

Historia del ataque isquémico transitorio: evolución clínico-patológica

M. Balcells

Servicio de Neurología. Hospital Universitari del Sagrat Cor, Barcelona, España.

RESUMEN

Estudiamos la evolución histórica del conocimiento del cuadro neurológico conocido clásicamente como déficit reversible de una función neurológica hasta la elaboración del concepto clínico-patológico de ataque isquémico transitorio. Analizamos los tratados clásicos y publicaciones clínicas y patológicas sobre episodios de déficit neurológico transitorio, que fue atribuido a mecanismos diversos como el espasmo vascular, alteraciones de la tensión sistémica o alteraciones de la función cardiaca. Asimismo, comprobamos la descripción de diferentes etiologías de este cuadro clínico en la literatura a lo largo de la historia y hasta la segunda mitad del siglo XX e igualmente el valor de la observación clínica, con el estudio de gran número de pacientes, y de los ensayos terapéuticos para establecer una nueva forma clínica de alteración de la circulación cerebral.

PALABRAS CLAVE

Ataque isquémico transitorio, patología cerebrovascular, patogénesis, etiología, embolismo, historia

En la segunda mitad del siglo XX, con la introducción de las nuevas técnicas exploratorias (angiografía, TAC, RMC, Doppler), se establecieron nuevos cuadros o síndromes con diferentes manifestaciones, siendo el ataque isquémico transitorio (AIT) uno de los cuadros aportados a la patología cerebrovascular.

El AIT se define como un déficit neurológico focal de corta duración, con recuperación del mismo en un espacio de tiempo inferior a las 24 horas. El cuadro se interpreta como debido a un déficit de irrigación en un área cerebral que ocasiona la pérdida de la función que le es propia.

El AIT y su diagnóstico tienen un valor clínico muy importante, ya que su presentación presupone el riesgo de sufrir un déficit cerebral con secuelas permanentes en un plazo más o menos inmediato.

La observación clínica de déficits cerebrales transitorios ya se encuentra en la obra de Hipócrates de Cos (c. 460 a. C.- c. 370 a. C.). El autor ya valora este cuadro como signo de apoplejía inminente: “accesos desacostumbrados de anestesia y adormecimiento, son signos de apoplejía inminente”^{1(p862)}.

La observación clínica de un déficit neurológico transitorio no tiene un valor interpretativo etiológico. Al respecto, Sorano de Éfeso (98 d. C.-138 d. C.) reconoció que la apoplejía puede aparecer precedida de pródromos, aunque estos son manifestaciones generales y pueden anteceder igualmente a crisis epilépticas o a crisis de manía².

En 1783, Jean-Paul Grandjean de Fouchy hizo una descripción de lo que clínicamente se corresponde con un AIT en su propia persona. Describió la presentación de una afasia motora, con plena conciencia de su déficit, y especifica que duró por lo menos un minuto^{1(p864)}.

En 1862, Maurice Raynaud afirmó que algunos casos de pérdida transitoria de la visión, así como algunos déficits neurológicos igualmente transitorios, eran debidos a un espasmo arterial cerebral, análogo al que originaba el síndrome que él mismo había descrito en las extremidades³.

En 1909, William Russell defendió la hipótesis del espasmo arterial como causa de déficits cerebrales transitorios. El espasmo justificaba, en un paciente de 50 años, la presentación de 3 episodios de parestesias en la

mejilla y extremidad superior derecha, con marcada dificultad para la articulación del lenguaje. El paciente, tiempo después, presentó una hemianopsia homónima derecha. Russell elaboró el diagnóstico diferencial etiológico, descartando por la anamnesis y exploración clínica la embolia y la trombosis. Atribuía la etiología del cuadro a las crisis descritas por Raynaud³.

En 1911, el gran internista William Osler publicó un artículo sobre ataques transitorios de afasia y parálisis en estados de hipertensión y arteriosclerosis. En el mismo, atribuía a un espasmo vascular los déficits transitorios estudiados³.

En 1914, Hunt, al describir la clínica de la oclusión de la carótida interna, considerando los mecanismos de compensación circulatoria en el polígono de Willis, describió un cuadro que denominó “claudicación cerebral intermitente”, comparando el cuadro cerebral con el de la claudicación intermitente de las extremidades inferiores, originado por arteriosclerosis de las arterias iliacas o femorales⁴.

