

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO: ¿Desde dónde podemos actuar?

Dres. María Celeste Buompadre, Hugo A. Arroyo

INTRODUCCION

El sistema nervioso por sus características especiales difiere notablemente del resto de los tejidos en lo referente a su metabolismo energético. Características únicas de este parénquima como utilización exclusiva de glucosa con escaso margen de almacenamiento y alto consumo de oxígeno, obligan a un estrecho acoplamiento entre perfusión, metabolismo energético y función. Cuando el equilibrio se altera como por ejemplo en la isquemia, se desencadenan mecanismos que pueden llevar a la muerte neuronal, células que no serán reemplazadas. Comprender los mecanismos que controlan la muerte cerebral permitiría desarrollar intervenciones destinadas a evitarlos o postergar su progresión. La neuroprotección es uno de los principales intereses de los neurocientíficos. Se entiende como una estrategia de tratamiento terapéutico o también profiláctico, cuyo objetivo fundamental es prevenir u oponerse a la pérdida neuronal patológica que ocurre en enfermedades del SNC de diferentes orígenes, como por ejemplo: ictus, neurotrauma, enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas.

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino de 5 años de edad que consultó por hemiparesia braquiocrural derecha. Despertó por la mañana con irritabilidad, llanto y menor iniciativa motora de dicho hemicuerpo. Por persistencia del cuadro su

madre consultó 12 horas más tarde, se internó con diagnóstico de hemiparesia faciobraquiocrural derecha. Tenía como antecedente un soplo sistólico no estudiado y un síndrome febril persistente de 15 días de evolución a partir de la extracción de una pieza dentaria.

Examen físico: paciente parcialmente conectado con escasa colaboración al examen. Pupilas isocóricas reactivas, reflejo fotomotor y consensual positivo y bilateral. Movimientos oculares conservados. Parálisis central del VII par derecho. El examen del resto de los pares fue normal. En el sistema motor se encontró: hemiplejía faciobraquiocrural derecha, marcha con severa dificultad y sólo con ayuda. Lenguaje: afasia de expresión-comprensión. La TC de cerebro (19 horas después) mostró imágenes hipodensas corticales y subcorticales en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. (Figura 1). La RM de cerebro mostró en secuencias de difusión: restricción de la misma en el territorio de toda la arteria cerebral media (ACM) izquierda y una lesión contralateral en la sustancia blanca frontal derecha de iguales características (Figura 2). En T2 y FLAIR se observó imágenes hiperintensas en la misma zona compatibles con el diagnóstico de ACV isquémico. En la angiografía digital se observaron múltiples imágenes sugestivas de trombo en el trayecto de ambas arterias carótidas internas (Figura 3). El ecocardiograma mostró vegetaciones a nivel de válvula mitral con características que hacían sospechar valvulopatía reumática. En resumen, el paciente había tenido un ACV isquémico de tipo cardioembólico

Servicio de Neurología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

secundario a endocarditis bacteriana como complicación de una cardiopatía reumática y una extracción dentaria.



Figura 1: TC de cerebro: imágenes hipodensas corticales y subcorticales en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

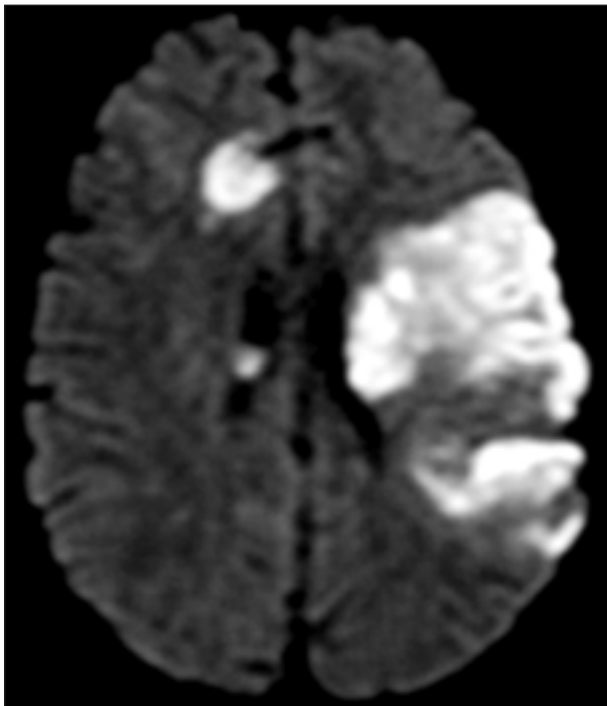


Figura 2: RM de cerebro, secuencia Difusión: restricción de la difusión en el territorio de toda la arteria cerebral media (ACM) izquierda y una lesión contralateral en la sustancia blanca frontal derecha de iguales características.



