

MIASTENIA GRAVE

Concepto

La miastenia grave (MG) es una enfermedad de la unión neuromuscular (tabla 1) de naturaleza autoinmune cuyo mecanismo patogénico está mediado por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana postsináptica de la placa motora. Se caracteriza por la aparición de debilidad muscular tras una actividad prolongada, con tendencia a la recuperación después de un período de inactividad o después de la administración de fármacos anticolinesterásicos.

Tabla 1	Clasificación de las enfermedades de la unión neuromuscular	
Autoinmunes	Congénitas	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Miastenia grave ✓ Síndrome de Eaton-Lambert 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Defectos presinápticos (5%) ✓ Defectos sinápticos en la lámina basal (15%) ✓ Defectos postsinápticos (80%) ✓ Síndromes caracterizados parcialmente de «cinturas» familiar 	

Epidemiología

Es poco frecuente y afecta a todas las etnias por igual. Su prevalencia aproximada es de 50-120 enfermos por cada millón de habitantes. La incidencia de nuevos casos se ha incrementado desde 5-20 casos por millón de habitantes en la población de 15 a 65 años hasta 60 casos por millón de habitantes en los mayores de 65 años. La relación mujer-varón es, en general, de 2:1 en la juventud y se iguala en la vejez. Alrededor del 65% de los pacientes tiene hiperplasia tímica, mientras que en el 15%-20% de los casos existe un tumor de este órgano, timoma, aunque es infrecuente antes de los 30 años. La MG se asocia con frecuencia a los haplotipos A, B8 y DW3 del CMH.

Etiopatogenia

No se conoce, aunque está demostrado que la patogenia de la miastenia grave está relacionada con la presencia de anticuerpos circulantes. En más del 85% de los casos, estos anticuerpos reconocen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (anticuerpos antirreceptor de acetilcolina [AcRAch]). Está bien establecido que la debilidad muscular y la fatigabilidad que presentan los pacientes miasténicos se debe a la pérdida selectiva

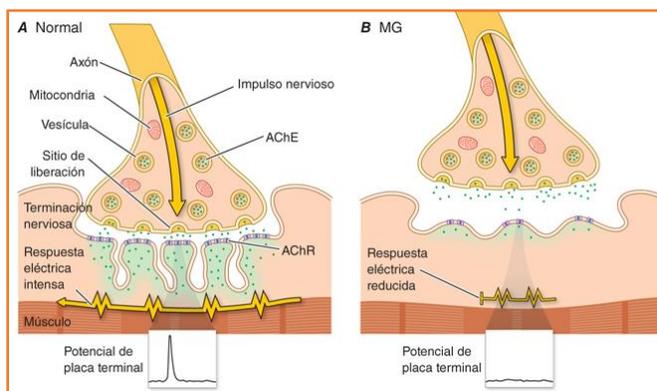


Figura 1, Esquemas de las uniones neuromusculares (A) normal y (B) miasténicas.

de receptores nicotínicos de acetilcolina (RAch) postsinápticos de la unión neuromuscular. Desde 2001 se sabe que un 30%-40% de los pacientes con MG y AcRAch negativos tienen a su vez anticuerpos frente a otra molécula, concretamente un receptor tirosín-cinasa músculo específico denominado Musk. Se definen así tres formas de miastenia grave autoinmune, con AcRAch (80%-90%), con anticuerpos anti-Musk (5%-10%) y «seronegativa» (5%-10%).

Cuadro clínico

Los pacientes presentan debilidad muscular, que es variable, de los músculos voluntarios craneales o de las extremidades. La fuerza muscular varía de un día a otro o de una hora a otra, siempre en relación con el ejercicio efectuado, y es clásico que empeore hacia el anochecer. Refieren asimismo fatiga fácil si la contracción es mantenida o repetida (fatigabilidad anormal). Tras el reposo, los pacientes recuperan total o parcialmente la fuerza muscular, al igual que tras dosis adecuadas de anticolinesterásicos. Las manifestaciones clínicas se localizan sobre todo en la musculatura extrínseca del ojo, con diplopía y ptosis palpebral, generalmente asimétricas y cambiantes.



Figura 2, Ptosis palpebral

Hasta un 90% de pacientes presenta a lo largo de la enfermedad síntomas oculares. En las miastenias generalizadas se afectan los músculos de las extremidades, con mayor frecuencia los proximales que los distales. La debilidad y la fatigabilidad de los músculos bulbares producen voz nasal, disartria y disfagia. Puede afectar a la musculatura respiratoria y producir disnea y, en algunos casos, insuficiencia respiratoria aguda.

En la exploración clínica, y dada la frecuente participación de la musculatura extraocular, elevadores del párpado y orbiculares, el paciente con miastenia suele presentar una facies típica. Es fácil comprobar el cansancio y la fatigabilidad al hablar, al abrir o cerrar los ojos o al masticar repetidamente. Los reflejos tendinosos son normales, al igual que el examen de la sensibilidad, aunque algunos pacientes refieren dolor en los músculos afectados.

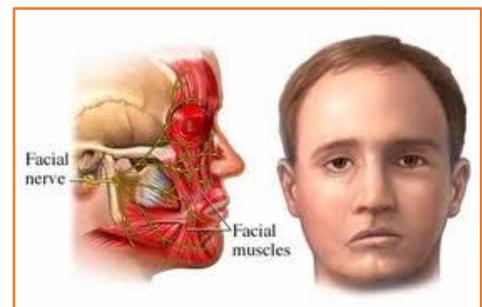


Figura 3, musculatura extraocular, elevadores del párpado y orbiculares

Según la evolución clínica y la respuesta a los tratamientos utilizados, se ha intentado separar diferentes formas o estadios clínicos. Esta clasificación tiene interés tanto en la elección terapéutica como en el establecimiento de un pronóstico individual. La más empleada desde el año 2000 es la de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), que divide a la miastenia en ocular y generalizada (tabla 2).

Tabla 2	Clasificación de la miastenia grave
MG ocular	
clase I	Afección de músculos oculares y/o orbicular de los ojos
MG generalizada	
Clase II:	Debilidad leve que afecta a músculos distintos de los oculares A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase III:	Debilidad moderada que afecta a músculos distintos de los oculares A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase IV:	Debilidad grave que afecta a músculos distintos de los oculares A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase V:	Definida por la necesidad de intubación orotraqueal
Tomado de Myasthenia Gravis Foundation of America, 2002.	

Diagnóstico

Suele ser evidente tras la historia clínica y la exploración física. El patrón característico de fatigabilidad muscular tras la realización de movimientos repetitivos por el paciente, así como su recuperación al cabo de unos minutos de reposo, permiten establecer el diagnóstico de la enfermedad. Este diagnóstico se confirma mediante la práctica de diferentes pruebas: administración de fármacos anticolinesterásicos, estudio electrofisiológico y, sobre todo, determinación en el suero de los AcRAch y AcMusk.

La prueba del edrofonio (Tensilón®) se basa en el efecto antimasténico rápido pero breve del cloruro de edrofonio. Se administran 2 mg por vía intravenosa y, en caso de que no exista reacción de hipersensibilidad, 8 mg más en los siguientes 30 s. Debe producirse una mejoría franca de la debilidad muscular en 0,5-1 min, para regresar a las condiciones basales a los 4-5 min. Existen pruebas falsamente negativas y, en casos excepcionales, falsamente positivas.

Debe desconfiarse de las mejorías «subjetivas» tras la práctica de la prueba. En ocasiones, su práctica puede ir seguida de bradicardia, náuseas, dolores abdominales y vómitos, debidos todos ellos al efecto muscarínico. Si estos aparecen, puede ser necesaria la administración de atropina.

En el estudio electromiográfico se observa un decremento progresivo en la amplitud de los potenciales evocados tras estimulación eléctrica repetitiva (sensibilidad del 77%). Este fenómeno puede estar ausente cuando sólo se afecta la musculatura ocular. También resulta de interés la práctica de electromiografía de fibra

única, en la que se puede detectar un aumento del jitter o intervalo interpotencial entre fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora (sensibilidad del 92%).

La determinación de AcRAch y de los Ac Musk constituye el criterio diagnóstico más importante, ya que si es positiva confirma el diagnóstico de miastenia grave. Con el empleo de antígenos humanos, el 85% de los pacientes con enfermedad generalizada y el 50% de los pacientes con miastenia ocular presentan positividad de AcRAch. En los pacientes con MG generalizada seronegativos, pero no en las formas oculares, debe investigarse la presencia de Ac anti-Musk. Aunque globalmente no existe una estrecha correlación entre los títulos de AcRAch y la gravedad de la enfermedad, individualmente constituyen un buen marcador del tratamiento, ya que los títulos disminuyen con el tratamiento inmunodepresor.

En el **abordaje clínico** de enfermos con miastenia grave debe **buscarse** siempre la *existencia* de **tímoma**. Las técnicas de elección son TC y/o RM torácicas. Es recomendable asimismo analizar la función tiroidea y determinar los anticuerpos antinucleares, antitiroideos y el factor reumatoide, dado el contexto inmunológico de la enfermedad y su posible asociación a otras enfermedades inmunológicas.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con los estados de fatiga emocional y la debilidad muscular histérica o simulada, así como con la distrofia oculofaríngea, las miopatías mitocondriales, la intoxicación por organofosforados, las parálisis agudas motoras oculares, como el botulismo, la polineuropatía aguda que afecta a los pares craneales y la encefalopatía de Wernicke. La polimiositis puede recordar en algún caso a la miastenia grave, pero nunca cursa con afección ocular.

Tratamiento

Hay dos aspectos terapéuticos diferentes: un tratamiento sintomático (anticolinesterásicos) que no actúa sobre la enfermedad y un tratamiento específico o de base de la enfermedad (tímectomía, glucocorticoides, inmunodepresores). La práctica de plasmaféresis y la utilización de inmunoglobulinas endovenosas deben considerarse sólo en situaciones graves y transitorias.

Siempre ha de tenerse en cuenta que existen situaciones o fármacos que pueden agravar los cuadros miasténicos y que, por tanto, deben evitarse en estos pacientes. Así sucede con algunos antimicrobianos, como aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y eritromicina, sales de litio y de magnesio, quinina, procainamida, betabloqueantes, gadolinio, IFN-g y penicilamina, entre otros.

Tratamiento médico

Los fármacos anticolinesterásicos deben emplearse siempre en primera instancia, dada su gran efectividad y escasa toxicidad en los pacientes con AcRAch. Por desgracia, administrados en solitario consiguen únicamente

remisiones en las formas oculares y las variantes poco graves de miastenia. En el 60% de los pacientes con AcMuSK los anticolinesterásicos son inefectivos o incluso pueden empeorar los síntomas. Los fármacos más empleados son la neostigmina y la piridostigmina.

Debe utilizarse uno u otro, pero no asociaciones de ambos, pues no mejoran los resultados. La piridostigmina provoca con menor frecuencia dolores abdominales y diarrea y las oscilaciones de su efecto terapéutico son menos acusadas.

Las dosis óptimas se deben establecer mediante control clínico. En los casos de intensidad moderada puede iniciarse el tratamiento con 60-120 mg de piridostigmina tres veces al día. Si no se consiguen los efectos terapéuticos deseados, se puede acortar en primer lugar el intervalo entre dosis a cada 4 h sin modificar la dosis total; si aun así no hay mejoría, puede aumentarse la dosis de cada toma. Si se utiliza la vía intramuscular, la dosis total debe ser la décima parte de la que recibía por vía oral, y si la administración es intravenosa, debe reducirse 30 veces. La mayoría de los pacientes puede estabilizarse con la utilización adecuada de los fármacos anticolinesterásicos e incluso existe un porcentaje, que oscila entre el 15% y el 20%, que puede presentar una remisión espontánea. Cuando los síntomas no ceden y el paciente no puede llevar una vida relativamente normal, o aparecen con frecuencia exacerbaciones de la enfermedad, deben asociarse otras medidas terapéuticas, la timectomía o los fármacos inmunodepresores, inicialmente con glucocorticoides.

Los glucocorticoides han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la miastenia. La dosis de inicio debe ser de 1 mg/kg de peso y día de prednisona que se reduce de forma progresiva y a dosis en días alternos en 3 meses, si la mejoría clínica así lo permite. En algunos casos se puede iniciar el tratamiento con un régimen de días alternos con una dosis inicial de 100 mg de prednisona. Posteriormente, y según la evolución del paciente, estas dosis pueden reducirse de forma progresiva. Se aconseja administrar glucocorticoides a dosis completas durante 3 meses antes de considerar que existe un fracaso terapéutico.