En 1948, Pickering manifestó sus dudas sobre la hipótesis del espasmo arterial como origen de los déficits cerebrales transitorios. El autor afirmaba que los vasos cerebrales eran los menos reactivos del organismo y, en caso de producirse un espasmo, era muy difícil averiguar qué estímulo lo provocaba⁵.

Este autor observó que, en enfermos afectos de hemiplejía, el estudio neuropatológico permitía observar lesiones macroscópicas. En cambio, en aquellos enfermos que habían presentado déficits neurológicos transitorios, el examen del cerebro mostraba lesiones mínimas. Los déficits cerebrales transitorios eran incluidos dentro del síndrome urémico, que corresponde al actual cuadro de encefalopatía hipertensiva.

Pickering reseñaba en su artículo las aportaciones de Volhard, quien observó edema de papila en el fondo de ojo al estudiar los cuadros de hipertensión cerebral aguda en la nefritis o en la toxemia gravídica. En base este signo, atribuyó al edema cerebral los déficits neurológicos que se recuperaban finalizada la crisis hipertensiva. Según Volhard, la anoxia en los capilares cerebrales permitía el paso de fluido y proteínas al espacio intercelular, produciendo el déficit neurológico.

Pickering criticó esta hipótesis dado que en su estudio de 3 enfermos afectos de crisis hipertensiva no encontró un aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo durante o después de la crisis⁵.

En 1953, Corday, Rosenberg y Putnam publicaron un artículo sobre la patología circulatoria cerebral, estableciendo el concepto clínico-fisiológico de insuficiencia vascular cerebral¹.

El artículo y concepto fueron criticados 7 años después por Denny-Brown, quien afirmaba que este concepto tenía una amplia e indiscriminada aplicación clínica⁶. Descalificaba el concepto afirmando que tal “insuficiencia” no podía encontrarse en los estudios neuropatológicos. Igualmente afirmaba que en la insuficiencia se comprueban sus consecuencias pero no su causa; compara la insuficiencia con la migraña o la angina de pecho, fenómenos clínicos sin lesión orgánica.

Denny-Brown dividió las crisis de insuficiencia cerebrovascular según su etiología, en dos grupos: 1) las originadas por trastornos hemodinámicos secundarios a hipotensión arterial brusca, casi siempre con presencia de estenosis en el sistema carotideo o en el vertebrobasilar; y 2) las de origen embólico, con émbolo formado por plaquetas y de origen no cardíaco.

El mecanismo embólico, como causa de déficits neurológicos recurrentes, fue estudiado experimentalmente por este autor junto con Meyer y Leiderman⁷. Estos investigadores practicaron ligaduras en los vasos de monos y pudieron observar un émbolo que se desplazaba por la arteria y, en un momento determinado, se fragmentaba y desaparecía por las ramas terminales del vaso. El carácter blando y friable del émbolo hacía presuponer que estaba formado por plaquetas y fibrina sin presencia de hematías. La formación del émbolo se consideró debida a la lesión del endotelio en la zona donde se había producido la ligadura del vaso.

La observación experimental de Denny-Brown realizada en 1960 coincidía con un caso publicado un año antes por Miller Fisher⁸. Se trataba de un enfermo afecto de crisis repetidas de amaurosis en el ojo izquierdo, una de las cuales se acompañó de leve hemiparesia derecha y disartria. En una de las crisis de amaurosis, el estudio del fondo de ojo mostró un émbolo, formado por material blanco, que se desplazaba lentamente por una arteria de la retina. Descartado el origen cardíaco del émbolo, el autor interpretó que estaba formado por fibrina. La práctica de una angiografía de la carótida izquierda mostró un estrechamiento a nivel del seno carotideo. La angiografía de la carótida derecha era normal. El enfermo siguió tratamiento con dicumarol sin presentar nuevas crisis de amaurosis; se interpretó que el fármaco prevenía

la formación de masas de fibrina y plaquetas a nivel de la placa de ateroma, ubicada en el seno carotideo.

Denny-Brown concluyó su estudio de 1960 afirmando que cuando se producía una lesión en una arteria o arteriola podían formarse émbolos de fibrina y plaquetas, de consistencia muy friable, que producían isquemia transitoria en áreas de su recorrido. No se observaba espasmo arterial y tales émbolos se disolvían de forma espontánea. El autor citaba las observaciones de varios oftalmólogos que habían descrito émbolos retinianos que se disgregaban durante su recorrido en las arterias de la retina. Reseñaba que Klippel-Feil había observado la formación de microembolias plaquetarias secundarias a traumatismos sobre los vasos supraaórticos, producidos por anomalías congénitas de la vértebras cervicales o artrosis en las mismas⁶.