Figura 3: Angiografía digital de arteria Carótida Primitiva y bifurcación: imágenes compatibles con trombos frescos a nivel de arteria Carótida Interna Izquierda.

El niño se fue de alta 15 días más tarde con persistencia de la hemiplejía faciobraquiocrural, escasa mejoría de la comunicación verbal y con anticoagulantes orales. Actualmente el paciente tiene 10 años, presenta una severa hemiplejía derecha y distonía de la mano homolateral que le ocasionan severas limitaciones en las actividades cotidianas. Concorre a escuela especial. La evaluación neuropsicológica evidenció rendimiento intelectual bajo (WISC III abreviado), coordinación Visomotora Gráfica límite (Bender) y déficit en la expresión y abstracción verbal. La calidad de vida tanto para los padres como para el paciente fue calificada como mala. Era un niño aparentemente sano hasta los 5 años que presentó un episodio isquémico cerebral y desarrolló severas secuelas motoras y cognitivas. Entonces, nos cuestionamos ¿cómo podríamos haber evitado, o al menos mejorado, la evolución de este paciente? Describiremos los factores de riesgo y las medidas de prevención para el accidente cerebro vascular isquémico.

DISCUSION

Factores de riesgo para ACV Isquémico, medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria.

Prevención primaria

Los factores de riesgo tradicionalmente des-

criptos en los adultos como diabetes, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y hábitos de vida como tabaquismo, alcoholismo o sedentarismo, por el momento en la edad pediátrica no se relacionan con ACV isquémico. No podemos descartar que la obesidad y/o sedentarismo sean factores de riesgo en estos niños al alcanzar la adultez.

Existe una extensa lista de factores de riesgo para ACV isquémico en pediatría pero aplicar medidas para evitar el desarrollo de la enfermedad está limitado sólo a algunas situaciones.

Uno de los factores de riesgo más frecuentes y mejor reconocido es la enfermedad cardiovascular ya sea congénita o adquirida. Las cardiopatías complejas cianósicas son una condición común para el desarrollo del ACV isquémico, tanto arterial como venoso. La mayoría de los pacientes presentan un stroke asociado a otro factor de riesgo que se comporta como desencadenante tales como los procedimientos cardíacos (cirugía, biopsia o intervencionismo) o los eventos no cardiovasculares (inmovilización prolongada o enfermedades subyacentes como policitemia o anemia)¹. El procedimiento cardíaco más frecuentemente asociado con ACV isquémico es el Fontan y especialmente en el primer año de vida². El tratamiento con anticoagulantes, la corrección de la anemia ferropénica y el tratamiento quirúrgico correctivo en las cardiopatías son medidas aplicables^{2,3}.

La cardiopatía reumática, la endocarditis, la miocarditis y el mixoma son factores de riesgo para ACV isquémico. Tanto en la fiebre reumática como la endocarditis bacteriana, actuamos previniendo el desarrollo de la enfermedad. Se recomienda la profilaxis antibiótica antes y después de distintas intervenciones (manipulación dental en pacientes susceptibles) y tratamiento enérgico de la sepsis y de las infecciones locales así como la asepsia cuidadosa durante la cirugía y el cateterismo cardíaco⁴.

Otro factor de riesgo frecuente son las vasculopatías. Una de ellas es la arteriopatía secundaria a la infección por el virus de varicella zoster⁵. La indicación de la vacuna como una medida de prevención para el ACV es discutida⁶.

La disección arterial o vasculopatía secundaria a TEC leve probablemente disminuyan con los programas de educación para la prevención de accidentes⁷.

Las infecciones (meningitis, encefalitis, absceso cerebral, sepsis, varicella zoster, VIH, parvovirus B19 e influenza A) también se asocian con ACV isquémico en la población pediátrica. Un tratamiento oportuno de las infecciones y el uso de vacunas podrían convertirse en medidas preventivas².

