

**Palabras clave**

Hipertensión arterial. Ataque cerebrovascular. Autorregulación cerebral. Infarto cerebral. Penumbra isquémica. Hemorragia cerebral.

**Abreviaturas utilizadas**

**HTA:** hipertensión Arterial  
**ACV:** ataque cerebrovascular  
**PA:** presión arterial  
**FSC:** flujo sanguíneo cerebral

**Síntesis Inicial**

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ataque cerebrovascular, estando relacionada con el ataque cerebrovascular isquémico y el hemorrágico.

La hipertensión arterial produce cambios funcionales (alteración de la autorregulación) y estructurales en la circulación cerebral.

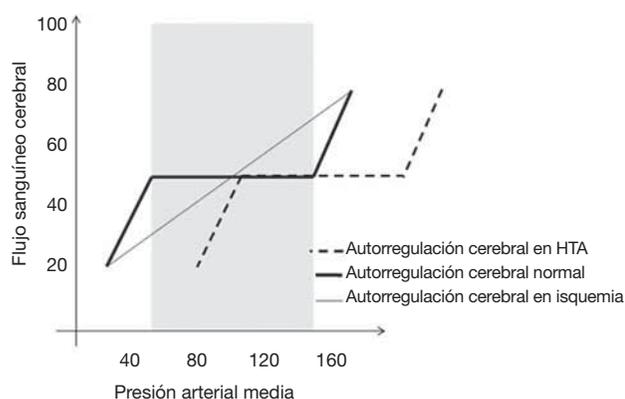
Las características del circuito vascular cerebral y los diferentes subtipos de enfermedad cerebrovascular deben tenerse en cuenta para el manejo de la presión arterial en el evento agudo, y en la prevención primaria y secundaria.

**INTRODUCCIÓN**

La HTA es el más importante y prevalente de los factores de riesgo modificables. La incidencia de ataque cerebral aumenta en relación directa a la elevación de la presión diastólica y sistólica, en hombres y mujeres de todas las edades. La HTA sistólica aislada, hecho frecuente en la población añosa, también aumenta considerablemente el riesgo de ataque cerebral. Si bien se la relaciona con todas las formas de enfermedad cerebrovascular, ya sea isquémica como hemorrágica, es en la génesis de la enfermedad de pequeña arteria donde tendría el mayor protagonismo. La HTA, favorece la formación de placas de ateroma en grandes arterias, y el desarrollo de arteriosclerosis y tortuosidad de pequeñas arterias cerebrales (< de 400  $\mu\text{m}$ ). Casi el 50% de los ACV se relacionan con la HTA y el manejo adecuado de la PA, aún con descensos menores de PA, podría ayudar a prevenir el riesgo del ACV.<sup>1</sup> Se estima que está presente en el 70-90% de los casos de ACV lagunar (secundarios a enfermedad de pequeña arteria), en el 40-50% de los aterotrombóticos y en menor porcentaje en los de origen cardioembólico. Dentro de los subtipos etiológicos de ACV, el infarto lacunar es una de las principales causas, y es probablemente la causa más común de compromiso cognitivo de origen vascular.

**FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL**

La propiedad de autorregulación que tiene la circulación cerebral permite a los vasos de resistencia contraerse o dilatarse en respuesta a determinados cambios en la presión de perfusión, con el fin de mantener un flujo relativamente constante. El FSC es de alrededor de 50 a 60 ml/100 g de tejido cerebral y por minuto, y la circulación cerebral al contrario de la coronaria, que depende de la PA diastólica, está en manos principalmente de la PA sistólica. Normalmente el FSC se mantiene constante entre valores de PA media entre 60 y 140 mmHg aproximadamente, la curva FSC/PA, en este rango, es plana. La curva de autorregulación cerebral en los pacientes con HTA se encuentra desplazada hacia la derecha (fig. 64-1), por lo tanto los cambios esperados a determinados valores de PA en un individuo normotenso ocurrirían a niveles más elevados en hipertensos. En modelos animales hipertensos, se ha demostrado que la relajación de los vasos cerebrales (como la arteria basilar, las arterias cerebrales medias y arteriolas cerebrales) se encuentra alterada, comparado con controles.<sup>2</sup> Estos cambios podrían ser reversibles con el tratamiento antihipertensivo, aunque no es conocido el grado, el tiempo y si ocurre en todos los individuos.<sup>2,3</sup>