Una aportación muy importante al conocimiento de la patología vascular y la artrosis cervical fue la de Hutchinson y Yates⁹, quienes estudiaron las lesiones del sistema vertebrobasilar, en especial a nivel del recorrido de la arteria vertebral en el interior de las vértebras cervicales. Según estos autores, esta patología había sido olvidada, posiblemente por las dificultades de su exploración patológica. Aportaron una nueva técnica que consistía en estudiar la columna cervical en bloque desde el atlas hasta la séptima cervical. Emplearon el ácido nítrico para decalcificar las vértebras, lo que facilitaba la disección y con ello el estudio minucioso de las arterias vertebrales. Los autores referían que en personas de edad avanzada eran frecuentes las estenosis de los vasos supraaórticos. Sobre estas lesiones, el endotelio podía generar la formación de microémbolos plaquetarios.

Con los trabajos de Denny-Brown⁶ y de Miller Fisher⁸ se conoció la patología de la carótida a nivel cervical como causa de infarto cerebral. La patología vertebrobasilar, con análogas manifestaciones clínicas y patológicas, fue reafirmada por el trabajo de Hutchinson y Yates⁹.

Cada vez era más evidente que las crisis transitorias de déficit focal cerebral se debían a material embolizado que procedía de un gran vaso aferente al cerebro. Dos casos estudiados por Ross Russell reafirmaron la hipótesis embolígena¹⁰. Ambos enfermos presentaron ataques transitorios de amaurosis de un ojo y déficits motores en el lado contrario. El estudio del fondo de ojo demostró palidez de la papila y corriente de sangre muy

lenta, presentando segmentos de áreas claras y otras oscuras en el interior de la arteria. Estudios posteriores del fondo de ojo mostraron la normalidad de los vasos de la retina. No obstante, en el primer caso se apreció edema en la retina, diagnosticándose trombosis de la carótida interna e indicándose la intervención quirúrgica. En la misma se encontró un trombo en la parte proximal de la carótida interna. El enfermo falleció en el postoperatorio y la necropsia mostró la presencia de un trombo en la carótida interna y externa. En el cerebro se encontró un infarto en el territorio de la cerebral media con especial lesión del lóbulo parietal, y menor en los lóbulos frontal y temporal.

El segundo enfermo sufría crisis de amaurosis en el ojo derecho. En el estudio del fondo de ojo se pudo observar en varias ocasiones la presencia de émbolos de coloración blanca y de textura friable; las repetidas crisis acontecidas a lo largo de varios días finalizaron con amaurosis irreversible. Coincidiendo con las últimas crisis de amaurosis el enfermo sufrió parestesias y alteraciones de la sensibilidad en las extremidades del lado opuesto.

El autor concluyó que, excluidas alteraciones de la tensión arterial y del ritmo cardiaco, las crisis isquémicas transitorias cerebrales eran debidas a la acción de microémbolos, procedentes de placas de ateroma de las arterias aferentes al encéfalo.

En 1963, McBrien, Bradley y Ashton¹¹ describieron un paciente que sufría crisis de amaurosis en el ojo derecho, presentado posteriormente hemiparesia izquierda. La arteriografía mostró una estenosis por placa de ateroma de la carótida derecha. Después se le practicó una tromboendarterectomía. El enfermo falleció en el postoperatorio y el estudio necrópsico mostró un

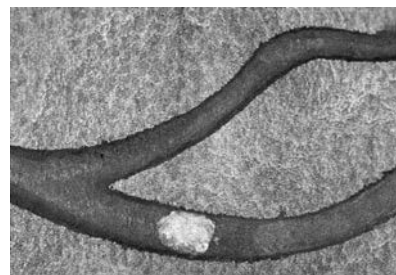


Figura 1. Microémbolo plaquetario. Archivo Histórico de la SEN

émbolo impactado en una arteria nasal de la retina y edema en esta formación. Los émbolos estaban constituidos por plaquetas, unos pocos leucocitos y pequeñas cantidades de lípidos, sin presencia de fibrina ni hematíes.

