

Palabras clave

Edema cerebral, hipertensión arterial, encefalopatía, barrera hematoencefálica, disfunción endotelial.

Abreviaturas utilizadas

EH: encefalopatía hipertensiva

HTA: hipertensión arterial

SLEPR: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Síntesis Inicial

La encefalopatía hipertensiva es una emergencia médica. El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible engloba la clínica y las imágenes cerebrales descritas en la encefalopatía hipertensiva. La hipertensión arterial, aunque frecuente, no siempre está presente en el desarrollo de leucoencefalopatía posterior reversible. El edema cerebral, la alteración anatómica patognomónica de la encefalopatía hipertensiva y del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible dependen del aumento de la permeabilidad capilar. En la encefalopatía hipertensiva el aumento exagerado de la presión arterial induciría vasodilatación pasiva a nivel de la circulación cerebral, disfunción endotelial y disrupción de la barrera hematoencefálica. En el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, que cursa con valores normales o ligeramente elevados de presión arterial, el disturbio hemodinámico participante vasoconstricción/vasodilatación continua siendo controvertido.

INTRODUCCIÓN

La EH es una emergencia médica, con alto riesgo de vida, que sin tratamiento adecuado resulta en daño irreversible para el sistema nervioso central. Aproximadamente el 15% de los pacientes con crisis hipertensivas presentan el síndrome de EH, que se caracteriza de forma clínica por HTA grave, cefaleas, confusión, trastornos visuales, estupor y convulsiones.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TÉRMINO

En 1914, Volhard y Fahr diferencian los síntomas y signos neurológicos (cefalea, apatía, desorientación, somnolencia, afasia, hemiparesia) de la HTA asociada a enfermedad renal, a los que engloban bajo el término de “pseudouremia”, de los síntomas neurológicos asociados a la insuficiencia renal (uremia).

En 1925, Oppenheimer y Fishberg utilizan por primera vez el término de EH para identificar el síndrome neurológico compuesto por cefaleas, amaurosis, convulsiones, afasia y hemiplejía que presentaban algunos pacientes con

HTA grave durante la evolución de una glomerulonefritis aguda y, con menor frecuencia, durante la evolución de otras nefropatías; consideraron que estos síntomas de disfunción cerebral se correlacionaban con el aumento de la presión arterial y constituían la manifestación clínica del disturbio de la circulación cerebral, consecuencia directa de la HTA, y remarcaron que el signo clínico más conspicuo en estos pacientes eran las convulsiones.¹

Diez años más tarde, Volhard reconoce que el síndrome compuesto por cefaleas, vómitos, somnolencia, apatía, convulsiones, estupor, coma y edema de papila, que ocurre principalmente en pacientes con HTA maligna y que él denomina “uremia ecláptica”, es idéntico al descrito por Oppenheimer como EH. Sin embargo, debido a la imprecisión con la que se utiliza el término en la medicina clínica y la falta de estudios clínicos-patológicos detallados, resulta casi imposible definir con precisión los cambios neuropatológicos de la EH.

Confirmando la tendencia de la época, Ziegler describe las lesiones cerebrales en los pacientes hipertensos, sin establecer diferencias entre HTA benigna y maligna y no establece el sustrato anatómico de la EH. Asimismo, otros auto-

res utilizan el término EH para describir cualquier episodio neurológico que acontece en un paciente hipertenso.

Al principio de los '80, Dinsdale² define al edema cerebral, focal o generalizado, secundario al aumento de la permeabilidad vascular, como el componente patológico más ominoso del síndrome de EH. Describe, además, cambios de arteritis necrotizante en las arterias penetrantes, exudados perivasculares y microinfarto y, en los pacientes con HTA de larga data, hipertrofia de la capa media y hialinosis de los vasos cerebrales.

En 1996, Hinchey y colaboradores³ utilizan por primera vez el término "síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible" (SLEPR) para describir los síntomas neurológicos de cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones, amaurosis e imágenes de leucoencefalopatía posterior en la tomografía computada o resonancia magnética cerebral que presentan algunos pacientes, con descompensaciones agudas, durante la evolución de distintas situaciones clínicas (eclampsia, enfermedades autoinmunes, enfermedades renales, tratamientos con interferón y/o inmunosupresores) (tabla 65-1).