**Figura 64-1.** Flujo sanguíneo cerebral en condiciones normales y de isquemia.

Por otro lado, en la etapa aguda del ACV la capacidad de autorregulación de los vasos cerebrales está alterada y por lo tanto, la presión de perfusión cerebral va a depender directamente de la PA (fig. 64-1). Durante el evento agudo, tanto isquémico como hemorrágico,<sup>4,5,6</sup> existe una respuesta hipertensiva transitoria. La causa primaria del incremento de la PA, es el daño o la compresión de regiones específicas del cerebro que regulan la actividad del sistema nervioso autónomo.<sup>1</sup> La cefalea, la retención urinaria, infecciones o el mismo estrés relacionado a la admisión hospitalaria, se relacionarían también con un desbalance autonómico a favor de un aumento de la actividad simpática con la consiguiente elevación de la PA.<sup>7</sup> Esta respuesta se ve exacerbada en pacientes previamente hipertensos, diabéticos, insuficientes renales, o en aquellos en los que se presenta un reflejo de Cushing (la elevación de la PA en respuesta a un aumento de la presión intracraneal).<sup>7</sup>

En el ACV isquémico, cuando un vaso detiene o disminuye en forma significativa su flujo hacia el tejido tributario, existe un área de isquemia no reversible (infarto) que aumenta con el correr del tiempo desde el inicio del mismo. Alrededor de la misma, existe un porción de tejido con disminución de su capacidad metabólica y eléctrica, pero cuyos cambios son reversibles, posiblemente por indemnidad de la función de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (zona de penumbra isquémica), dicha área es parénquima viable (fig. 64-2).<sup>7</sup> El tejido cerebral en penumbra isquémica no solo depende del flujo para su recuperación, sino que es un concepto dinámico, dependiente del tiempo, pudiendo permanecer viable no más de algunas horas. Sobre esta área es donde debe actuarse en el manejo del stroke agudo, con o sin trombolisis.

En la etapa aguda de la lesión vascular se afecta la autorregulación cerebral, por lo que el área isquémica presenta un flujo sanguíneo dependiente de forma pasiva de la PA media (fig. 64-1), esto explica la importancia del manejo adecuado de la PA, dadas las implicancias que tiene para la adecuada perfusión del tejido potencialmente viable. El aumento de la PA en este periodo abriría colaterales mejorando la perfusión del área de penumbra, en esta observación se basan aquellas propuestas de que aumentos no demasiado elevados de la PA mejorarían el pronóstico en el ACV isquémico.<sup>7</sup> La duda se

establece sobre el valor esperado de ese incremento y si es el mismo, para pacientes previamente hipertensos que para los que no lo eran. A su vez, el tejido infartado no está exento de sufrir complicaciones relacionadas con el valor de la PA en el evento agudo. La posibilidad de transformación hemorrágica del tejido isquémico se ve favorecida, entre otros factores, por los niveles elevados PA. Esta transformación hemorrágica, que se presentará con mayor o menor frecuencia dependiendo de la etiología del evento neurovascular, puede ser asintomática o presentarse como una complicación clínicamente evidente que modifique la evolución y las medidas terapéuticas a tomar.

En el caso de la hemorragia intracraneal, hasta no hace mucho tiempo se planteaba una situación similar. La llamada “zona de penumbra” perihematoma es hoy en día discutida,<sup>6</sup> y hay información a favor que un tratamiento agresivo de la PA en la etapa aguda sería seguro.