En diferentes estudios realizados no se ha demostrado que los fármacos que provocan una inmunodepresión más selectiva, como el metotrexato o la azatioprina, consigan mejores efectos que la prednisona como fármaco inicial. Sin embargo, la azatioprina, asociada a la prednisona o sola, en casos en los que la prednisona está contraindicada, es muy eficaz en el control de la miastenia generalizada, en dosis de 2-3 mg/kg de peso y día. Con ciclosporina A se han conseguido remisiones en enfermos en los que habían fracasado otras opciones. La dosis que se emplea es generalmente de 5 mg/kg de peso y día, con monitorización de su concentración plasmática y la función renal. Sucede lo mismo con micofenolato de mofetilo en dosis de 1 g cada 12 h o con tacrolimus a dosis de 0,10 mg/kg de peso y día. Las dosis se pueden aumentar o disminuir en función de la respuesta clínica. En casos de miastenia clase IV o V que no responden a los fármacos anteriores se han descrito

mejorías muy significativas con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en dosis de 375 mg/m² semanalmente durante 4 semanas.

La plasmaféresis y las inmunoglobulinas humanas endovenosas a dosis elevadas se deben reservar para las crisis miasténicas y para los casos graves con falta de respuesta al tratamiento convencional. Estos tratamientos producen respuestas clínicas transitorias, por lo que su utilización sólo debe plantearse en situaciones críticas.

Tratamiento quirúrgico

La **timectomía** está indicada en todos los pacientes en los que se ha podido demostrar la existencia de timoma. Asimismo, dada la asociación de miastenia grave con timitis en personas jóvenes, la timectomía se debe indicar en los individuos entre 14 y 60 años antes de emplear glucocorticoides o inmunodepresores. Hay dudas razonables sobre la mejoría clínica real que ofrece la timectomía, motivo por el que se inició en 2006 un ensayo multicéntrico internacional liderado por los National Institutes of Health (EE. UU.), que concretará la necesidad o no de realizar timectomía cuando no hay timoma en la MG. La timectomía debe ser «máxima», a través de un abordaje transesternal. En los casos de MG con Ac anti-Musk la timectomía no está indicada.

Aunque en cualquier paciente con miastenia grave generalizada puede considerarse la timectomía, no parece indicada en las formas oculares puras, en adolescentes o en ancianos. Cuando se practica la timectomía se aconseja mantener la dosis de anticolinesterásicos hasta el día de la cirugía, en el que debe suspenderse toda la medicación. Si los pacientes recibían además tratamiento con prednisona antes de la intervención, se administrarán dosis equivalentes por vía parenteral. Cuando lo permita el postoperatorio, en la actualidad en menos de 12-24 h tras la intervención quirúrgica, debe reiniciarse el tratamiento oral precirugía con piridostigmina y demás fármacos.

Crisis miasténica y crisis colinérgica

Las crisis miasténicas son raras en los enfermos bien tratados. No debe olvidarse, sin embargo, que ciertos fármacos ya mencionados (antimicrobianos) y situaciones como el ejercicio físico intenso, las emociones fuertes, las infecciones y el parto pueden agravar la sintomatología. Las crisis miasténicas son frecuentes en los pacientes con AcMusk. Si se presenta una crisis miasténica es imprescindible mantener la función respiratoria con intubación traqueal y ventilación asistida si es necesario, además de administrar neostigmina intramuscular o practicar plasmaféresis.

Es frecuente que los pacientes tratados con fármacos anticolinesterásicos presenten efectos colinérgicos leves como dolores cólicos, diarreas y náuseas. Sin embargo, cuando aparecen vómitos, sudación, hipersalivación, lagrimeo, miosis y palidez, es muy probable que se estén alcanzando dosis peligrosas del fármaco. El índice más fiable es el diámetro pupilar, que no debe ser menor de 2 mm con luz ambiental. En casos graves aparece

bradicardia, hipotensión, confusión y coma. Para evitar estos efectos es aconsejable la utilización de atropina (0,3-0,6 mg).

Formas especiales de miastenia

Miastenia neonatal

Uno de cada siete hijos nacidos vivos de madre con miastenia presenta un cuadro clínico de enfermedad neonatal. El síntoma más llamativo puede ser la dificultad para cogerse al pezón y para la succión mamaria o la disminución en los movimientos espontáneos o en el llanto. En casos excepcionales, los niños presentan parálisis respiratoria y mueren. En los que sobreviven, la enfermedad se autolimita en 1-12 semanas sin ulteriores recaídas. Durante el período de enfermedad se pueden administrar inicialmente medicamentos anticolinesterásicos, aunque lo más importante es conseguir una nutrición adecuada. Esta transitoriedad sugiere en gran medida la transmisión madre-hijo de un factor responsable de la enfermedad, habiéndose detectado AcRAch en la leche materna. No se ha encontrado relación entre la gravedad de la enfermedad de la madre y la gravedad de la miastenia neonatal.

Miastenia asociada a otras enfermedades

El 15%-20% de los pacientes con miastenia grave presenta enfermedades tiroideas, entre las que se incluyen hipotiroidismo e hipertiroidismo e incluso formas eutiroideas de tiroiditis (identificadas por la existencia de anticuerpos).

Otras enfermedades emparentadas genética o inmunológicamente con la miastenia grave son la artritis reumatoide, la espondilitis anquilopoyética, la anemia perniciosa, el lupus eritematoso sistémico, el pénfigo, la colitis ulcerosa, la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren y la enfermedad crónica del injerto contra el huésped (EICH) tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Síndromes miasténicos

El síndrome miasteniforme más característico es el síndrome de Eaton- Lambert. Se trata de un trastorno adquirido autoinmune de la transmisión neuromuscular en el que la amplitud del potencial de acción se halla reducida, pero tras estimulación repetitiva se incrementa hasta llegar a ser varias veces superior al original. En el suero de estos pacientes se han detectado autoanticuerpos frente a los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC) de la terminal presináptica. Aproximadamente en el 60% de los pacientes, el síndrome se asocia a un cáncer, habitualmente un carcinoma de pulmón de células pequeñas. El cuadro clínico suele preceder al diagnóstico del tumor.

La presencia de anticuerpos anti-SOX1 además de los VGCC sugiere la presencia de una neoplasia de base. En el resto, el síndrome suele ser idiopático y, en general, se asocia a otras enfermedades autoinmunes.

Los pacientes presentan debilidad proximal y fatigabilidad, sobre todo de las piernas. Característicamente, la fuerza muscular está disminuida tras el reposo, pero mejora después de las primeras contracciones. Aunque puede existir ptosis palpebral, la afección ocular y la disartria son raras. En el 80% de los casos existe disfunción autónoma (sequedad de boca, hipotensión ortostática, impotencia y trastornos pupilares). Los reflejos osteotendinosos son hipoactivos, pero pueden normalizarse transitoriamente tras la contracción muscular voluntaria.

El diagnóstico se establece por los datos clínicos, el EMG que muestra un patrón incremental característico tras la estimulación repetitiva a frecuencias altas y la determinación de anticuerpos anti- VGCC. El tratamiento sintomático con piridostigmina es menos eficaz que en la miastenia grave. La 3,4-diaminopiridina, que facilita la liberación de acetilcolina, a dosis máximas de 80-100 mg/día repartido en cuatro dosis, puede mejorar los síntomas. En los casos paraneoplásicos, el tratamiento específico del tumor mejora el síndrome.

El tratamiento de elección en los casos idiopáticos es la administración de inmunodepresores a largo plazo como prednisona o azatioprina (dosis como en miastenia grave). Se han descrito también buenas respuestas con la administración repetida de inmunoglobulinas endovenosas o plasmaféresis.

Síndromes miasténicos congénitos

Son síndromes miasténicos que se producen en el nacimiento o a edades muy precoces y que adoptan un patrón clínico de debilidad en músculos craneales. Son indicios diagnósticos los antecedentes familiares y el estudio electromiográfico con patrón decreciente y negatividad tanto de los AcRAch como de los anti-Musk.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria ascendente, que generalmente tiene una remisión espontánea. Sin embargo, a veces puede causar insuficiencia respiratoria, lo cual obliga al ingreso en la UCI.

Etiopatogenia

La etiología del síndrome de Guillain-Barré es desconocida, aunque se acepta que en la desmielinización interviene un mecanismo inmunológico que no se comprende en su totalidad. Según esta respuesta inmunitaria se pueden diferenciar cuatro subtipos, dos con alteración primaria de la mielina: la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (la forma más frecuente) y el síndrome de Miller-Fisher (oftalmoplejía, ataxia sensorial y arreflexia), y dos con afectación primaria del axón: la neuropatía axónica motora aguda y la neuropatía axónica motora y sensorial aguda.

Se ha descrito la existencia de anticuerpos contra los nervios periféricos, y depósito de inmunoglobulinas en la mielina de los nervios periféricos. No se conocen los antígenos que ponen en marcha esta respuesta,

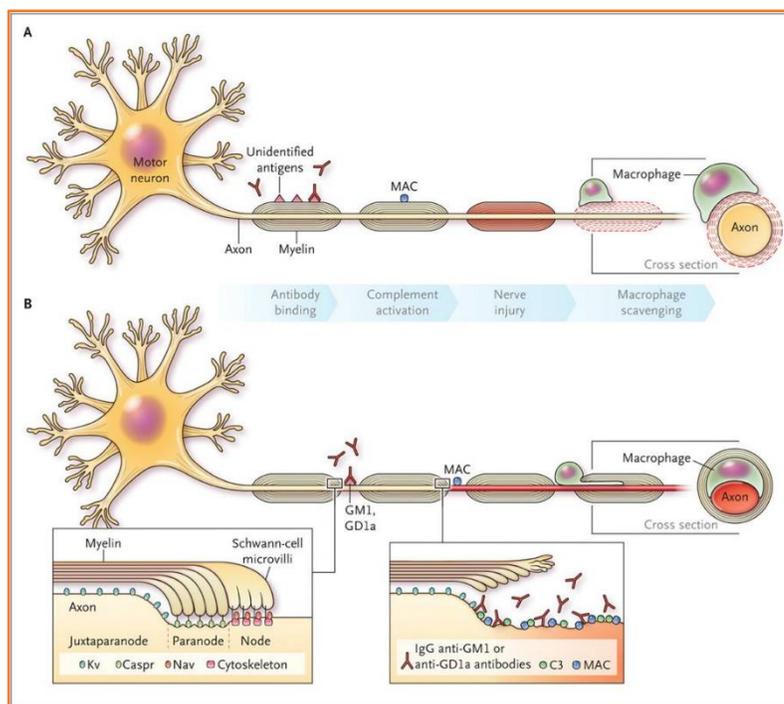


Ilustración 1, Fisiopatología del Síndrome de Guillain Barré

aunque se postula que el origen puede ser infeccioso, dado que dos tercios de los pacientes tienen un cuadro catarral o diarreico previo. Se han postulado diversos agentes: virus como el citomegalovirus, el virus Epstein-Barr, varicela-zóster o VIH; bacterias, como *Campylobacter jejuni* (el antecedente más frecuente) o *Mycoplasma*, y vacunas como la de la rabia o la de la polio oral. Su relación con la vacuna de la gripe es controvertida.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes suelen aquejar un cuadro inespecífico respiratorio o de diarreas antes de los síntomas neurológicos, que comienzan con dolor y parestesias distales seguidas de debilidad en miembros inferiores que dificulta la deambulación. El déficit motor asciende, con arreflexia y de forma generalmente simétrica, y afecta

a extremidades superiores, músculos faciales y de orofaringe, lo cual ocurre en 2-4 semanas. La parálisis puede afectar también a los pares craneales, y la parálisis facial es la más frecuente. Existen casos de evolución rápida y la parálisis generalizada se instaura en sólo unos días.

En un 25% de los casos se afectan los músculos respiratorios, lo que hace necesaria la ventilación mecánica. La disfunción del sistema nervioso autónomo (70% de los casos) es frecuente, y la forma de presentación es muy variada (cuadro 1).

Cuadro 1	Disfunción del sistema nervioso autónomo en el síndrome de Guillain Barré
<ol style="list-style-type: none">1. Hiperactividad simpática: hipertensión (mantenida o paroxística, a veces seguida de hipotensión), taquicardia sinusal, taquiarritmias supraventriculares2. Hipoactividad simpática: hipotensión, anhidrosis3. Disfunción parasimpática: bradiarritmias4. Asistolia5. Disfunción intestinal y de vejiga: retención urinaria, estreñimiento, incontinencia6. Alteraciones del tono vasomotor: estasis venosa, rubor facial7. Midriasis, hipersalivación, anhidrosis o sudoración excesiva	

Diagnóstico

Los cambios característicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aparecen tras la primera semana: elevación de las proteínas totales sin incremento de la celularidad (disociación albuminocitológica). Raramente, el LCR puede permanecer normal o mostrar pleocitosis ligera (50 linfocitos/mm³).