Este nuevo término engloba, básicamente, la clínica y las imágenes ya conocidas para el síndrome de EH. Sin embargo, y a pesar de que la HTA está asociada con frecuencia al SLEPR (entre el 75-80% en algunas series), en algunos pacientes el aumento de la presión arterial no se detecta o es muy leve (pacientes con tratamiento inmunosupresor).³

Por lo tanto, el viejo término de EH debería preservarse solo para aquellos pacientes que muestran el aumento de la presión arterial asociado a la sintomatología neurológica y las imágenes cerebrales características.

Tabla 65-1 Condiciones clínicas asociadas al síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Hipertensión arterial - Encefalopatía hipertensiva.

Preeclampsia - Eclampsia.

Inmunosupresión postrasplante.

- Ciclosporina - Tacrolimus

Fármacos antineoplásicos.

Enfermedades autoinmunes.

- Lupus eritematoso - Granulomatosis de Wegener - Esclerodermia - Periarteritis nodosa

Infecciones - Sepsis.

Antirretrovirales.

Hipercalemia - Hiperparatiroidismo.

Altas dosis de corticoides.

Hipomagnesemia.

Efedrina en dosis altas.

Síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento con inmunoglobulinas.

Feocromocitoma.

Medios de contraste yodados.

BREVE DESCRIPCIÓN ANATOMO-FISIOLÓGICA DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL

Las arterias cerebrales intracraneales, ramas que parten del polígono de Willis, se ramifican en arterias progresivamente más pequeñas, las arterias piales, que se ramifican en arterias de menor calibre que penetran en el tejido cerebral y se dividen en arteriolas y capilares. Tanto las arterias como las arteriolas poseen una o más capas de células musculares lisas que regulan el diámetro vascular. En los capilares, los miocitos están remplazados por los pericitos: las pequeñas arteriolas (<100 µm) y los capilares están rodeados por las prolongaciones terminales de los astrocitos.⁴ Estas estructuras, las células endoteliales capilares, pericitos, astrocitos y procesos neuronales, constituyen la unidad neuroglivascular. Todas estas células interactúan entre sí en la regulación del flujo cerebral, en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y en la homeostasis neuronal. La barrera hematoencefálica (barrera física) es el componente dinámico de esta unidad y es la interfase fundamental para el intercambio de moléculas entre la sangre y el líquido intersticial.⁵ La disrupción de la barrera hematoencefálica participa en la fisiopatología de numerosas patologías neurológicas.

Las células endoteliales de los capilares cerebrales que forman la barrera hematoencefálica se caracterizan por la presencia de uniones ajustadas herméticas (*tight junctions*) y uniones de adhesión intercelulares (*adherence junctions*), polarizada expresión de transportadores de membrana y receptores, que son las responsables del transporte activo de sustancias nutrientes y de la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas para las células cerebrales.

La presencia de las uniones ajustadas y de adhesión favorece el transporte transcelular de sustancias en lugar del paracelular. Estas uniones están constituidas por complejos de proteínas: proteínas de transmembrana (occludin y claudin) y proteínas de unión que se extienden al espacio intercelular y conectan las células endoteliales adyacentes, extendiendo la conexión con proteínas del citoplasma.

Una característica distintiva de la circulación cerebral es que las arterias grandes y las arterias de la superficie cerebral (arterias piales) representan en forma conjunta el 60% de la resistencia vascular total.⁶ Así, la presión en las arterias antes de dividirse en arterias penetrantes es aproximadamente la mitad que la presión sistémica, por lo tanto, las arterias cerebrales y las arterias piales participan en forma fundamental en la regulación del flujo cerebral y de la presión de perfusión en la microcirculación.