La alteración del mecanismo de autorregulación cerebral por la HTA ha creado algunos interrogantes sobre el manejo de la PA en pacientes con afectación cerebrovascular. Existe debate acerca de si los descensos bruscos de la PA en pacientes previamente hipertensos podrían afectar el FSC y la autorregulación.<sup>3</sup> Si bien, por lo antes mencionado, se podría inferir que el descenso en estos pacientes debería ser paulatino para evitar complicaciones secundarias, existen estudios con resultados controvertidos; algunos plantean que en pacientes leve a moderadamente hipertensos, incluso en etapas iniciales de la terapia antihipertensiva, la adaptación de los vasos cerebrales permitiría proteger al individuo de episodios de hipoperfusión.<sup>8</sup> De todas maneras, la afectación de la autorregulación cerebral y el efecto adverso del descenso rápido de la PA han sido demostradas en pacientes con hipertensión maligna, y se cree que también ocurriría en pacientes ancianos, con lesiones isquémicas de sustancia blanca y compromiso cognitivo.<sup>2,9</sup>



**Figura 64-2.** Gráfico de la zona de penumbra.

## CAMBIOS ESTRUCTURALES

Los pequeños vasos cerebrales son los encargados de irrigar las estructuras profundas (núcleos grises y sustancia blanca), siendo estas pequeñas arterias perforantes, vasos terminales sin circulación colateral. Dicho lecho arterial es muy susceptible a los cambios de flujo focales o sistémicos, y el sitio más común para los cambios arterioscleróticos secundarios a la edad, hipertensión y diabetes mellitus. Desde el punto de vista anatómico-patológico una respuesta esperada ante la HTA no controlada es el engrosamiento arteriolar a fin de proteger a la circulación capilar. Esto puede ponerse en evidencia en ocasiones observando en el fondo de ojo las arteriolas retinales “en cable de cobre o de plata”.<sup>3</sup> Los cambios en la circulación cerebral podrían ser los causantes de daño cerebrovascular silente y la susceptibilidad que tienen estos pacientes a sufrir, además de un primer evento cerebrovascular, su recurrencia; y los cambios de la sustancia blanca profunda, llamados leucoaraiosis.<sup>3</sup>

Dentro de la patología cerebrovascular es importante destacar a la lesión de los pequeños vasos cerebrales, donde la HTA es uno de los factores predisponentes más importantes. El término “enfermedad de pequeña arteria” hace referencia a todos los procesos patológicos que afectan a los pequeños vasos del cerebro, ya sean pequeñas arterias, arteriolas, capilares y pequeñas venas.<sup>10</sup> Si bien en general se refiere a esta patología como sinónimo de eventos isquémicos lacunares o lesiones de sustancia blanca, su espectro de patología abarca tanto eventos isquémicos como hemorrágicos. Es frecuente el hallazgo de microhemorragias asintomáticas (con técnica de eco-gradiente) y/o hiperintensidades en la sustancia blanca (en el T2) en la resonancia magnética de cerebro de pacientes HTA asintomáticos, el tratamiento antihipertensivo podría detener o enlentecer la progresión de estas lesiones encontradas por esta técnica de diagnóstico.<sup>11</sup>

La forma etiopatológica de la enfermedad de pequeña arteria más frecuente es la arterioesclerosis, se caracteriza por la pérdida de músculo liso en la túnica media, depósitos de material fibroglialino, estrechamiento de la luz y engrosamiento de la pared arterial; dichos cambios se observan también en riñón, retina y otros órganos.<sup>10</sup> Esta forma de presentación está relacionada con factores como edad, diabetes y especialmente la HTA; y es probable que el tratamiento antihipertensivo adecuado modifique estos cambios patológicos.<sup>10</sup>

El hematoma intracerebral profundo, es una de las formas de presentación de la enfermedad cerebrovascular en los pacientes hipertensos. Su producción se relaciona con los cambios mencionados en las ramas de las arterias penetrantes que nutren las regiones profundas del cerebro (tálamo, ganglios de la base y cápsula interna), que en el caso de las lesiones hemorrágicas se ven favorecidos por la elongación, dilatación y posterior ruptura de estos vasos (microaneurismas). Existen reportes de la presentación de lesiones isquémicas distantes y asincrónicas en pacientes que sufren o sufrieron ACV hemorrágicos,<sup>12</sup> y es posible que el manejo agresivo de la HTA y su descenso estén posiblemente impli-

cados, entre otras causas. Ésta teoría avala la hipótesis de dos presentaciones de una misma enfermedad.