El estudio neurofisiológico concuerda con una polineuropatía desmielinizante: reducción de la velocidad de conducción nerviosa, latencias distales aumentadas y bloqueo parcial de la conducción motora. En un 10% de los casos el patrón es el de una degeneración axónica.

Diversos anticuerpos antigangliósidos se han relacionado con variantes del síndrome de Guillain-Barré: los antiGQ1b están presentes en el 85-90% de los pacientes con síndrome de Miller-Fisher; los anticuerpos GM1, GDI a, GalNac-GDIa y GD1b se han asociado con la variante axónica del síndrome, y los anticuerpos GD1b con la variante sensitiva. Actualmente, en la práctica clínica se determinan únicamente los anticuerpos antiGQ1b, debido a la limitada utilidad clínica de los restantes.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades (cuadro 2), y puede determinar la realización de pruebas complementarias (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM]).

Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré	
1. Enfermedad de la médula espinal:	2. Trastornos del nervio periférico
<ul style="list-style-type: none"> a) Lesión traumática b) Compresión epidural (neoplasia, hematoma, etc.) c) Mielopatía isquémica d) Mielitis transversa aguda e) Esclerosis lateral amiotrófica 	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome de Guillain-Barré b) Polineuropatía vasculítica c) Polineuropatía diabética d) Porfiria e) Polineuropatía urémica f) VIH g) Neuropatía nutricional (tiamina, vitamina E) h) Polineuropatía relacionada con medicación (metronidazol, linezolid, amiodarona, hidralazina, nitrofurantoína, fenitoína, dapsona, cisplatino y vincristina) i) Intoxicación por talio
3. Trastornos de la sinapsis neuromuscular	4. Trastornos del músculo
<ul style="list-style-type: none"> a) Miastenia grave b) Intoxicación por organofosforados c) Botulismo d) Parálisis por mordedura de garrapata e) Síndrome de Eaton-Lambert f) Toxicidad por aminoglucósidos, colistina g) Hiper magnesemia 	<ul style="list-style-type: none"> a) Distrofia muscular b) Polimiositis c) Miopatía mitocondrial

Tratamiento

La insuficiencia respiratoria es la causa que indica el ingreso en la UCI, por lo que generalmente es necesaria la intubación endotraqueal y la conexión a ventilación mecánica. El tratamiento analgésico, el soporte psicoemocional y la fisioterapia son imprescindibles en estos pacientes.

El tratamiento de la disautonomía es sintomático, y a veces requiere el empleo de hipotensores y sedación ante las crisis hipertensivas o, por el contrario, el empleo cuidadoso de amins para tratar la hipotensión. En ocasiones, la aparición de episodios de bradicardia y bloqueos de conducción que no revierten con atropina hacen precisa la colocación de un marcapasos transitorio.

Para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré, tanto la plasmaféresis como las altas dosis de inmunoglobulinas por vía intravenosa (IGIV) son igualmente efectivas. La combinación de ambos tratamientos

no ha mostrado ventajas. Se cree que el efecto beneficioso de la plasmaféresis está condicionado por la eliminación de anticuerpos específicos contra la mielina junto con otras proteínas solubles del suero. El número de sesiones no está claramente definido, pero se recomiendan cinco sesiones, realizadas en días alternos. Tras la mejoría inicial, existe una recaída posterior en el 10-20% de los pacientes. En estos casos se puede recurrir a sesiones adicionales o al tratamiento con inmunoglobulinas.

El mecanismo de acción de la IGIV a altas dosis (0,4g/kg/día) probablemente sea multifactorial, con bloqueo de los receptores e interferencia en la activación del complemento y la regulación de las células T.

ESTATUS EPILÉPTICO

Introducción

El estatus epiléptico (EE) es una afección neurológica grave con una elevada morbilidad y mortalidad, que puede llegar al 50%. Debe ser considerado como una emergencia médica, por lo que es esencial una rápida identificación y un control del cuadro clínico que evite una progresión hacia un daño neurológico irreversible.

La definición práctica más comúnmente aceptada en la actualidad considera EE cualquier crisis epiléptica continua que dura más de 5 minutos, o dos o más crisis epilépticas seguidas entre las que no hay recuperación del grado de consciencia basal. Este concepto se aplicaría a partir de los 5 años de edad. En niños menores, un umbral de 10 minutos se considera más apropiado.

Se denomina EE refractario al que no ha respondido a dos fármacos antiepilépticos (FAE), normalmente una benzodiacepina y otro FAE. Otras definiciones consideran que un EE es refractario cuando dura más de 30 minutos.

Por último, se hablaría de EE superrefractario cuando persiste o recurre después de 24 horas y a pesar del tratamiento con fármacos anestésicos intravenosos, incluidos los casos que aparecen tras la reducción o retirada de estos fármacos.

La incidencia de EE es variable, sobre todo si se tiene en cuenta la diversidad de conceptos, pero en general se estima que 2 de cada 1.000 pacientes atendidos en Urgencias presentan un EE, sin que tengan antecedentes de epilepsia en 2/3 de estos casos. El 10% de los epilépticos adultos sufren al menos un episodio de EE durante su enfermedad. La incidencia anual total registrada en España es de 20.000 casos. De los casos de EE, se estima que alrededor de un 30% pueden derivar en un EE refractario. En cuanto a la incidencia de EE superrefractario, se estima que alrededor de un 20% de los EE refractarios pueden pasar a superrefractarios.

Fisiopatología y daño cerebral inducido por el Estatus Epiléptico

Aunque la fisiopatología molecular del EE es un tema complejo, existen algunos principios que se deben tener en cuenta.

En primer lugar, las crisis se mantienen por un desequilibrio entre la excitación y la inhibición neuronales o un fallo en los mecanismos inhibitorios normales. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más frecuente, previniendo el exceso de excitación neuronal a través de la activación de los receptores GABA_A, mientras que el glutamato es el neurotransmisor excitador más frecuente, mediando ese exceso de excitación a través de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). En modelos animales, la fase aguda del EE

es sensible a los agonistas GABA, como las benzodiacepinas. Sin embargo, 5 minutos tras el inicio del EE comienza a producirse una internalización de los receptores GABA, mientras que los receptores NMDA comienzan a sobreexpresarse.

Esto lleva a la fase de mantenimiento, en la que las crisis pueden ser autosostenidas y puede llegarse a una resistencia farmacológica a las benzodiacepinas, que puede dificultar enormemente el manejo del paciente.

Por otro lado, la hiperactividad masiva de los receptores glutamatérgicos que acompaña a las crisis prolongadas se relaciona con procesos de muerte neuronal por excitotoxicidad mediada por la entrada de calcio en las células. El daño cerebral inducido por el estatus incluye necrosis neuronal, gliosis y reorganización de los circuitos neuronales. En esta fase, por tanto, cobrarían importancia tratamientos que actúen sobre vías excitotóxicas (bloqueo de receptores NMDA y canales del calcio).

La enfermedad y los procesos inflamatorios suponen otra categoría patológica que puede estar implicada en el mantenimiento de las crisis por la apertura de la barrera hematoencefálica. Esto podría justificar los beneficios de la administración de corticoides en el tratamiento del EE. La fuga a través de la barrera hematoencefálica, además, lleva a unas concentraciones más elevadas de potasio y a mayor actividad excitatoria. No se han identificado mecanismos genéticos implicados en el EE aunque existen cambios masivos en la expresión de genes en los primeros minutos tras el inicio del estatus.

Etiología

En la tabla 4, se exponen las causas más frecuentes de EE. En los niños existen múltiples causas, aunque las más frecuentes son las convulsiones febriles (hasta un tercio de los casos de EE en niños). En adultos con diagnóstico previo de epilepsia, la causa más frecuente es la presencia de concentraciones infraterapéuticas de FAE, debido a modificaciones, interacciones o incumplimiento terapéutico. En los no epilépticos predominan las causas estructurales (ya sean agudas o residuales) y las tóxico-metabólicas. Existe un porcentaje no desdeñable, entre el 10 y el 30% de los casos, en el que no se encuentra la causa, sobre todo en epilépticos previos.

Tabla 4		Causas de EE en adultos y niños	
		Adultos	Niños
Epilepsia previa:		<ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones bajas de FAE (por incumplimiento terapéutico, cambios de FAE, interacciones con otros fármacos, etc.) • Factores intercurrentes: privación de sueño, ingesta enólica, fiebre, etc. 	Las crisis febriles prolongadas son la causa más frecuente de EE en niños

Trastornos metabólicos: alteraciones electrolíticas, hipoglucemia, fallo renal/hepático	El EE agudo sintomático es más frecuente en niños más pequeños
Abuso crónico de etanol en el contexto de intoxicación o privación	Otras causas frecuentes de EE: • Meningitis bacteriana • Alteraciones congénitas del metabolismo
Infección SNC: encefalitis, meningitis, absceso	Las mismas que en adultos
ACV: ACV isquémico, HIC, HSA, trombosis del seno cerebral	
Tumores del SNC	
Malformaciones del desarrollo cortical	
TCE con o sin hematoma epidural o subdural	
Problemas farmacológicos: • Toxicidad • Retirada de opioides, benzodiazepinas, barbitúricos, baclofeno	
Parada cardíaca e hipoxia	
Encefalopatía hipertensiva, síndrome de encefalopatía posterior reversible	
Encefalitis autoinmune: anticuerpos anti-receptores NMDA, anticuerpos anti-canales de potasio	
<i>EE: estatus epiléptico; FAE: fármacos antiepilépticos; HIC: hipertensión intracraneal; HSA: hemorragia subaracnoidea; TCE: traumatismo craneoencefálico</i>	

Presentación clínica y correlato

Electroencefalográfico

Por definición, existen tantos tipos de EE como de crisis epilépticas. Clásicamente se diferencian cuatro tipos de EE atendiendo a criterios clínicos (convulsivo o no convulsivo) y electroencefalográficos (EEG) (actividad epileptiforme focal o generalizada). Los EE en los que se observa una actividad motora prominente se denominan convulsivos, pudiendo ser focales o generalizados según el EEG. Los EE en los que las manifestaciones motoras están ausentes o son sutiles se denominan no convulsivos y también pueden ser generalizados, como el estatus de ausencias típicas, o focales. El diagnóstico preciso del tipo de EE electroclínico es esencial, ya que determina el pronóstico y dicta la intensidad del manejo terapéutico (tabla 5).

La interpretación de los patrones ictales del EE es con frecuencia difícil, en especial en el EE refractario, y requiere la evaluación por parte de un experto. Tanto en el EE convulsivo como en el EE no convulsivo (EENC), el EEG presenta una gran variedad de patrones críticos, los cuales comparten características EEG particulares típicas que incluyen ritmicidad, representada por descargas epileptiformes o bien actividad theta o delta, tanto generalizada como lateralizada, y con frecuencia con una evolución creciente y decreciente. Sin embargo, existen además varios patrones electrográficos periódicos y rítmicos de difícil valoración por su

significado ambiguo ictal-interictal, observados con frecuencia en pacientes críticos y que pueden representar un equivalente ictal en pacientes con estado confusional, tales como descargas epileptiformes periódicas lateralizadas o generalizadas y patrones que asemejan ondas trifásicas, en cuya interpretación la adición del contexto clínico, la evolución temporal de los patrones EEG y la respuesta electroclínica a fármacos antiepilépticos (FAE), típicamente benzodiazepinas, puede ser crucial.

Tabla 5		Tipos de EE según criterios clínicos y electroencefalográficos (EEG)	
	Clínica	EEG ictal	
Actividad motora	Grado de conciencia	Generalizado	Focal
Intensa (EE convulsivo)	Muy disminuido	EE T-C, EE T, EE C, EE mioclónico	EE focal motor
	Normal o levemente disminuido	EE mioclónico (normalmente en EGI)	Epilepsia parcial continua
Ausente o sutil (EE no convulsivo)	Muy disminuido	EE de ausencias	EE parcial complejo
	Normal o levemente disminuido	EE de ausencias	EE parcial simple

C: clónico; EGI: epilepsia generalizada idiopática; EE: estatus epiléptico; T: tónico; T-C: tónico-clónico.