RESPUESTAS ADAPTATIVAS DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL

Hiperemia funcional

El flujo cerebral es capaz de adaptarse a los requerimientos energéticos regionales. Se denomina hiperemia funcional

al aumento de flujo sanguíneo a una región del cerebro en actividad. El óxido nítrico, los prostanoideos y la adenosina liberada por el endotelio, astrocitos y neuronas participan en esta vasodilatación regional. La vasodilatación de las arterias penetrantes se acompaña de vasodilatación de las arterias piales y de esta forma se aumenta de manera eficiente el flujo cerebral. El aumento del flujo cerebral secundario a la activación cerebral está atenuado en los pacientes hipertensos.

Autorregulación cerebral (fig. 65-1)

La autorregulación es una función intrínseca de la vasculatura cerebral, cuya función es mantener constante el flujo sanguíneo cerebral durante las normales fluctuaciones de la presión arterial. Los vasos cerebrales poseen un tono vascular intrínseco. Con la autorregulación, los vasos cerebrales se dilatan cuando la presión arterial disminuye y se contraen cuando está aumentada. Tanto la vasodilatación como la vasoconstricción están reguladas por el endotelio que libera óxido nítrico para la dilatación y tromboxano A₂ y endotelina para la contracción.

La autorregulación se produce, de manera fundamental, a nivel de las arterias con un diámetro entre 30-300 μm , que son los principales vasos de resistencia.

En el humano, el límite inferior y superior de la autorregulación está aproximadamente entre 40-60 y 150-160 mm Hg de presión media, respectivamente. Por lo tanto, entre ambos límites de la autorregulación las variaciones de la presión arterial no se acompañan de cambios en el flujo cerebral.⁷

Cuando la presión arterial cae más allá del límite inferior de la autorregulación se produce hipoperfusión del tejido cerebral con riesgo de infarto cerebral. Por el contrario, si la presión arterial aumenta más allá del límite superior de la autorregulación, la vasoconstricción no puede sostenerse y se produce vasodilatación arteriolar pasiva e hiperflujo.

El aumento de tono simpático y el aumento crónico de la presión aumentan el límite superior de la autorregulación.⁷

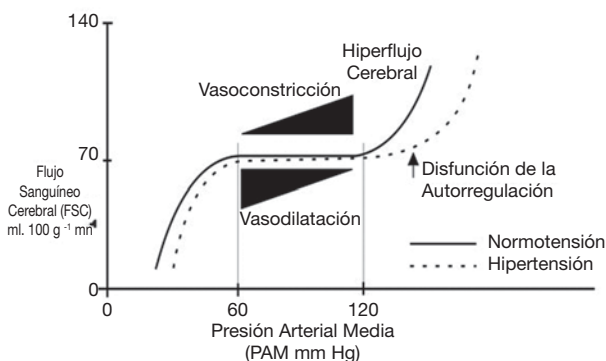


Figura 65-1. Curva de Autorregulación.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA Y DEL SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Bajo circunstancias normales, el flujo cerebral se mantiene constante, a pesar de las amplias variaciones de la presión arterial sistémica que suceden durante las actividades de la vida diaria, por el mecanismo de la autorregulación cerebral.

En la EH y en el SLEPR, los síntomas, los signos clínicos y las imágenes (tomografía computada y resonancia magnética cerebral) son idénticos, lo cual sugiere un mecanismo fisiopatológico común en el cual la falla en el mecanismo de autorregulación y la disfunción endotelial con disrupción de la barrera hematoencefálica participarían en el desarrollo del edema cerebral.

Dos teorías divergentes han sido postuladas para explicar la fisiopatología de la EH y el SLEPR. La primera, la más antigua, postula que el aumento exagerado de la presión arterial exagera la vasoconstricción que se produce en los niveles altos de presión arterial en el mecanismo de autorregulación. Esta exagerada vasoconstricción resultaría en la disminución del flujo cerebral que produciría isquemia tisular y edema cerebral focal y difuso.^{2,8} En estas circunstancias, la sustancia blanca periventricular y los ganglios basales muestran áreas de necrosis isquémica.⁹