El estudio de McBrien, Bradley y Ashton y los anteriormente comentados concuerdan con las aportaciones experimentales descritas años antes por Florey (1929) y Zucker (1947), los cuales demostraron que el depósito de plaquetas es el primer acto en el proceso de la formación del trombo¹¹.

Un estudio definitivo para consolidar el concepto de AIT fue la descripción de su historia natural. El trabajo de Acheson y Hutchinson fue demostrativo sobre la evolución clínica¹².

Los autores reafirmaron la idea de que los enfermos que presentan un ataque isquémico transitorio corren el riesgo de sufrir un infarto cerebral con secuelas permanentes. Igualmente observaron que los enfermos tratados con anticoagulantes corrían igual riesgo de sufrir un infarto que los enfermos no tratados con este fármaco. Ante esta paradoja, decidieron controlar por un espacio de tiempo prolongado, una media de 3 años y 2 meses, la evolución de estos enfermos. Los pacientes escogidos debían reunir los siguientes requisitos: 1) la crisis deficitaria no debía durar más de una hora; 2) la recuperación del déficit debía ser total; 3) los pacientes afectados de vértigo debían presentar otras dos manifestaciones de déficit propias del tronco cerebral; 4) se excluyeron todos los enfermos afectados de alteraciones del ritmo cardiaco o de alteraciones de la tensión arterial.

Se estudiaron y controlaron 82 enfermos, de los cuales 42 presentaron, después del AIT, infarto cerebral y 40 no presentaron manifestaciones deficitarias permanentes.

Los resultados del estudio mostraron que los AIT eran más frecuentes en el sistema vertebrobasilar, pero la presentación del infarto fue más numerosa en los casos de AIT en el sistema carotideo. La mayor frecuencia de AIT no suponía un mayor riesgo de presentar infarto. La proporción de evolución del AIT a infarto fue idéntica en los enfermos que presentaban clínica en el sistema carotideo y en el vertebrobasilar.

La conclusión final del estudio es que la AIT puede obedecer a dos mecanismos: 1) insuficiencia circulatoria cerebral, por fracaso de la tensión sistémica o del gasto cardiaco en un sistema arterial previamente dañado; y 2) tromboembolismo, con fragmentación del embolo, lo que

le permite atravesar el árbol circulatorio sin daño orgánico cerebral.

Las observaciones de amaurosis transitoria, con visualización del microémbolo, confirman estas etiologías, postulado afirmado por Millikan¹ y que, extrapolando el fenómeno a nivel retiniano, se puede aplicar a la circulación cerebral.

En 1975, Toole et al.¹³ realizaron un estudio prospectivo de 160 pacientes que sufrían AIT. A todos se les practicó angiografía (vasos supraaórticos e intracraneales) y solo en 6 de ellos el estudio fue normal. Los enfermos fueron seguidos por un tiempo medio de 3,8 años. Un 86% tenía patología asociada a su problema vascular cerebral y un 14% no tenía patologías asociadas. De este primer grupo, un 64% sufría hipertensión arterial y un 47% patología cardiaca.

De los 160 casos, 77 siguieron tratamiento médico con warfarina y 82 tratamiento quirúrgico. Las conclusiones de los autores fueron las siguientes:

- 1) Los anticoagulantes reducían la incidencia del AIT pero no protegían de sufrir un infarto cerebral.
- 2) El tratamiento quirúrgico prevenía la incidencia del AIT y el peligro de sufrir un infarto, tanto en caso de lesión unilateral como bilateral de la carótida.
- 3) En caso de lesiones vasculares múltiples, la cirugía no mejoraba el pronóstico en cuanto a la longevidad.
- 4) Los pacientes con lesión en la subclavia tenían menor riesgo de sufrir un infarto que los afectados de lesión carotidea.
- 5) En el control de 4 años, la mortalidad entre los que sufrían AIT fue del 23%, de los cuales solo el 9% falleció por infarto cerebral y los restantes por infarto de miocardio.
- 6) De los enfermos estudiados que sufrían cardiopatía al entrar en el estudio, la mortalidad fue 4 veces mayor que entre los que no la sufrían.
- 7) El tratamiento quirúrgico de los casos que sufrían AIT no cambiaba el porcentaje de supervivencia si al mismo tiempo sufrían patología cardiaca.