A continuación, se describen los tipos más importantes de EE.

Estatus epilépticos convulsivos generalizados

El EE convulsivo generalizado consiste en una crisis generalizada tónicoclónica (CGTC) continua o varias CGTC que se suceden sin recuperación del grado de conciencia entre ellas. Los movimientos clónicos son inicialmente muy violentos, pero tras 30-60 minutos se van haciendo cada vez menos prominentes hasta desaparecer. El cese de los movimientos puede significar que se ha resuelto el EE, lo que debería acompañarse pasados unos minutos de mejoría del grado de conciencia. Con frecuencia lo que ocurre realmente es que la actividad eléctrica continua permanece en el EEG a pesar de la ausencia de manifestaciones motoras, configurando un EE no convulsivo post-EE convulsivo (EE sutil). Ante la persistencia de un bajo grado de conciencia 20-30 minutos después de haber cedido las crisis, se debe sospechar que se está ante un EE de este tipo, por lo que es importante realizar de forma urgente un EEG. El correlato EEG del EE convulsivo generalizado no tratado ha sido bien tipificado en 5 patrones EEG críticos bien definidos que ocurren en una secuencia evolutiva predecible, que refleja esta progresión de una clínica evidente a una sutil. Dichos patrones pueden ser abortados por el uso de FAE, que convierten el trazado en un patrón postictal lento de bajo voltaje.

La importancia del diagnóstico de esta situación de EE sutil hace recomendable la monitorización o continuación del registro EEG por lo menos hasta 30 minutos después del cese de la actividad clínica y es

obligado, si el paciente no recupera la consciencia, para distinguir entre sedación terapéutica, confusión poscrítica prolongada o un EE infraclínico debido a tratamiento insuficiente.

Otro tipo de EE convulsivo generalizado es el EE generalizado mioclónico, considerado un cuadro de muy mal pronóstico, asociado a encefalopatías agudas o subagudas graves, como las encefalopatías tóxicometabólicas y las hipóxico-isquémicas, y que tiene muy mala respuesta al tratamiento. Suele cursar con movimientos musculares incontrolables, rápidos, focales o generalizados, normalmente con afectación del grado de consciencia. El EEG se caracteriza por la presencia de complejos de punta/polipunta-onda lenta, que están con frecuencia temporalmente relacionados con las mioclonías del paciente. Hay que diferenciarlo de un EE mioclónico en el contexto de una epilepsia generalizada idiopática (tipo epilepsia mioclónica juvenil), que tiene un pronóstico mucho mejor.

Estatus epilépticos no convulsivos con afectación del grado de consciencia

El EENC se caracteriza por una alteración continua o fluctuante en el estado de consciencia, de mayor o menor intensidad, que puede asociar sacudidas musculares sutiles, mutismo con ojos abiertos, desviación de la cabeza o de los ojos, automatismos y cambios de comportamiento. Debido a que las características clínicas pleomórficas son compatibles con otros diagnósticos además de con el EENC, su confirmación requiere un EEG que muestre la actividad crítica. El EEG conseguirá diagnosticarlos y diferenciar entre las formas generalizadas y parciales. Los patrones EEG son altamente variables y típicamente muestran una actividad epileptiforme repetitiva o una actividad lenta rítmica, focal o generalizada, continua, persistente o intermitente, con una evolución temporal de la actividad (con cambios en la localización o frecuencia) y habitualmente presentan una mejoría o resolución eléctrica y clínica tras la administración de un FAE de acción rápida, típicamente una benzodiazepina, comprobada por la capacidad de respuesta del paciente y la mejoría del EEG: incremento de la reactividad EEG y aparición de la actividad de fondo.

A continuación, se describen los tipos más importantes de EENC.

Estatus epiléptico de ausencias

Las crisis de ausencia o pequeño mal se caracterizan por alteración del grado de consciencia sin manifestaciones motoras o con manifestaciones sutiles (parpadeo, automatismos, pequeñas clonías en manos). La expresión EEG, aunque es polimorfa, muestra típicamente descargas rítmicas continuas o casi continuas de punta-onda y polipunta-onda lenta generalizadas, no reactivas. El EE de ausencias, aunque puede durar horas o días, es el único que no se asocia a un daño neuronal permanente.

Estatus epiléptico parcial complejo

Las crisis parciales complejas son crisis focales que se caracterizan clínicamente por una desconexión del medio que se puede acompañar de síntomas motores sutiles como automatismos orales o manuales o movimientos clónicos sutiles faciales o distales en miembros. A diferencia de las crisis de ausencia, las crisis parciales complejas pueden ir precedidas de aura en forma de alucinaciones sensoriales, malestar abdominal, síntomas autonómicos o emocionales o distintas sensaciones como el déjà vu. Tras finalizar la crisis, el paciente queda en un estado de confusión que puede durar muchos minutos. En el EE parcial complejo los patrones EEG son altamente variables, con actividad epileptiforme o actividad lenta rítmica, generalmente con un predominio lateralizado, aunque en algunos casos la lateralización es difícil de determinar. A diferencia del anterior, sí puede asociarse a un daño neuronal permanente en casos prolongados, por lo que también requiere un tratamiento urgente, aunque probablemente no tan agresivo como el del EE convulsivo generalizado, ya que se asocia a menos complicaciones sistémicas, por lo que podría aplazarse el uso de agentes anestésicos y probar más FAE no sedantes.

Estatus epiléptico sutil

Como se ha comentado anteriormente, puede ser el final de un EE convulsivo generalizado, y se caracteriza por una importante afectación del grado de consciencia sin expresión motora o con síntomas motores muy sutiles. En el EEG se verían descargas continuas bilaterales, a veces asimétricas, con o sin períodos de aplanamiento generalizado, o un patrón de descargas epileptiformes periódicas sobre una actividad de fondo aplanada. Es de mal pronóstico, no solo por la etiología, sino porque suele haber asociado un retraso en el diagnóstico.

Estatus epiléptico no convulsivo

En los últimos años, hemos sido testigos de un aumento en la frecuencia de casos de EENC, describiéndose su presencia hasta en el 10% de los pacientes con bajo grado de consciencia y en el 16% de los pacientes añosos con cuadro confusional. Esta prevalencia es aún mayor tras un EE convulsivo generalizado, donde la monitorización con EEG continuo (EEGc), muestra persistencia de la actividad comicial hasta en el 48% de los pacientes sin que tengan ya actividad motora. La mayoría de las crisis que aparecen en la UCI son crisis no convulsivas, hasta el 75% según algunas revisiones, y no pueden ser diagnosticadas sin monitorización con EEGc.

Otros estatus epilépticos focales

Un ejemplo es el EE parcial simple, constituido por crisis motoras localizadas (EE convulsivo focal), o bien síntomas autonómicos, somatosensoriales o psíquicos, o la suma de ellos, sin que haya afectación del grado de consciencia. Tienen su origen en la actividad epileptogénica de una zona cortical focal que se puede propagar (dando lugar a una crisis secundariamente generalizada) o no. El EE parcial simple suele ser de mejor

pronóstico que otros EE; no llega a precisar tratamientos demasiado agresivos, aunque puede llegar a ocasionar una necrosis cortical laminar del foco epileptógeno en caso de que se mantenga durante días o semanas sin tratamiento. El correlato EEG de tales estados varía desde cambios no perceptibles en el EEG debido a que el foco de las crisis está demasiado circunscrito o distal al electrodo de registro (como puede ser un movimiento clónico continuo en la mano), hasta patrones ictales claramente reconocibles, como combinación de puntas, puntas-ondas, polipuntas y actividad lenta rítmica (p. ej., en casos con actividad motora que involucra a una extremidad o hemicuerpo).

Cambios Fisiológicos Y Complicaciones Asociadas

En el EE convulsivo generalizado, inicialmente la puesta en marcha de mecanismos compensatorios cubre la demanda metabólica que supone la intensa actividad motora y cerebral, evitándose así el daño cerebral, pero a los 5-30 minutos de haberse iniciado el estatus, estos mecanismos compensatorios pueden no dar ya respuesta a las necesidades metabólicas, conduciendo a un fallo multiorgánico.

Inicialmente se produce una elevación de la presión arterial sistémica y pulmonar, un aumento del flujo sanguíneo cerebral, de la oxigenación y de las concentraciones de glucosa. Sin embargo, el mantenimiento de la actividad comicial hace que caiga la autorregulación cerebral, pasando el flujo sanguíneo cerebral a depender de la presión arterial sistémica, que ya está comprometida, con lo cual finalmente hay una disminución de la presión tisular de oxígeno, que conduce a un aumento del lactato cerebral, vasodilatación cerebral y elevación de la presión intracraneal.

Los mecanismos de daño neuronal responden por tanto a un desacoplamiento entre la demanda y la oferta metabólica del sistema nervioso central, contribuyendo además a este daño la exposición prolongada a neurotransmisores excitatorios.

El daño puede ser irreversible, afectando de forma selectiva a células vulnerables como las del hipocampo, amígdala, núcleo talámico medial, corteza piriforme, capas medias del neocórtex y células de Purkinje del cerebelo.

Entre las consecuencias clínicas de la pérdida de la homeostasia destacan:

- Complicaciones metabólicas, con una acidosis de origen mixto, por una lado metabólica por aumento del lactato y por otro lado respiratoria, debido al fallo ventilatorio. El pH suele estar por debajo de 7,30, y hasta en un tercio de los casos por debajo de 7,0.
- Complicaciones respiratorias, como el edema pulmonar neurogénico, o el fracaso respiratorio, que se asocia, como se ha comentado, a hipoventilación debida a la hipertonía muscular y a los propios fármacos.

- Complicaciones cardiovasculares, con aparición de hipertensión, taquicardia y arritmias, por la hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, además de la acidosis.
- Otras complicaciones asociadas a la hiperreactividad del sistema nervioso autónomo son la hipertermia, la hipersecreción salival y bronquial, la sudoración y la deshidratación.
- Leucocitosis sistémica y discreta pleocitosis en líquido cefalorraquídeo.
- Fallo renal agudo secundario a deshidratación, rabdomiólisis y mioglobinuria, estas dos últimas consecuencia de las contracciones musculares.

Diagnóstico

El diagnóstico del EE es clínico y, como ya se ha comentado, supone una emergencia médica. Aunque una evaluación urgente con algunas medidas diagnósticas es parte del manejo óptimo de un EE, su realización no debe en ningún caso retrasar el inicio del tratamiento. Una vez detectado y puesto en marcha el tratamiento, se deben iniciar también unas medidas diagnósticas básicas encaminadas sobre todo a investigar la causa del EE y a obtener otras informaciones que permitan optimizar el tratamiento (comorbilidad, situación basal, epilepsia previa, tratamiento habitual, tóxicos, tipo de EE, etc.). Entre estas medidas tenemos:

- Exploración física, orientada a detectar una posible lesión estructural cerebral, la existencia de hipertensión intracraneal, una enfermedad cardiovascular como fuente embolígena, signos de sepsis, metabolopatía, u otros factores de riesgo (medicación, deprivación alcohólica o retirada de sedación).
- Bioquímica urgente: algunas analíticas sí deberían ser obtenidas de forma inmediata; es el caso de las que sirven para detectar causas rápidamente reversibles de EE (trastornos electrolíticos, hipoglucemia) o para identificar situaciones clínicas que puedan condicionar las opciones terapéuticas (fallo hepático o renal, plaquetopenia).
- Otros test no urgentes, cuya realización más o menos diferida dependerá del contexto clínico, como por ejemplo, detección sistemática de tóxicos, analíticas para detectar errores congénitos del metabolismo, analíticas de autoinmunidad y cribado de síndromes paraneoplásicos, punción lumbar en caso de sospecha de una etiología infecciosa o inflamatoria, etc.
- EEG: su realización no es imprescindible para el diagnóstico de un EE convulsivo y por tanto no debe retrasar el manejo inicial y el tratamiento de estos enfermos. No obstante, en determinadas situaciones que detallamos a continuación, la realización de un EEGc sí es primordial. Las indicaciones de EEGc serían:
 - ✓ Sospecha clínica de EENC de inicio o pacientes con riesgo elevado de EENC (cuadro e81-1).
 - ✓ Sospecha de EE sutil tras EE convulsivo: pacientes con EE generalizado tónico-clónico, que no recuperan el grado de consciencia dentro de los 30 minutos posteriores a la administración de tratamiento anticomitial.
 - ✓ Monitorización de la respuesta al tratamiento en el EE refractario y otros EENC.