La presencia de espasmos de las arterias cerebrales y retinianas en animales con HTA grave¹⁰ y la más reciente demostración de anomalías en las imágenes de tomografía computada a nivel parietooccipital y vaso espasmo en la angiografía cerebral en pacientes con HTA y eclampsia sugieren que la secuencia fisiopatológica en estas circunstancias sería HTA, vasoconstricción, isquemia tisular y edema citotóxico¹¹ acompañado en la eclampsia por una prominente reacción inflamatoria con aumento de citocinas, cuyo origen sería la placenta y los linfocitos T colaboradores (*T-helper cell*). Sin embargo, otros pacientes con eclampsia presentan cambios reversibles en las neuroimágenes, aumento de la perfusión en estudios de SPECT, a lo que se agrega la demostración en algunos modelos experimentales de HTA en animales, áreas de dilatación arteriolar que alternan con áreas de vaso normal.

La teoría más reciente sugiere que el aumento exagerado de la presión arterial, al exceder el límite superior del mecanismo de autorregulación de la circulación cerebral, la vasoconstricción que protege al cerebro del aumento exagerado de flujo, no puede mantenerse y esto determinaría la vasodilatación de los vasos cerebrales con aumento de la perfusión cerebral, disfunción endotelial, disrupción de la barrera hematoencefálica con pasaje de fluidos y sangre al intersticio y edema cerebral vasogénico¹² que no se acompañaría de daño isquémico del parénquima cerebral en los estadios iniciales.

Estudios experimentales han demostrado, durante la HTA grave, y cuando el límite superior de la autorregulación ha sido superado, la disrupción de la barrera hematoencefálica, hiperperfusión y edema vasogénico.¹³ Esta teoría

ha recibido, en los últimos tiempos, mayor aceptación basada fundamentalmente en el beneficio observado tanto en la evolución clínica como en la normalización de las imágenes en estos pacientes con el tratamiento de la HTA.¹⁴

La anatomía patológica de aquellos también es variada. Así, estudios de autopsias en pacientes con EH o eclampsia muestran distintos grados de daño vascular (necrosis fibrinoide, trombosis capilar y arterial) y lesiones parenquimatosas (microinfartos, edema cerebral). Sin embargo, biopsias de cerebro de pacientes con EH mostraron edema de la sustancia blanca, sin ninguna evidencia de daño de la pared de los vasos, lo que confirma que las imágenes de resonancia magnética de estos pacientes representan la presencia de edema vasogénico¹⁵ sin daño isquémico.

El papel de la HTA en el desarrollo del SLEPR no está dilucidado por completo. En pacientes que desarrollan el SLEPR en el transcurso de cuadros de infección y sepsis, como también en pacientes trasplantados (riñón e hígado), el edema cerebral no mostró correlación directa con los valores de presión arterial.¹⁶

A pesar de que el 75% de los pacientes con SLEPR cursan con HTA, los niveles de presión arterial, aun cuando pueden ser moderados o graves, en la mayoría de los casos no alcanzan el límite superior de la autorregulación. Además, muchas de las condiciones que aumentan el límite superior de la autorregulación (estímulo simpático, HTA crónica) están presentes en los pacientes con SLEPR. Este síndrome se observa con frecuencia en pacientes sin HTA (trasplante de médula ósea o de órganos sólidos).¹⁶

Sin embargo, no puede descartarse que un aumento moderado de la presión arterial participe en el desarrollo del edema cerebral en el SLEPR en las enfermedades autoinmunes. El mecanismo fisiopatogénico participante sería la disfunción endotelial, y la actividad de la enfermedad de base, la presencia de HTA, insuficiencia renal y los fármacos utilizados en el tratamiento serían los factores de riesgo más importantes en el desarrollo del síndrome. La HTA per se causa disfunción endotelial, que a su vez disminuye el límite superior de la autorregulación, se produce la disrupción de la barrera hematoencefálica y el resultado final es el desarrollo de edema vasogénico que puede estar acompañado de edema citotóxico.

En los pacientes con presión arterial normal es probable que la disfunción endotelial con la disrupción de la barrera hematoencefálica producida por el disturbio inmunológico participe en forma determinante. Se ha descrito la participación de moléculas, como el VEGF (factor de crecimiento endotelial), angiopietin, aquaporina y matrix metaloproteína en el desarrollo de la disfunción de la barrera hematoencefálica.