El Proyecto sobre prevención del stroke en enfermedad de células falciformes² fue el primer ensayo clínico aleatorizado en niños con ACV isquémico y evaluó la eficacia de transfusiones seriadas de sangre en pacientes con esta enfermedad contra el tratamiento habitual. Los resultados fueron exitosos, sin embargo, esta hemoglobinopatía no es frecuente en nuestro medio.

Prevención secundaria

Son las medidas orientadas a detener o retardar el progreso de una enfermedad o problema de salud, ya presente en un individuo en cualquier punto de su aparición.

La isquemia cerebral no es un evento único sino un proceso, como tal es posible modificar su curso y alterar el resultado final. De modelos experimentales, se desprende que las intervenciones deben ser llevadas a cabo a la brevedad, idealmente en los minutos que siguen a la oclusión arterial. El mayor avance de los últimos años ha sido el reconocer las etapas de la cascada isquémica, las que podrían ser modificadas, con el objeto de obtener el menor daño posible tras un evento isquémico.

Mecanismo de la isquemia cerebral (cascada isquémica)

Básicamente la isquemia cerebral se produce por una falla en la circulación cerebral que puede producirse en el sistema arterial (isquemia arterial) o en el sistema venoso (isquemia venosa). En la isquemia arterial (el caso de nuestro paciente) dos son los mecanismos posibles: trombótico es decir que en el interior del vaso cerebral se forma un trombo o coágulo o embólico por un trombo originado en algún lugar del aparato cardiovascular y que se desplaza hasta impactar en un vaso cerebral de menor calibre y finalmente obstruir la circulación en forma total o parcial⁸. Si un vaso cerebral se ocluye, se produce una reducción del flujo sanguíneo, seguida rápidamente por inhibición de la síntesis proteica, depleción de los almacenes de energía intracelular, despolarización de las membranas y liberación del potasio extracelular. Existe un aumento inicial en la extracción de oxígeno y del metabolismo de la glucosa con acidosis láctica. La despolarización de las membranas provoca apertura de los canales cálcicos operados por voltaje. Se libera glutamato que activa los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) provocando un incremento a la permeabilidad del sodio con edema celular y mayor elevación del calcio intracelular, el cual activa un gran número de vías enzimáticas nocivas causando fosforilación proteica, proteólisis citoesquelética; producción de ácido araquidónico con formación de radicales

libres y elevación de los niveles de ácido nítrico. Incrementos en los niveles de neurotransmisores tales como el ácido gamma-amino-butírico, dopamina y norepinefrina, pueden actuar de manera deletérea. Las consecuencias son múltiples e incluyen ruptura de la membrana neuronal y el daño a la función mitocondrial. Las citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina-1 (IL-1) producen inflamación tisular y moléculas adhesivas interactúan con leucocitos con el endotelio vascular, provocando daño a nivel de la barrera hematoencefálica, ocluyendo la microcirculación y creando un fenómeno de "no-reflujo". Este proceso es el responsable de inducir y mantener los mecanismos de inflamación y apoptosis implicados en la isquemia cerebral⁹.

En el tejido cerebral sometido a isquemia aguda se diferencian dos tipos de daño: uno inmediato y uno tardío. El inmediato, irreversible, ocurre en el área que circunda al vaso ocluido, con flujo sanguíneo cero y se denomina *core*. Rodeando al core hay un área llamada *zona de penumbra*, cuyo flujo sanguíneo ha disminuido notablemente, aunque sin llegar a desaparecer. Los cambios son funcionales y es potencialmente viable¹⁰.

Por lo tanto, el objetivo de las terapias farmacológicas es recuperar el tejido cerebral potencialmente viable a través de: drogas trombolíticas que reestablezcan el flujo sanguíneo cerebral (objetivo: reperfusión) y de terapias neuroprotectoras cuya finalidad es modificar los componentes de la cascada neurotóxica que sigue a la isque-

mia, evitar la muerte celular en la zona de penumbra, limitar el volumen del infarto y mejorar la evolución de los pacientes¹¹. (Tabla 1).

Las indicaciones de tratamiento para evitar un nuevo episodio isquémico son para pacientes con arteriopatía cerebral (no incluida la disección arterial o el síndrome de Moyamoya) que deberán recibir aspirina (1-3 mg/kg/día).