- ✓ Distinción entre eventos epilépticos y no epilépticos. En cuanto a la duración del registro con EEGc en estos casos, se ha de tener en cuenta que un registro típico de 30-60 minutos solo identifica crisis no convulsivas en el 45-58%. En torno al 80-95% de los pacientes con crisis no convulsivas se identifican en un registro de 24-48 horas. Los hallazgos tempranos que se realicen en el registro pueden ayudar a concretar más la duración necesaria para que el registro sea adecuado; así, por ejemplo, pacientes en los que no se detecten descargas epileptiformes tempranas (dentro de las primeras 2 horas) tienen menos del 5% de probabilidad de presentar crisis en las siguientes 72 horas. Por tanto se recomienda un registro de EEGc de al menos 24 horas para detectar crisis o EENC, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores. La monitorización debería extenderse al menos 48 horas en pacientes en coma o con descargas periódicas.
- **Pruebas de imagen:** su realización, al igual que se comentaba para el EEG, no debe retrasar el diagnóstico.
 - ✓ La tomografía computarizada (TC) craneal está indicada en todos los pacientes una vez las crisis estén controladas, a no ser que la historia clínica ofrezca una explicación obvia para el estatus.
 - ✓ La resonancia magnética (RM) es superior a la TC para el diagnóstico de algunas causas de estatus, especialmente en el caso de las encefalitis. También es mucho más sensible para la detección de lesiones epileptogénicas sutiles como malformaciones del desarrollo cortical, esclerosis mesial o tumores neurogliales. Se observan cambios transitorios en la RM durante o tras una crisis prolongada, que pueden simular zonas de isquemia o inflamación, pero que no deben confundirse con una lesión cerebral irreversible. Estos cambios se localizan con mayor frecuencia en el hipocampo, neocórtex, cuerpo calloso y tálamo posterior, y se ven mejor en secuencias FLAIR, como un aumento de señal, y en la difusión. Aunque estos cambios son reversibles, pueden sugerir que se está produciendo un daño neuronal.
 - ✓ Por otro lado, los estudios de imagen de perfusión y metabólicos pueden ser útiles al identificar actividad comicial, o sus efectos en casos en los que los hallazgos del EEG puedan ser confusos.

Cuadro 2	Factores de riesgo de presentar crisis o EE no convulsivo
<ul style="list-style-type: none"> • Contusión/hematoma cortical voluminoso • TCE con GCS <8: fractura-hundimiento • Lesión penetrante • Hemorragia subaracnoidea (con alteración persistente e inexplicable del grado de conciencia) • Hemorragia intracerebral (con alteración persistente e inexplicable del grado de conciencia) • Ictus isquémico (con alteración persistente e inexplicable del grado de conciencia) • Coma tras parada cardíaca (durante la hipotermia y 24 horas tras el recalentamiento) • Encefalitis infecciosa y no infecciosa (en situación comatosa o con déficit neurológico no explicable) • Coma sin lesión cerebral aguda primaria 	

TRATAMIENTO

Debe ser lo más temprano posible, ya que un tratamiento precoz y enérgico se ha asociado con mejor respuesta y resultado clínico. El principal objetivo del tratamiento debe ser suprimir de forma emergente las crisis, tanto la actividad clínica como la eléctrica, además de tratar las complicaciones sistémicas y prevenir las recurrencias. El manejo y tratamiento del EE se representa en la tabla 5.

Medidas generales

La aproximación terapéutica inicial en estos pacientes debe incluir una evaluación y manejo simultáneo de la vía aérea, la ventilación y la circulación, tratamiento con fármacos que supriman las crisis, búsqueda de la causa precipitante del estatus, así como tratamiento inmediato de posibles causas de estatus que amenacen la vida, como meningitis o lesión ocupante de espacio intracraneal. Todas estas medidas deben controlarse durante toda la atención al paciente, ya que el compromiso puede surgir no solo por las propias crisis, sino por la medicación que se esté administrando para su control.

- Control de la vía aérea: la intubación se realizará solo en casos de claro compromiso respiratorio, o en casos en los que se vaya a someter al paciente a sedación profunda y este no pueda mantener la permeabilidad de la vía aérea. En el resto de pacientes suele ser suficiente la colocación de una cánula orofaríngea y oxigenoterapia para mantener una correcta oxigenación y ventilación durante las crisis, en las que se producen apneas.
- Monitorización de constantes de vitales y glucemia: administrar tiamina, 100 mg, y glucosa, 50 ml al 50% (si la glucemia está baja).
- Canalización de una vía venosa y extracción de muestras para analítica: permitirá la detección de trastornos metabólicos o electrolíticos que puedan causar o contribuir al estatus.
- Manejo enérgico de la hipertermia.
- Otros estudios y medidas: una vez que el EE está controlado, y los signos vitales se encuentran estables, se podrán realizar estudios diagnósticos específicos para identificar la causa precipitante, dirigiendo estos estudios en función de la orientación que ofrezca la historia clínica y la exploración física. Otras medidas que deben plantearse son la colocación de una sonda nasogástrica en casos de intoxicación, evitar fármacos proconvulsivos, etc.

Tratamiento farmacológico

El control definitivo del EE debería conseguirse dentro de los 60 minutos tras el inicio del cuadro. Todos los pacientes con EE, aunque se controlen inmediatamente, necesitan un tratamiento farmacológico emergente inicial (fármacos de primera línea), un tratamiento farmacológico de control urgente (fármacos de segunda línea), y un tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento del EE refractario se reserva para los casos en los que fallan los dos primeros fármacos antiepilépticos administrados. Cuando la causa del EE es, por ejemplo, un trastorno metabólico y este es corregido, el tratamiento de mantenimiento puede que no sea necesario. El tratamiento farmacológico de las crisis en el EE debe iniciarse de forma muy temprana (incluso antes del ingreso del enfermo en el hospital) y con dosis adecuadas según peso y características del paciente, evitando utilizar dosis bajas de FAE.

Tabla 5		
Algoritmo de tratamiento y manejo del estatus epiléptico. EE: estatus epiléptico; EEG: electroencefalograma; FAE: fármacos antiepilépticos; LCR: líquido cefalorraquídeo; TC: tomografía computarizada.		
Tratamiento emergente inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Midazolam 10 mg i.m. en prehospitalaria <li style="text-align: center;">o • Lorazepam 4 mg i.v. bolo (puede repetirse en 5-10 min) <li style="text-align: center;">o • Diazepam 10 mg i.v. bolo (puede repetirse en 5 min) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxigenación adecuada • Monitorización de los signos vitales • Acceso venoso • Glucemia capilar • Analíticas: hemograma, iones, f(x) hepática y renal, calcio, magnesio, fosfato, concentraciones de FAE y tóxicos
Tratamiento de control urgente	<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoína 20 mg/kg I.V. a 50 mg/min (puede administrarse dosis adicional de 5-10 mg/kg) o • Fosfenitoína 20 mg/kg I.V. a 150 mg/min (puede administrarse dosis adicional de 5 mg/kg) o • Valproato 20-40 mg/kg I.V. a 3-6 mg/kg/min (puede administrarse dosis adicional de 20 mg/kg) o • Fenobarbital 20 mg/kg I.V. a 50-100 mg/min (puede administrarse dosis adicional de 5-10 mg/kg) o • Otras opciones: levetiracetam, lacosamida 	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar monitorización • Continuar medidas de soporte vital • Identificar y tratar complicaciones médicas • TC craneal
EE refractario	<ul style="list-style-type: none"> • Midazolam 0,2 mg/kg bolo a 2 mg/min y perfusión a 0,05-2 mg/kg/h o • Propofol 1-2 mg/kg bolo y perfusión a 20 mcg/kg/min y luego a 30-200 mcg/kg/min o • Tiopental 2-7 mg/kg bolo a 50 mg/min y perfusión a 0,5-5 mg/kg/h o • Pentotal 5-15 mg/kg bolo a 50 mg/min y perfusión a 0,5-5 mg/kg/h 	<ul style="list-style-type: none"> • Intubación • Ventilación • Soporte vasopresor • Monitorización con EEG: modificar ritmo de infusiones hasta conseguir objetivo de salvapresión o supresión total
EE superrefractario	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar con FAE y fármacos anestésicos • Ketamina: bolo 0,5-4,5 mg/kg y perfusión a 5 mg/kg/h • Identificar y tratar la causa 	<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia magnética • Monitorización con EEG • Estudio de LCR

	<ul style="list-style-type: none"> • Si la causa no se ha identificado se puede administrar sulfato de magnesio bolo 4 g y perfusión a 2-6 g/h • Si las crisis persisten: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Corticoides: metilprednisolona 1 g/día I.V. 3-5 días y luego 1 mg/kg/día V.O. ✓ Inmunoglobulinas 0,4 g/kg/día I.V. 5 días o plasmaféresis • Si las crisis persisten, considerar hipotermia • Si las crisis persisten, considerar dieta cetogénica • Si las crisis persisten, considerar estimulación eléctrica o magnética cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios metabólicos • Estudios toxicológicos • Estudios autoinmunes
--	--	--

Tratamiento inicial emergente: primer escalón (primeros 5 minutos)

En esta fase las benzodiacepinas son el tratamiento de elección. Entre las benzodiacepinas recomendadas están diazepam (10-20 mg) y lorazepam (2-4 mg), que son benzodiacepinas de acción rápida: el diazepam tarda 2 minutos y el lorazepam 3 en controlar la crisis. La duración del efecto anticonvulsivo es mayor con el lorazepam (12-24 h) que con el diazepam (15-30 min). Si la crisis no ha cedido a los 2-5 minutos, se repetirá la dosis. En una reciente revisión Cochrane sobre el tratamiento del EE, el lorazepam (clase I, nivel A) resulta ser mejor que el diazepam (clase IIa, nivel A) para el cese de las crisis, disminuyendo el riesgo de que continúe el estatus y pase a ser refractario y requiera otros tratamientos. El lorazepam por vía intravenosa no está disponible en España.

La vía preferible de administración de las benzodiacepinas será la intravenosa, pero si no está disponible (fase prehospitalaria del EE) el midazolam y el diazepam permiten otras vías de administración con absorción muy rápida. En un ensayo controlado y aleatorizado reciente se ha demostrado que el midazolam, administrado de forma temprana por vía intramuscular (clase I, nivel A), es tan eficaz o más que el lorazepam por vía intravenosa en el control de las crisis, necesidad de ingreso hospitalario y en UCI, aunque no para prevenir la recurrencia de las crisis. El midazolam administrado por vía oral o intranasal también ha demostrado su eficacia y seguridad en distintos ensayos al igual que el diazepam por vía rectal.

En la tabla e81-3 se recogen las distintas opciones terapéuticas para el EE con sus dosis y efectos adversos.

Tratamiento de control urgente: segundo escalón (5-20 minutos)

Todos los pacientes con EE a los que se les administra un fármaco para el tratamiento inicial emergente (fármaco de primera línea: benzodiacepinas), precisan una segunda línea de tratamiento, a no ser que la causa subyacente sea fácilmente identificable y reversible, como podría ser la hipoglucemia severa. El objetivo de estos tratamientos de segunda línea es prevenir la recurrencia precoz del EE una vez que el efecto de las

benzodicepinas va desapareciendo y/o controlar las crisis cuando no ha sido suficiente con las benzodicepinas.

Tabla 6		Fármacos anticomiciales usados en el EE			
Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Máxima velocidad bolos (mg/min)	Dosis de mantenimiento	Efectos adversos	Consideraciones
Lorazepam	0,1 i.v. (4 mg dosis tope) repetir en 5-10 min	2		Hipotensión Depresión respiratoria	Diluir 1:1 con suerosalino IV contiene propilenglicol No disponible en España
Diacepam	0,15-0,3 (hasta 10 mg por dosis) repetir en 5 min	2-5	2-4 mg/kg/día	Hipotensión Depresión respiratoria	Rápida redistribución (corta duración) Metabolitos activos IV contiene propilenglicol
Clonazepam	0,02-0,03(hasta 3 mg)	0,5-1		Hipotensión Depresión respiratoria	IV contiene propilenglicol
Midazolam	0,2 i.m., intranasal o intrabucal (hasta 10 mg)			Hipotensión Depresión respiratoria	Metabolitos activos Eliminación renal Rápida redistribución
Fenitoína	20 (hasta 30 mg/kg)	50 (25 en ancianos con inestabilidad cardiovascular)	5-8 mg/kg/día	Arritmias Hipotensión Síndrome del guante púrpura	Administrar en salino IV contiene propilenglicol
Fosfenitoína	20 (hasta 25 mg/kg)	150		Arritmias Hipotensión	Administrar en salino, dextrosa y ringer No disponible en España
Levetiracetam	1-3 g i.v. (dosis total)	2-5 mg/kg/min	2-3 g/día		Mínimas interacciones No metabolismo hepático
Fenobarbital	20 (hasta 30 mg/kg)	50-100 (a los 10 min se puede dar dosis adicional)	1-4 mg/kg/día	Hipotensión Depresión respiratoria	IV contiene propilenglicol
Ácido valproico	20-40 (hasta 60 mg/kg)	3-6 mg/kg/min (a los 10 min se puede dar dosis adicional)	30-60 mg/kg/día	Hiperamonemia Pancreatitis Trombocitopenia Hepatotoxicidad	Usar con precaución en pacientes con TCE No usar en menores de 2 años
Lacosamida	200-400 mg i.v.(dosis total)	40-80	400-600 mg/día	Prolongación PR Hipotensión	Mínimas interacciones. Experiencia limitada
Topiramato	200-400 mg v.o./SNG		200-400 mg/día	Acidosis metabólica	No presentación i.v.