Con respecto al mecanismo por el cual la inmunosupresión y/o los medicamentos inmunosupresores pueden inducir SLEPR, se ha sugerido que la causa sería la disrupción primaria o secundaria de la barrera hematoencefálica.¹⁷

En conclusión, en las condiciones clínicas asociadas con un aumento exagerado de la presión arterial es muy probable que, al superarse el límite superior del mecanismo de auto-

regulación de la vasculatura cerebral, la vasoconstricción no pueda mantenerse en el tiempo y se produzca una vasodilatación pasiva, aumento de la perfusión con disfunción de la barrera hematoencefálica y la consiguiente extravasación de fluidos en el parénquima cerebral con el desarrollo de edema cerebral vasogénico. La relativa selectividad en la localización del edema cerebral en las áreas posteriores del cerebro no está debidamente aclarada. Algunas evidencias sugieren que la inervación simpática de la circulación cerebral anterior podría ser protectora y, en forma opuesta, la menor inervación simpática a nivel de la vasculatura vertebro-basilar sería el factor predisponente que explicaría el desarrollo del edema parieto occipital en la EH.

En el SLEPR que se desarrolla en pacientes que no muestran el aumento de la presión arterial, el mecanismo fisiopatogénico continúa siendo controvertido. Se demostró la participación de citocinas y la activación de células T colaboradores, así como la disfunción endotelial. Sin embargo, no se ha podido aún dilucidar si el mecanismo vasodilatación/hiperflujo o vasoconstricción/hipoperfusión es el mecanismo hemodinámico que participa en el desarrollo del edema cerebral.¹⁸

Bibliografía sugerida

1. Oppenheimer, B.S. y Fishberg, A.M. Hypertensive encephalopathy. *Arch Int Med* 1928; 41: 264.
2. Dinsdale, H.B. Hypertensive encephalopathy. *Neurol Clin* 1983; 1: 3-16.
3. Hinchey, J.; Chaves, C. y col. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
4. Iadecola, C. y Nedergaard, M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nature Neuroscience* 2007; 10: 1369-1376.
5. Benarroch, E.E. Blood-brain barrier: Recent developments and clinical correlations. *Neurology* 2012; 78: 1268-1276.
6. Baumbach, G.L. y Heistad, D.D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 968-972.
7. Guyton, A.C. Cerebral blood flow, cerebro spinal fluid and brain metabolism. In Guyton AC Ed textbook of medical physiology 11th Ed Philadelphia Elsevier Saunders 761, 2006.
8. Toole, J.F. Lacunar syndromes and hypertensive encephalopathy. In Toole JF Ed Cerebrovascular Disorders. 5th ed. New York, NY Raven 342-355, 1999.
9. Kjos, B.O.; Brant-Zawadzki, M. y Young, R.G. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *Am J Roentgenol* 1983; 141: 1227-1232.
10. Byron, F.B. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension: Experimental evidence from the hypertensive rat. *Lancet* 1954; 267: 201-211.
11. Trommer, B.L.; Homer, D. y Mikhael, M.A. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19: 326-329.
12. Bartynski, W.S. y Boardman, J.F. Catheter Angiography, MR Angiography, and MR Perfusion in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 447-455.
13. Schwartz, R.B.; Jones, K.M. y col. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 379-383.
14. Qi, X.; Inagaki, K.; Sobel, R.A. y Mochly-Rosen, D. Sustained pharmacological inhibition of δ PKC protects against hypertensive encephalopathy through prevention of blood-brain barrier breakdown in rats. *J Clin Invest* 2008; 118: 173-182.

15. Striano, P.; Striano, S. y col. Clinical spectrum and critical care management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Med Sci Monit* 2005; 11: 549-553.
16. Schiff, D. y Lopes, M.B. Neuropathological correlates of reversible posterior leukoencephalopathy. *Neurocrit Care* 2005; 2: 303-305.
17. Bartynski, W.S. y Boardman, J.F. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1320-1327.
18. Bartynski, W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1043-1049.