La anticoagulación se considerará en pacientes con: disección arterial (sin evidencia de sangrado) por un máximo de 6 meses; recurrencia a pesar del tratamiento con aspirina; pacientes con fuentes embólicas cardíacas y con trombosis venosa cerebral por un máximo de 6 meses o hasta que se evidencie recanalización.

En pacientes con síndrome de Moyamoya es necesario evaluar la revascularización quirúrgica. Aquellos con evidencia de una tendencia pro-trombótica se debe realizar un seguimiento con el Hematólogo¹⁵.

Prevención terciaria en el ACV isquémico

Los datos de la evolución de pacientes pediátricos con ACV isquémico son limitados, pero se reconoce una morbilidad significativa motora, cognitiva y conductual como lo ejemplifica el caso de nuestro paciente¹⁶.

La rehabilitación del paciente debe comenzar después del diagnóstico. Las dificultades que experimentan los pacientes pueden evolucionar a través del tiempo debido al crecimiento y desarrollo del niño. Se requiere considerar el impacto sobre las funciones sensitivoperceptivas, motoras y cognitivas afectadas. El principal objeti-

TABLA 1: DROGAS DE ACCION TROMBOLITICA Y NEUROPROTECTORA.

	Objetivos	Nombre	Acción
Drogas trombolíticas	Disolución del trombo, recanalización del vaso y reperfusión.	Activador tisular del plasminógeno (t-PA)	Actúa casi exclusivamente sobre el plasminógeno unido a la fibrina del trombo ⁹ . Relativa experiencia en pediatría ¹² .
		Uroquinasa-estreptoquinasa	No son trombo específicos.
		Desmoteplase	En desarrollo, menor complicación hemorrágica ¹³ .
Drogas Neuroprotectoras	Modificar los componentes de la cascada neurotóxica, evitar la muerte celular en la zona de penumbra y limitar el volumen del infarto.	Traxoprodil	Limitan el efecto del glutamato ^{9,11,12} en desarrollo
		Piclozotan	Disminución de la isquemia inducida por glutamato En desarrollo ¹³ .
		DB-b99	Quelantes de iones metálicos bivalentes Inhibe la oxidación por estrés en la calpaína. En desarrollo ¹⁴
		Citicoline	Contribuye a la integridad de la membrana celular por disminución del metabolismo lipídico ¹¹ .
		Acido Arundic (en desarrollo)	Modulador astrocitario ¹³
		NXY-059 (Cerovive)	Antioxidante. Capta radicales libres, evita la disfunción mitocondrial ¹³ .

vo es que el paciente logre jugar, cuidarse, disfrutar el tiempo libre y cumplir con las pautas escolares.

Con la terapia sensitivomotora se trata de mejorar el control motor y la independencia física y se promueve el desarrollo progresivo de las pautas madurativas. La hemiparesia es la secuela más común. La espasticidad es frecuente y en aquellos pacientes con lesión de los ganglios de la base aparece distonía o un patrón mixto (hemiparesia con distonía). La hemidistonía puede desarrollarse más tardíamente y en general luego de un período de aparente buena recuperación luego del evento isquémico¹⁷. La mano se afecta más gravemente. Si la espasticidad provoca limitaciones funcionales o discomfort, la toxina botulínica puede utilizarse para reducir el tono muscular y mejorar la motilidad articular.

Se recomienda el uso de ortesis de tobillo-pie para aquellos pacientes con severo compromiso del miembro inferior. Su objetivo es mantener la longitud del músculo y mejorar la marcha.

El ACV isquémico puede deteriorar el lenguaje tanto a corto como largo plazo y en cualquier nivel: en el input (afasias receptivas), en el procesamiento del lenguaje (problemas gramaticales, en la búsqueda de palabras y otras afasias), en la producción del habla (disartria) y en el lenguaje lecto-escrito (dislexia). Todo paciente con afectación del lenguaje debería ser referido a un especialista con estrecha colaboración de psicólogo, otros terapeutas, maestros y trabajadores sociales.

Los pacientes con ACV isquémico pueden tener tanto una afectación cognitiva global como en algún aspecto específico que generalmente se subestiman. Aunque con evidencia limitada, los niños con lesiones isquémicas amplias tienen un peor pronóstico cognitivo. Se debe realizar una evaluación completa de las funciones cognitivas del niño para identificar la necesidad de educación especial. Todas las secuelas pueden afectar la calidad de vida del paciente. Un terapeuta ocupacional debe identificar las dificultades y trabajar en esta área para mejorar el desempeño personal del niño y su interacción con el medio ambiente familiar y escolar.