## CONSECUENCIAS EN LA TERAPÉUTICA

Sobre los vasos sanguíneos cerebrales actúan con preferencia algunos agentes y no otros: la circulación cerebral posee receptores de angiotensina II (que explican la respuesta de este árbol vascular a los bloqueantes de receptores de angiotensina II y a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina); existe inervación alfa-adrenérgica (respuesta a antagonistas alfa). Por otro lado, los bloqueantes de canales de calcio tienen especificidad variable, mientras que los bloqueantes beta-adrenérgicos tienen poca o nula acción.<sup>2</sup> Son numerosos los fármacos antihipertensivos evaluados, tanto en prevención primaria como secundaria del ACV, y aun se discute si lo importante es la clase de fármaco utilizado o el hecho de bajar la PA. Al momento, lo más aceptado, es que lo efectivo es disminuir la PA, y aún se discute si un tipo especial de agente agrega algún beneficio en particular por encima del efecto antihipertensivo.

Las alteraciones funcionales y estructurales relacionadas a la HTA, traen consecuencias en conductas terapéuticas. Éstas se deben plantear en distintos escenarios, dependiendo del momento evolutivo de la HTA y su relación con la enfermedad cerebrovascular. De esta manera, se pueden plantear tres momentos diferentes en el manejo antihipertensivo, según el estadio de la enfermedad cerebrovascular: la prevención primaria, el tratamiento del evento agudo y la prevención secundaria.

En cuanto al tratamiento de la PA en la prevención primaria es quizás donde exista menos discusión. Para la prevención primaria de stroke, tanto isquémico como hemorrágico, el tratamiento de la HTA está recomendado, dado que está bien establecido que en población sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular, a mayor PA mayor riesgo de ACV.<sup>13</sup> En prevención primaria prima el concepto de “cuanto más bajo mejor” para los niveles de PA. De alguna manera es esperable que al encontrarse expuestos a niveles menores de PA, estos pacientes presenten menos cambios anatómopatológicos en sus vasos cerebrales, y esto también podría no solo actuar en la prevención de eventos cerebrovasculares sintomáticos, sino también de las lesiones silentes subcorticales y el deterioro cognitivo de origen vascular.

Un escenario diferente es el manejo de la HTA durante la fase aguda del ataque cerebral, donde un tratamiento agresivo no es recomendado. En el ACV isquémico agudo, en la mayoría de los estudios se ha encontrado un aumento de la morbimortalidad relacionado a incrementos tanto en la PA sistólica, como diastólica y media (principalmente con la primera).<sup>7</sup> Existiría una curva en forma de “U” en donde los niveles bajos de PA (en ocasiones relacionados también en cardiopatías concomitantes) como es bien conocido se relacionan con un peor pronóstico, pero además los niveles elevados también lo están.<sup>14</sup> En el ACV hemorrágico, tanto el incremento de PA sistólica como diastólica se relaciona con mayor mortalidad, incapacidad funcional o ambos.<sup>7</sup> Los

niveles por encima de los cuales la PA debería ser tratada, según las recomendaciones, son mayores para el ACV isquémico respecto al hemorrágico.<sup>4,5</sup>

En prevención secundaria, numerosos estudios y revisiones, han demostrado que la reducción de la PA en los pacientes que han sufrido un stroke reduce su recurrencia, la presentación de infarto agudo de miocardio u otra patología vascular con un decremento no significativo en la mortalidad;<sup>3</sup> el nivel deseado de PA en estos estudios no es uniforme, por lo que es difícil recomendar un objetivo general a alcanzar en la terapia de prevención secundaria. Además, existen situaciones especiales, hay dudas respecto a qué niveles deberían alcanzar aquellos pacientes con daño severo en la circulación cerebral, así como también en pacientes con estenosis carotídeas significativas. Excesivos descensos en los niveles de PA, principalmente por la noche, pueden derivar en eventos isquémicos silentes,<sup>15</sup> sobre todo en pacientes con los factores previamente mencionados. Un tratamiento agresivo en pacientes hipertensos crónicos con antecedente de ACV y deterioro de sus funciones mentales superiores de grado leve, puede agravar los síntomas cognitivos, pudiendo explicarse por una caída del flujo sanguíneo cerebral, por el desplazamiento de la curva de autorregulación. En pacientes ancianos se demostró una reducción más marcada de la mortalidad en aquellos tratados de forma menos agresiva en cuanto a la terapia antihipertensiva.<sup>16</sup>