En cuanto al fármaco de elección en esta segunda fase de tratamiento no hay evidencia científica de peso que establezca preferencia de uno sobre otro. Los fármacos preferidos en esta fase son FAE que se puedan administrar por vía intravenosa, que es la que permite alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas: fenitoína/fosfenitoína (clase IIa, nivel B), ácido valproico (clase IIa, nivel A), fenobarbital (clase IIb, nivel C), levetiracetam (clase IIb, nivel C) o lacosamida (clase IIb, nivel C).

Decantarse por uno u otro también dependerá del contexto clínico. La fenitoína puede ser el preferido para muchos pacientes, dado que es el FAE con el que se tiene más experiencia y también un mayor grado de evidencia. La fosfenitoína no está disponible en España. En caso de pacientes jóvenes, sobre todo niños, con historia de epilepsia generalizada primaria, el ácido valproico sería el fármaco de primera elección, ya que la fenitoína puede agravar estos tipos de epilepsia. El ácido valproico también es de elección en el EE generalizado mioclónico y en el de ausencias, pero debe evitarse en pacientes menores de 2 años y en casos de fallo hepático, trombocitopenia y otras coagulopatías graves. El fenobarbital tiende a usarse cada vez menos por sus efectos secundarios, sobre todo la sedación prolongada. El levetiracetam y la lacosamida son FAE relativamente

nuevos, y aunque los datos disponibles provienen de estudios retrospectivos, sí están demostrando una elevada eficacia en el control de las crisis con un perfil farmacocinético y de seguridad muy atractivo.

En pacientes epilépticos conocidos que estén tomando una determinada medicación, una opción válida es administrar una dosis de carga de esa misma medicación antes de administrar otro fármaco diferente.

Tratamiento del estatus epiléptico refractario: tercer y cuarto escalones

Se llegaría a esta fase cuando el paciente, a pesar de haber recibido tratamiento emergente inicial y tratamiento de control urgente, continúa con crisis clínicas y/o actividad comicial en el EEG. Estos pacientes deberían ingresar en la UCI, si no lo han hecho ya previamente, pues como se verá más adelante requerirán ventilación mecánica y soporte hemodinámico.

En este punto se recomienda iniciar de forma inmediata la administración de agentes farmacológicos adicionales en dosis anestésicas para inducir un coma terapéutico, además de continuar con las medidas de soporte general. Los fármacos útiles en esta fase son midazolam, propofol, pentotal o tiopental, utilizados en perfusión continua precedida de una dosis de carga.

Igual que comentábamos con la fase de tratamiento anterior, no hay datos que apoyen la superioridad de uno de estos fármacos sobre otro, por lo que la decisión también debe tomarse teniendo en consideración los posibles efectos adversos. El pentotal y el tiopental tienen más cifras de éxito en el control de las crisis, aunque los efectos adversos son más frecuentes y graves que con el midazolam o el propofol. Este, aunque es una opción válida, puede ocasionar más inestabilidad hemodinámica que el midazolam, además de provocar el síndrome por infusión de propofol, asociado a uso prolongado de perfusiones a dosis elevadas. Todos estos fármacos en perfusión continua provocan una acentuada depresión respiratoria, por lo que estos pacientes necesitarán soporte ventilatorio y fármacos vasopresores, debido a la hipotensión y depresión cardiopulmonar asociada.

Las dosis y efectos adversos de estos fármacos están recogidos en la tabla 7.

En cuanto al tiempo que se debe mantener este tratamiento y a su intensidad, aunque no hay datos que apoyen un régimen de tratamiento determinado, dado que el objetivo es acabar con las crisis, debe ser la monitorización continua con EEG la que debe guiarlo. La duración de esa monitorización tampoco está bien estandarizada, aunque lo normal es mantenerla 24-48 horas, y proceder a una retirada progresiva de los fármacos en perfusión continua. Si el paciente tiene una recaída y vuelve a presentar actividad comicial, habrá que reiniciar la administración de los fármacos a la dosis previa o incluso aumentarla, durante un período de tiempo adicional,

y en ocasiones será necesario añadir otro agente farmacológico. Entraríamos en estos últimos planteamientos dentro del estatus superrefractario.

El paso del tratamiento con fármacos en perfusión al tratamiento de mantenimiento en estos enfermos se fundamenta en administrar fármacos anticomiciales en dosis suficientes como para mantener concentraciones terapéuticas durante y después de la retirada de la sedación.

Tabla 7		<i>Fármacos en el EE refractario</i>		
Fármaco	Dosis inicial	Dosis perfusión continua	Efectos adversos	Consideraciones
Midazolam	0,2 mg/kg (velocidad de 2 mg/min)	0,05-2 mg/kg/h Recaída EE: bolo 0,1-0,2 mg/kg y aumentar perfusión 0,05-0,1 mg/kg/h cada 3-4 h	Depresión respiratoria Hipotensión	Taquifilaxia Metabolitos activos Eliminación renal Rápida redistribución No contiene propilenglicol
Pentobarbital	5-15 mg/kg (velocidad \leq 50 mg/min). Dosis adicional de 5-10 mg/kg	0,5-5 mg/kg/h Recaída EE: bolo 5 mg/kg y aumentar perfusión 0,5-1 mg/kg/h cada 12 h	Depresión respiratoria Hipotensión Depresión cardíaca Íleo paralítico Pérdida completa de función neurológica a altas dosis	Requiere ventilación mecánica Contiene propilenglicol Vida media prolongada
Propofol	20 mcg/kg/min con 1-2 mg/kg de dosis de carga	30-200 mcg/kg/min Recaída EE: aumentar perfusión 5-10 mcg/kg/min cada 5 min o bolo de 1 mg/kg más valoración de la perfusión	Hipotensión (sobre todo con dosis de carga) Depresión respiratoria Fallo cardíaco Rabdomiólisis Acidosis metabólica Fallo renal	Requiere ventilación mecánica Ajustar el aporte calórico diario (1,1 kcal/ml)
Tiopental	2-7 mg/kg (velocidad \leq 50 mg/min)	0,5-5 mg/kg/h Recaída EE: bolo de 1-2 mg/kg y aumentar perfusión 0,5-1 mg/kg/h cada 12 h	Depresión respiratoria Hipotensión Depresión cardíaca	Requiere ventilación mecánica Metaboliza a pentobarbital Vida media prolongada Provoca hipotermia

Tratamiento del EE superrefractario

El manejo del EE superrefractario debe basarse en tres pilares: 1) reevaluar todo el proceso diagnóstico y terapéutico previo; 2) mantener y reforzar las medidas generales de soporte vital, y 3) plantear nuevas medidas terapéuticas específicas (dentro de estas últimas veremos algunas medidas farmacológicas y otras no farmacológicas).

Reevaluar el proceso diagnóstico y terapéutico previo

Tres son los aspectos a tener en cuenta en esta reevaluación:

1. Replantear la etiología y buscar cuidadosamente causas tratables, como patología infecciosa, inflamatoria o metabólica, o bien lesiones estructurales que hayan podido pasar inadvertidas en las primeras horas en las pruebas de imagen. Recientemente se están reconociendo nuevos síndromes inmunomediados como la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA (NMDAR) o el febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) como causas de EE superrefractarios previamente considerados criptogénicos. Estos síndromes

pueden requerir un manejo específico (p. ej., búsqueda de un tumor primario y tratamiento inmunomodulador agresivo en el caso de la encefalitis anti-NMDAr).

2. Determinar las concentraciones de fármacos en sangre y verificar que son correctas (tanto si son bajas como si son demasiado altas pueden ser perjudiciales y favorecer las crisis). Valorar interacciones que no permitan una correcta actuación de los FAE.

3. Analizar cuidadosamente el EEG, por un lado para confirmar el diagnóstico de estatus y, por otro, para monitorizar el patrón de brote supresión.

Medidas generales de soporte vital

Es fundamental la vigilancia y monitorización estrechas de estos pacientes, que como se ha comentado precisan ventilación mecánica y soporte hemodinámico, debido no solo al cuadro patológico en sí, sino a la medicación que se está administrando que con frecuencia ocasiona compromiso cardiorrespiratorio. En estos pacientes se suele realizar una monitorización con EEGc.

Medidas terapéuticas específicas

La evidencia disponible para las recomendaciones terapéuticas utilizadas en esta fase es baja, ya que está basada en publicaciones a propósito de un caso, o en pequeñas series de casos, sin que ninguno de los fármacos o aproximaciones terapéuticas que se aconsejan hayan sido evaluados mediante una revisión sistemática.

Fármacos anestésicos

Los fármacos a administrar son los ya comentados en la fase anterior (midazolam, propofol, tiopental o pentotal), sin que haya una recomendación clara de uno sobre otro. Otras posibles alternativas como drogas anestésicas son la ketamina y los anestésicos inhalados (isoflurano y desflurano).

La ketamina actúa como antagonista de los receptores NMDA, y puede tener también un papel neuroprotector. Su perfil hemodinámico es además más seguro que el de otras drogas anestésicas, ya que no se asocia con depresión cardiovascular significativa. Hay varios estudios recientes sobre su uso en EE superrefractario, con buenos resultados, aunque son retrospectivos y series de casos. Aun así, las guías de tratamiento publicadas hasta el momento aconsejan cautela con la administración tanto de la ketamina como de los agentes anestésicos inhalados, recomendándose su uso solo en pacientes que no respondan al tratamiento convencional del EE superrefractario con los agentes anestésicos habituales y la medicación anticósmica.

Fármacos anticósmicos

Aunque el paciente esté recibiendo anestésicos generales, es fundamental que se estén administrando a la vez FAE que alcancen dosis terapéuticas, para que en el momento en que se realice el destete de los anestésicos, el paciente quede cubierto. No hay estudios controlados en los que se evalúen regímenes farmacológicos

determinados en esta fase, por lo que el arsenal es el comentado ya, con alguna adición de FAE no disponibles por vía parenteral pero que se podrían administrar en esta fase a través de sonda nasogástrica, como la carbamazepina y el topiramato (v. tabla 6).

Perfusión de magnesio

Es de elección en el control de las crisis en la eclampsia. Otras indicaciones serían las deficiencias congénitas de magnesio, el EE por hipomagnesemia adquirida y el EE debido a porfiria, sobre todo en la porfiria aguda intermitente.

Piridoxina

El EE puede ser la manifestación clínica que presenten niños con un error congénito del metabolismo de la piridoxina. En estos casos, su administración y mantenimiento de por vida es curativa. Se recomienda también su uso en niños con EE superrefractario, ya que su uso no se asocia a efectos adversos, y hay casos documentados de respuesta a la piridoxina a pesar de no tener déficit del metabolismo de esta. En adultos esta recomendación no está bien estudiada.

Corticoides e inmunoterapia

En los últimos años ha resurgido el interés por estos tratamientos por dos motivos. En primer lugar, por el reconocimiento de que algunos casos de EE superrefractario pueden deberse a anticuerpos dirigidos contra diferentes estructuras neuronales (encefalitis por anticuerpos contra canales de potasio o contra NMDAr). En segundo lugar, por la aparición de evidencia sobre el papel que la inflamación desempeña en la epileptogénesis.