La epilepsia es otra secuela que puede presentarse en cualquier momento de la evolución del cuadro. La dificultad en el manejo de la epilepsia, la frecuencia de las convulsiones y la resistencia a las drogas antiepilépticas varía y no parece ser independiente de la extensión de la lesión.

En este paciente se perdieron varias oportunidades de prevención: profilaxis de fiebre reumática, de endocarditis bacteriana en un portador de valvulopatía con un procedimiento odontológico y luego demora en las consultas de

cuadro febril persistente y presencia de signos neurológicos. En todos los momentos la familia consultó tardíamente y esto determinó pérdida de posibilidades en las que se podría haber actuado en forma preventiva y evitado secuelas.

Conclusiones

El ACV es un serio problema en salud y carece aún de tratamiento efectivo. Como vimos las secuelas y la discapacidad que ocasiona una lesión isquémica varían en gravedad pero de algún modo afectan la calidad de vida de los pacientes. Tratar de reducir y recuperar la mayor cantidad de parénquima cerebral es un proyecto que debe desarrollarse. Las drogas trombolíticas como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y las terapias neuroprotectoras aún son parte del futuro, pero hoy ya es posible trabajar en la educación de los profesionales que reciben y atienden a los niños con ACV isquémico. Finalmente el manejo multidisciplinario puede brindar al niño y su familia una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Nowak-Göttl U, Günter G, Kurnik K, Sträter R, Kirkham F. Arterial Ischemic Stroke in Neonates, Infants and Children: An Overview of Underlying Conditions, Imaging Methods, and Treatment Modalities. *Seminars in Trombosis and Hemostasis* 2003;29:405-412.
2. Lynch JK, Han CJ. Pediatric Stroke: What Do We Know and What Do We Need to Know? *Seminars in Neurology* 2005;25:410-421.
3. Kumar K. Neurological complications of congenital heart disease. *Indian J Pediatr.* 2000 Mar;67(3 S):S15-9.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Arbin AM. Nelson Tratado de pediatría. Decimoquinta edición. McGraw-Hill. Interamericana.1998.
5. Ganesan V, Kirkham FJ. Mechanisms of ischaemic stroke after chickenpox. *Arch. Dis. Child.* 1997;76:522-525.
6. Wirrel E, Hill MD, Jadavi T et al. Stroke after varicella vaccination. *J Pediatr.* 2004;145:845-847.
7. Dharker SR, Mittal RS, Bhargava N. Ischemic lesions in basal ganglia in children after minor head injury. *Neurosurgery.* 1993;33:863-5.
8. Arroyo HA, Tamer I. Cerebrovascular disease in childhood and adolescence. *Ischaemic cerebral accidents.* *Rev Neurol.* 2002;34:133-44.
9. Schäbitz WR, Fisher M. Perspectives on neuroprotective stroke therapy. *Biochemical Society Transactions* 2006;34:1271-76.
10. Hakim A M: The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci*1987;14:557-59.
11. Davis S. Optimising Clinical Trial Design for Proof of Neuroprotection in Acute Ischaemic Stroke: The SAINT Clinical Trial Programme. *Cerebrovascular Disease* 2006;22 (s1):18-24.
12. Ortiz GA, Koch S, et al. Successful intravenous thrombolysis for acute stroke in a child. *J Child Neurol.* 2007; 22(6):749-52.
13. Green AR, Shuaib A. Therapeutic strategies for treatment of stroke. *Drug Discovery Today* 2006;11:681-93.
14. Friedman J et al. The lipophilic transition modulator DP-b99 attenuates oxidative stress-induced neuronal death. *Soc. Neurosci.* 2004
15. Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood. Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit. Royal Collage of Physicians, 2004)
16. Jordan LC Stroke in childhood. *Neurologist.* 2006;12:94-102.
17. Buompadre MC, Arroyo HA, Grupo de ACV. Basal ganglia and internal capsule stroke in childhood: risk factors, neuroimaging and outcome in a series of 28 patients. Enviado para su publicación *Journal of Child Neurology.*