Otra población de riesgo ante los cambios de la PA, son los pacientes que presentan una estenosis carotídea hemodinámicamente significativa. El riesgo de ACV aumenta con los aumentos de la PA en los pacientes con enfermedad carotídea sintomática, y de igual manera en los pacientes con oclusión carotídea unilateral; pero por otro lado en pacientes con estenosis significativa carotídea bilateral, valores bajos de PA también lo aumentan.<sup>3</sup> Estenosis >70% de la carótida interna o una luz de la misma <2 mm, presentan riesgo elevado de padecer eventos isquémicos ante episodios de hipotensión, en áreas limítrofes de la circulación cerebral distal.

Es controvertido hasta donde los cambios en la autorregulación cerebral, en pacientes hipertensos, son reversibles con la terapia antihipertensiva. A pesar de existir estudios en los que no se ha demostrado, ni a corto ni a mediano plazo, la falta de respuesta adaptativa de la vasculatura cerebral al inicio de la terapia antihipertensiva,<sup>8</sup> otros autores prefieren ser cautos respecto a la intensidad de instauración de la medicación en pacientes que ya han sufrido una ACV, aquellos con lesión de pequeña arteria, o con deterioro cognitivo.<sup>3</sup>

Los pacientes que sufrieron un ACV deben controlar la PA. El objetivo para la mayoría será el más cercano a los "valores normales" de la misma; de todas maneras deberá evaluarse en forma individual ese valor objetivo, y la forma en la que se alcanza.

Conocer correctamente los diferentes subtipos de enfermedad cerebrovascular, el rol que la HTA cumple en su origen y evolución, los cambios funcionales y estructurales que ella desencadena, ayudará tanto en la prevención del ACV,

como a su correcto tratamiento, debiendo adaptarse al momento evolutivo y al tipo de paciente, para obtener el mejor beneficio posible.

## Bibliografía sugerida

1. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776-785.
2. Ruland S, Aiyagari V. Cerebral Autoregulation and Blood Pressure Lowering. *Hypertension* 2007; 49: 977-978.
3. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC. Update on the Management of Hypertension for Secondary Stroke Prevention. *Eur Neurol* 2012; 68: 1-7.
4. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ y col. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
5. Broderick J, Connolly S, Feldmann E y col. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 2001-2023.
6. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C y col. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 2108-2129.
7. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol* 2009; 8: 938-48.
8. Zhang R, Witkowski S, Qi Fu, Claassen JA, Levine BD. Cerebral Hemodynamics After Short- and Long-Term Reduction in Blood Pressure in Mild and Moderate Hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1149-1155.
9. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, van Lieshout JJ. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation* 2004; 110: 2241-2245.
10. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701.
11. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O y col. Effects of Blood Pressure Lowering on Cerebral White Matter Hyperintensities in Patients With Stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644-1650.
12. Menon RS, Burgess RE, Wing JJ y col. Predictors of Highly Prevalent Brain Ischemia in Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2012; 71: 199-205.
13. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ y col. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke* 2011; 42: 517-584.
14. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K y col. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255: 257-265.
15. Sare GM, Gray LJ, Wardlaw J, Chen C, Bath PM. Is lowering blood pressure hazardous in patients with significant ipsilateral carotid stenosis and acute ischaemic stroke? Interim assessment in the 'Efficacy of Nitric Oxide in Stroke' Trial. *Blood Pressure Monitoring* 2009; 14: 20-25.
16. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM y col. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28: 1366-1372.