Por tanto, en pacientes en los que no se encuentre una causa y se haya excluido una etiología infecciosa, es razonable administrar altas dosis de corticoides, por ejemplo 1 g i.v. de metilprednisolona diario durante 3- 5 días, seguido de 1 mg/kg/día v.o. de prednisona. Este tratamiento puede continuarse con un ciclo de inmunoglobulinas i.v. o por plasmaféresis, sobre todo si se ha observado alguna respuesta, aunque sea parcial. Si se obtiene esa respuesta, las opciones son continuar con los corticoides, infusión semanal de inmunoglobulinas o plasmaféresis, así como iniciar la administración de otros agentes inmunomoduladores como la ciclofosfamida o el rituximab en casos de alta sospecha de un origen inmunomediado del EE.

Dieta cetogénica

Se utiliza en el tratamiento de epilepsias refractarias, sobre todo en niños con encefalopatías epilépticas. Se trata de administrar una dieta que cree una situación de cetosis similar a la que se produce en el ayuno, para lo cual la dieta administrada sería pobre en hidratos de carbono y rica en proteínas y grasas. Se han comunicado algunos casos en los que parece haber sido útil en el EE superrefractario.

Hipotermia

Su interés ha resurgido en esta patología de forma un poco paralela a como lo ha hecho en otras patologías de cuidados intensivos. En el campo del EE ha demostrado tener un efecto antiepiléptico y neuroprotector en modelos experimentales, así como reducir el edema cerebral. Hay también publicaciones de series de casos donde se inducía hipotermia, con temperaturas de 31-35 °C, con una duración no bien especificada, pero en general por encima de 24 horas. Aun así, la evidencia existente para respaldar su uso es muy escasa, además de que no está exenta de riesgos como trastornos del equilibrio ácido-base e hidroelectrolíticos, trastornos de la coagulación, infecciones, arritmias, etc.

Manejo quirúrgico

Se plantea solo en casos seleccionados, en los que es posible identificar de forma precisa un área epileptogénica focal susceptible de ser reseca.

Tratamientos de estimulación eléctrica y magnética

Su fundamento estaría en la capacidad de estas técnicas de alterar la sincronización de las descargas epilépticas, aumentar el período refractario de descarga neuronal o alterar la membrana o la función neurotransmisora.

Existen varias modalidades dentro de este tipo de tratamientos. La estimulación del nervio vago y la estimulación cerebral profunda son procedimientos quirúrgicos considerados paliativos, ya que, aunque han demostrado su capacidad de reducir la frecuencia de las crisis en casos de epilepsia refractaria, muestran una eficacia limitada.

La estimulación magnética transcraneal es un procedimiento no invasivo que por lo general no daba buenos resultados en la epilepsia, aunque hay resultados recientes alentadores de su uso en la epilepsia parcial continua, así como algunos casos publicados de EE superrefractario en los que los resultados hablan de seguridad, utilidad y probable eficacia de este tipo de tratamiento.

El tratamiento electroconvulsivo sería otra alternativa dentro de este tipo de tratamientos, que tendría una base fisiológica en el aumento de la liberación presináptica de GABA y la prolongación del período refractario después de una crisis.

Pronóstico

El EE es una entidad patológica con alrededor de un 20% de mortalidad al alta hospitalaria. Esta cifra es aún mayor para el EE refractario o el superrefractario, con cifras que oscilan entre el 23 y el 48% de mortalidad. Además, se estima que entre un 20 y un 50% de los supervivientes presentarán secuelas con repercusión funcional.

El pronóstico, no obstante, puede ser muy variable dependiendo de factores como la edad, la comorbilidad, la causa del estatus, la presentación clínica y la duración de las crisis. En cuanto a las causas, son de peor pronóstico las agudas, las tóxico-metabólicas, las infecciosas, las neoplásicas, las hipóxicas, los accidentes cerebrovasculares y las de origen criptogénico que cuando se trata de un paciente epiléptico previo que ha sufrido un cambio o un incumplimiento del tratamiento o de un paciente enólico.

De acuerdo con el tipo de EE, el EE sutil en situación de coma tiene peor pronóstico, y esto se asocia normalmente a un retraso en el diagnóstico, con la consiguiente mayor duración de las crisis.

En ausencia de comorbilidades sistémicas graves, los pacientes con EE refractarios o superrefractarios pueden sobrevivir tras meses en coma farmacológico, con opción a un buen resultado clínico si se consigue controlar las crisis; en este sentido se han publicado cifras de hasta un 39% de pacientes con EE refractario que recuperaron su situación basal a los 3 meses del alta.

Respecto al riesgo de estos enfermos de presentar crisis a largo plazo, un porcentaje significativo puede desarrollar una epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico tras un EE superrefractario, aunque la recurrencia del propio estatus es rara.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR AGUDA

Introducción

En nuestro país, la enfermedad cerebrovascular presenta una elevada incidencia y prevalencia debido a la existencia de una población cada vez más envejecida. Aunque en las últimas décadas las medidas de prevención primaria y secundaria, la mejora del manejo en la atención aguda y los avances terapéuticos han permitido un descenso de la mortalidad, continúa siendo la segunda causa de muerte y la principal causa de discapacidad en el adulto, lo que implica un elevado coste socioeconómico. La enfermedad cerebrovascular aguda o ictus es un término amplio que engloba dos grandes patologías con mecanismo etiopatogénico distinto, aunque ambas se deben a un trastorno de la circulación cerebral.

ICTUS ISQUÉMICO

Introducción

Es el más frecuente de los eventos cerebrovasculares (85%). Su incidencia aumenta con la edad, siendo relevante en varones mayores de 65 años. Su etiología es multifactorial, relacionada fundamentalmente con factores de riesgo cardiovascular, sobre todo hipertensión arterial (HTA). El principal mecanismo de producción es el cardioembólico y como fuente de origen la fibrilación auricular (FA). En la mayoría de los casos produce secuelas muy invalidantes, con un grado importante de discapacidad física.

Definiciones

Accidente isquémico transitorio

Los avances en las pruebas diagnósticas de neuroimagen, como la realización de resonancia magnética nuclear (RM) de difusión ponderada, en fase aguda, han modificado el concepto clásico de accidente isquémico transitorio (AIT) basado en el tiempo (signos y síntomas transitorios provocados por isquemia cerebral focal, que revierten en < 24 horas) y ha dado lugar a una nueva definición, basándose en la presencia o no de infarto en las pruebas diagnósticas durante la fase aguda. Actualmente el AIT se define como: episodio transitorio de disfunción neurológica causado por isquemia cerebral focal o retiniana, con síntomas que suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto en pruebas de neuroimagen. Por tanto, no existe límite de tiempo que distinga de forma fiable si un evento isquémico sintomático dará lugar a un infarto cerebral. Así, en presencia de déficit neurológico compatible con AIT y neuroimagen compatible con infarto en localización coincidente con los síntomas, el diagnóstico será definido como infarto cerebral con signos y síntomas transitorios.

Infarto cerebral

Existen signos y síntomas de disfunción neurológica como consecuencia de lesión isquémica focal vista en pruebas de neuroimagen, con necrosis tisular e infarto cerebral y duración > 24 horas. Según su evolución puede ser progresivo (empeoramiento de los síntomas ya existentes y/o aparición de nuevos síntomas),

regresivo (mejoría sintomática a las tres semanas del evento con recuperación funcional parcial o total) y estable (focalidad neurológica inicial que no se modifica tras 24 horas en ictus carotídeos y 72 horas en vertebrobasilares).

Fisiopatología

El flujo sanguíneo cerebral depende de la resistencia vascular cerebral y de la variación de la presión de perfusión cerebral (PPC), que es igual a la presión arterial media (PAM) menos la presión intracraneal (PIC). Con variaciones moderadas de PPC y rango de PAM 60-150 mmHg actúan mecanismos de autorregulación cerebral (el aumento de la PPC genera vasoconstricción cerebral, la disminución de la PPC genera vasodilatación cerebral) para mantener un flujo sanguíneo cerebral adecuado, con suministro de oxígeno y glucosa suficientes, optimizando así el metabolismo cerebral. Si dichas variaciones de la PPC son extremas con PAM fuera de rango y se perpetúan en el tiempo, se produce pérdida de los mecanismos de autorregulación haciendo que el flujo sanguíneo cerebral responda pasivamente a elevaciones o descensos de la PPC.

En consecuencia, se desencadena una cascada de mecanismos celulares y moleculares consistentes en el agotamiento de las reservas de oxígeno y glucosa, lo que genera un metabolismo anaeróbico con acidosis láctica y depósito de radicales libres de oxígeno, alteración homeostática de la membrana celular con salida de potasio al espacio extracelular y entrada intracelular de sodio, calcio y agua, con edema intracelular (citotóxico) e insuficiencia mitocondrial con agotamiento de adenosina-trifosfato (ATP), produciéndose finalmente la muerte celular por necrosis en zonas de infarto (región isquémica con daño tisular irreversible) y por apoptosis en zonas de penumbra (región más alejada de la isquemia donde hay oxígeno aportado por difusión a través de vasos sanguíneos colaterales y las concentraciones de ATP son suficientes para la apoptosis celular. El daño celular será reversible si se actúa en un tiempo determinado).

Factores de riesgo de ictus isquémico

Demográficos, no modificables

Los factores de riesgo de carácter demográfico no modificables están recogidos en el cuadro 80-1 y son:

- ☺ Edad: la incidencia se duplica a partir de los 55 años, ocurriendo en el 75% de los casos en mayores de 65 años.
- ☺ Sexo: más frecuente en varones con edades comprendidas entre los 65 y los 75 años, relacionado con patología arterioesclerótica, mientras que las mujeres premenopáusicas sin factores de riesgo asociados tienen menor probabilidad, siendo el hemorrágico más frecuente en las mujeres jóvenes.
- ☺ Raza: la raza blanca e hispana es más propensa.
- ☺ Genéticos: hay pacientes con predisposición genética a padecer ictus isquémico (hiperhomocisteinemia y mutación genética del factor V de Leiden).

Tabla 8		Factores de riesgo en el ictus isquémico	
No modificables		Modificables	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Raza • Genéticos 		<ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia, diabetes, obesidad, tabaco) • Sedentarismo • Fibrilación auricular • Estenosis carotídea • Cocaína • Anticonceptivos orales 	
HTA: hipertensión arterial.			

Modificables: prevención primaria y secundaria

Los factores de riesgo modificables y sobre los que se puede actuar en prevención primaria y secundaria están recogidos en el tabla 8 y son:

- ✓ Cardiovasculares:
- ✓ HTA: principal factor cardiovascular relacionado con el desarrollo de ictus, independientemente del sexo y de la edad.
- ✓ Diabetes mellitus (DM): el ictus isquémico es prevalente en los diabéticos no insulino dependientes. • Dislipemia: presentan mayor predisposición a ictus isquémico adultos de edad media con concentraciones elevadas de colesterol total y LDL en sangre.
- ✓ Hábito tabáquico: el riesgo de ictus afecta tanto a fumadores activos (número de cigarrillos/día), como a fumadores pasivos, y es mayor en mujeres jóvenes y fumadoras.
- Sedentarismo.
- Patología cardiovascular:
 - ✓ FA: aproximadamente el 20% del los ictus isquémicos son de origen cardioembólico y de ellos el 50% tienen como fuente principal la fibrilación auricular siendo aún mayor en la FA con patología valvular cardíaca asociada.
 - ✓ Estenosis carotídea: la predisposición a ictus isquémico en pacientes con estenosis carotídea aumenta con el grado de estenosis y la edad avanzada.
- Consumo de drogas: la vasoconstricción cerebral causada por el consumo de cocaína es frecuente en adolescentes y adultos jóvenes.
- Anticonceptivos orales: se relacionan con trombosis de senos venosos sobre todo en mujeres jóvenes, fumadoras y en tratamiento prolongado con anticonceptivos orales. La trombosis de senos venosos es frecuente en el adulto joven, y entre sus manifestaciones clínicas destaca la cefalea. Como neuroimagen, por su disponibilidad, se realiza venografía con tomografía computarizada (venografía-TC) y el tratamiento es la heparina en fase aguda y la anticoagulación oral a largo plazo.

Etiopatogenia

La disminución de flujo sanguíneo cerebral, mecanismo fisiopatológico fundamental, se produce en el ictus isquémico por diferentes causas. La categorización etiopatogénica del ictus es fundamental para su adecuado tratamiento, siendo los criterios más extendidos los basados en la clasificación Trial Org Acute Stroke Treatment (TOAST).