Desde las primeras evidencias de que los AIT eran el heraldo de padecer un infarto cerebral con secuelas irreversibles, diferentes autores ensayaron tratamientos profilácticos de los émbolos plaquetarios, investigando un fármaco que fuese efectivo para el AIT y su futura evolución a infarto cerebral¹.

En 1978, se publicó el resultado de un estudio canadiense realizado por Barnett et al.¹⁴. El estudio tenía por finalidad averiguar si el tratamiento con aspirina o sulfpirazona, o con ambos fármacos conjuntamente, mejoraba el pronóstico en la evolución de los AIT, el infarto cerebral o la muerte.

El estudio fue realizado a doble ciego factorial y al azar; se incluyeron 585 pacientes y fueron controlados durante 26 meses. Solo se incluyeron pacientes que habían sufrido varios episodios de AIT cerebral o retiniano al menos 3 meses antes de iniciar el estudio.

Los enfermos siguieron 4 modalidades de tratamiento: un grupo se trató con sulfpirazona, un segundo grupo con aspirina, un tercer grupo con ambos fármacos y el cuarto grupo con placebo.

El estudio demostró con valores estadísticos significativos que la aspirina era eficaz para la prevención de nuevos AIT y la presentación de infarto cerebral con secuelas permanentes o incluso con la muerte del enfermo. Resultados parecidos se obtenían con el tratamiento combinado de aspirina y sulfpirazona.

La sulfpirazona como tratamiento único no mejoró la incidencia de los AIT ni la presentación de un infarto cerebral; no obstante, mostraba buenos resultados en la prevención del infarto de miocardio. Los autores reconocieron no tener una justificación sobre la distinta acción de los dos fármacos empleados en el estudio.

De la revisión de la bibliografía, podemos concluir que la observación clínica minuciosa es de gran valor para establecer una nueva forma clínica de patología vascular cerebral, en este caso el AIT. La información aportada por las técnicas de neuroimagen, y en especial la arteriografía cerebral y de los troncos supraaórticos, fue de gran importancia para demostrar el mecanismo de producción del AIT.

Bibliografía

1. Balcells M. Aspectos históricos de la patología vascular cerebral [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1994.
2. Balcells M. Historia general de la neurología. Esplugues de Llobregat (ES): Grupo Saned; 2009.
3. Hachinski V. Transient cerebral ischaemia: a historical sketch. En: Clifford F, Bynum WF, eds. Historical aspects of the neurosciences: a festschrift for Macdonald Critchley. Nueva York: Raven Press; 1981. p. 185-93.
4. Hunt JR. The role of the carotid arteries, in the causation of vascular lesions of the brain: with remarks on certain special features of the symptomatology. *Am J Med Sci.* 1914;147:704-13.
5. Pickering GW. Transient cerebral paralysis in hypertension and in cerebral embolism with special reference to the pathogenesis of chronic hypertensive encephalopathy. *J Am Med Assoc.* 1948;137:423-30.
6. Denny-Brown D. Recurrent cerebrovascular episodes. *Arch Neurol.* 1960;2:194-210.
7. Meyer JS, Leiderman H, Denny-Brown D. Electroencephalographic study of insufficiency of the basilar and carotid arteries in man. *Neurology.* 1956;6:455-77.
8. Miller Fisher C. Observations of the fundus oculi in transient monocular blindness. *Neurology.* 1959;9:333-47.
9. Hutchinson EC, Yates PO. The cervical portion of the vertebral artery: a clinicopathological study. *Brain.* 1956;79:319-31.
10. Ross Russel RW. Observations on the retinal blood vessels in monocular blindness. *Lancet.* 1961;2:1422-8.
11. McBrien DJ, Bradley RD, Ashton N. The nature of retinal emboli in stenosis of the internal carotid artery. *Lancet.* 1963;1:697-9.
12. Acheson J, Hutchinson EC. Observations on the natural history of transient cerebral ischaemia. *Lancet.* 1964;2:871-4.
13. Toole JF, Janeway R, Choi K, Cordell R, Davis C, Johnston F, Miller HS. Transient ischemic attacks due to atherosclerosis. A prospective study of 160 patients. *Arch Neurol.* 1975;32:5-12.
14. Barnett HJM, Gent M, Sackett DL, Taylor DW, Blakely JA, Hirsh J, Mustard JF, Stuart RK. A randomized trial of aspirin and sulfpyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1978;299:53-9.