Trombosis (ictus aterotrombótico)

Oclusión vascular intrínseca generalmente asociada a patología arterioesclerótica. La formación de placa de ateroma asociada a factores de riesgo cardiovascular reduce de forma gradual la luz del vaso sanguíneo que, junto con la agregación plaquetaria en dicha placa de ateroma, da lugar a la formación de un trombo con obstrucción aguda del vaso, que impide el paso de sangre y genera isquemia del tejido cerebral. La oclusión puede ser focal (zona donde se ha formado la placa de ateroma y el trombo plaquetario) o producirse la migración del trombo con una oclusión más distal (tromboembólico). Suele afectar a vasos sanguíneos cerebrales de gran calibre tanto extracraneales (troncos supraaórticos) como intracraneales (polígono de Willis y ramas proximales).

Embolia

Émbolo formado por material de distinta naturaleza (trombo sanguíneo, émbolo séptico de origen infeccioso, émbolo aéreo por entrada de aire en el sistema vascular, émbolo graso por fractura de huesos largos o émbolo de origen tumoral) y que migran desde su lugar de formación por la circulación sistémica hasta la circulación cerebral, ocluyendo un vaso sanguíneo de calibre similar al émbolo y provocando la isquemia del tejido cerebral irrigado por el vaso obstruido.

La principal fuente de causa embólica es la patología cardíaca (ictus cardioembólico). La relación existente entre la patología cardíaca y el ictus isquémico la podemos clasificar en patología cardíaca con alto riesgo de ictus isquémico cardioembólico y patología cardíaca con riesgo potencial de ictus cardioembólico (tabla 9)

Suele ser multifocal, dado que pueden migrar varios émbolos y afectar a diferentes territorios vasculares cerebrales. Son propensos a la transformación hemorrágica debido al daño vascular provocado por el émbolo.

Lacunar o de pequeño vaso

Localizado en arterias cerebrales de pequeño calibre o perforantes. Relacionada con ateromatosis de pequeño vaso (microateromatosis) o lipohialinosis, fundamentalmente en pacientes con HTA crónica, en el que se produce la hiperplasia de la túnica media de estos vasos y el depósito de material fibrinoide con el consecuente estrechamiento y obstrucción vascular. Puede afectar a cualquier región cerebral, pero es más frecuente en áreas subcorticales. Hipoperfusión sistémica Afectación cerebral global y extensa por situaciones de bajo gasto

cardíaco que generan disminución del flujo sanguíneo cerebral (hipotensión arterial refractaria, shock hipovolémico por hemorragia masiva, insuficiencia cardíaca y parada cardiorrespiratoria). Su localización predominante es en territorios fronterizos de las arterias cerebrales principales como la arteria cerebral anterior (ACA)-arteria cerebral media (ACM) y ACM-arteria cerebral posterior (ACP). La disfunción cerebral es difusa y bilateral (a veces asimétrica si el paciente además presenta una enfermedad vascular oclusiva preexistente) acompañada de signos y síntomas sistémicos derivados del bajo gasto, como palidez, taquicardia, sudoración e hipoperfusión tisular. La gravedad de los síntomas neurológicos dependerá del tiempo que se perpetúen las causas de la hipoperfusión sistémica, pudiendo desembocar en coma vegetativo y muerte encefálica.

Tabla 9	Ictus isquémico cardioembólico	
	Alto riesgo	Riesgo potencial
	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilación auricular • Enfermedad reumática de la válvula mitral/aórtica • Prótesis valvulares mecánicas • Trombo auricular/ventricular • Infarto agudo de miocardio (IAM < 1 mes) • Cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo • Miocardiopatía dilatada • Endocarditis bacteriana • Mixoma auricular 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificación del anillo mitral • Foramen oval permeable • Aneurisma del tabique auricular • Aneurisma del tabique ventricular sin trombo

Causa infrecuente

En el ictus isquémico de origen vascular no relacionado con patología arterioesclerótica. Existen causas vasculares no inflamatorias como la disección arterial (aorta con afectación de troncos supraaórticos, arteria vertebral fundamentalmente secundaria a traumatismos cervicales), displasia fibromuscular, síndrome de moyamoya (estenosis progresiva y oclusión de las arterias intracerebrales basales con apariencia angiográfica típica que simula el humo de un cigarrillo, moyamoya en japonés); causas vasculares inflamatorias (vasculitis y arteritis), y causas sistémicas (enfermedades hematológicas, infección, neoplasia y trastornos de la coagulación) (cuadro 80-3). Predominan en vasos sanguíneos de gran calibre.

Causa indeterminada o criptogénica

Se dice que un ictus isquémico es de causa indeterminada cuando no se puede establecer un diagnóstico certero y se produce alguna de las siguientes situaciones:

- Coexistencia de dos o más posibles causas.
- El estudio resulta incompleto o insuficiente.

- La causa continúa siendo desconocida a pesar de haber realizado el estudio completo.

Tabla 10		Ictus isquémico de causa infrecuente	
Patología vascular no aterosclerótica		Patología sistémica	
<ul style="list-style-type: none"> • No inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> ✓ Disección arterial ✓ Displasia fibromuscular ✓ Síndrome de moyamoya • Inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> ✓ Arteritis ✓ Vasculitis 		<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos mieloproliferativos • Procesos infecciosos • Procesos neoplásicos • Trastornos de la coagulación: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Anemia falciforme ✓ Policitemia vera ✓ Trombocitopenia inducida por heparina ✓ Déficit de proteína C o de proteína S ✓ Mutación del gen de la protrombina y del factor V de Leiden (resistencia a proteína C activada) ✓ Deficiencia de antitrombina III ✓ Síndrome antifosfolípido ✓ Hiperhomocisteinemia 	

Clínica

La clínica neurológica se correlaciona con el área cerebral irrigada por el vaso sanguíneo comprometido.

La circulación cerebral (ilustración 1) se divide en:

- Circulación anterior: formada por la arteria carótida interna (ACI) y sus ramificaciones como ACA y ACM. Irriga la mayor parte de la corteza cerebral, sustancia blanca subcortical, ganglios de la base y cápsula interna.
- Circulación posterior: constituida por la arteria vertebral, basilar y sus ramas cerebelosas y la ACP. Irriga el tronco encefálico (TE), el cerebelo y el tálamo (Cuadro 3).

Diagnóstico

Se ha de realizar una anamnesis adecuada y una exploración neurológica exhaustiva que oriente al territorio de la circulación cerebral afectado y pruebas complementarias que confirmen el diagnóstico.

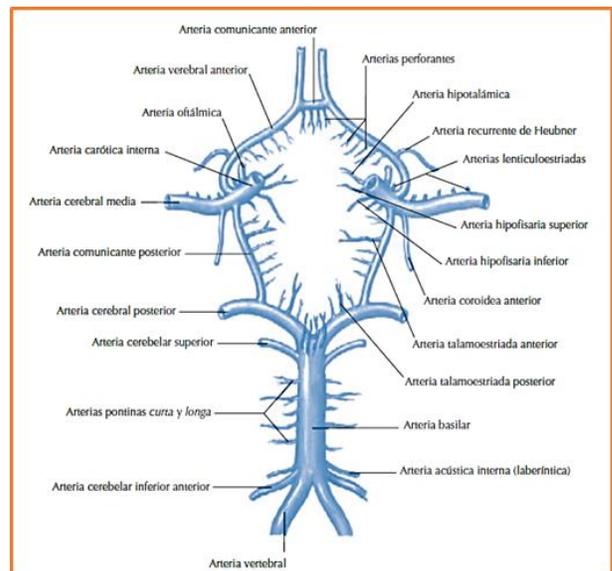


Ilustración 2, Circulación cerebral extra- e intracraneal (polígono de Willis).

Cuadro 3	Síndromes clínicos de ictus isquémico
Territorio cerebral anterior	
<ul style="list-style-type: none"> • ACA: pérdida de fuerza en la pierna del lado contralateral a la lesión. Incontinencia de esfínteres. Agrafía (dificultad para escribir). Pérdida de interés por el entorno. Cambios en la personalidad • ACM: desviación de la comisura bucal. Pérdida de fuerza y de sensibilidad en el brazo y la pierna contralaterales a la lesión. Hemianopsia homónima contralateral a la lesión. Afasia si hay lesión en hemisferio dominante. Anosognosia (no reconoce estar enfermo) si hay lesión en hemisferio no dominante • ACI: la gravedad depende del grado de estenosis y de la circulación colateral. Suele manifestarse en forma de AIT como ceguera monocular transitoria por afectación ipsilateral de la arteria retiniana. Si la oclusión de la ACI es sintomática, genera un síndrome clínico similar al de ACM 	
Territorio cerebral posterior	
<ul style="list-style-type: none"> • ACP: hemianopsia homónima contralateral. Si afecta al lóbulo occipital del hemisferio dominante provoca afasia anómica (dificultad para nominar objetos) y alexia (incapacidad para leer). Si el infarto es bilateral, produce ceguera cortical (alteración de la memoria por afectación del temporal) y prosopagnosia (pérdida de reconocimiento de rostros familiares) • Arteria basilar: alteración de la consciencia e incluso coma. Hemiplejía/ tetraplejía con movimientos de descerebración o decorticación por compromiso de los pedúnculos cerebelosos. Parálisis unilateral o bilateral del III y VI par craneal. Afectación del VII y XII par. Síndrome de cautiverio (conserva nivel de consciencia y tetraplejía). Dificultad para hablar, incluso mutismo. Amnesia, alucinaciones, alteraciones visuales, incluso ceguera • Arteria vertebral: alteración de la sensibilidad, alteración del habla, cefalea, dolor, inestabilidad para caminar, náuseas, vértigo, visión doble 	
Infartos lacunares	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemiparesia motora pura en el rostro, el brazo y la pierna contralateral a la lesión en la cápsula interna o en la protuberancia • Ictus sensorial puro: pérdida hemisensorial con parestesias por alteración en tálamo contralateral • Hemiparesia atáxica ipsilateral y paresia crural • Síndrome de disartria-mano torpe 	

Neuroimagen

Excluye la hemorragia como causa de ictus agudo, evalúa el grado de lesión e identifica la lesión vascular responsable.

- ☺ TC sin contraste: es la más usada por su disponibilidad y rapidez en la realización. Excluye la hemorragia con una alta sensibilidad y su utilidad diagnóstica ha mejorado con la TC de perfusión (detección del área de penumbra y ayuda a la toma de decisión terapéutica) y la angio- TC, que permite valorar las arterias extra- e intracraneales (stop de contraste, descartar la disección y valorar la circulación colateral).
- ☺ RM: las imágenes de infarto se objetivan en una fase más incipiente que con la TC, pero está poco disponible en la fase aguda del ictus. Su rentabilidad diagnóstica se ha incrementado con la RM de difusión ponderada

que detecta anomalías isquémicas en fase hiperaguda (TC sin contraste y en la RM no existen hallazgos) y, junto con RM de perfusión, identifica isquemia potencialmente reversible (penumbra), ayudando a la toma de decisión terapéutica.

- ☺ Angio-RM: detección de estenosis u oclusión vascular limitada a su escasa disponibilidad en fase aguda.
- ☺ Arteriografía gold estándar: evaluación precisa del árbol vascular cerebral tanto intracerebral como extracraneal. Entre sus limitaciones destacan que está poco disponible en la fase inicial y el riesgo de ictus asociado derivado de la propia técnica.
- ☺ Ultrasonidos: se realiza a pie de cama del paciente. Se realiza dúplex carotídeo-vertebral para la enfermedad arterioesclerótica extracraneal y Doppler transcraneal para el polígono de Willis.

Laboratorio Bioquímica, hematimetría y coagulación. Colesterol y lípidos en sangre, estudios de hipercoagulabilidad si hay factores de riesgo, serología para sífilis y velocidad de sedimentación globular (VSG).

Electrocardiograma (ECG) Se realiza para detectar si el origen es de carácter cardioembólico por FA.

Tratamiento

El ictus isquémico es una urgencia neurológica ya que «el tiempo es cerebro». Requiere una atención multidisciplinar y protocolizada en el llamado código ictus, donde la coordinación de la asistencia extrahospitalaria e intrahospitalaria busca reducir los tiempos de demora en el inicio del tratamiento.

La alta sospecha clínica de ictus implica el traslado al hospital lo antes posible y la exploración clínica valorando el grado de disfunción neurológica mediante escalas de gravedad como la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Es la más usada en la fase aguda del ictus y permite una exploración rápida de las funciones corticales, pares craneales superiores, actividad motora y sensitiva, coordinación y lenguaje, obteniéndose una puntuación de gravedad (0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: leve; 6-15: moderado; 16-20 [> 17 puntos y fibrilación auricular]: grave; ≥ 20 puntos: muy grave) indicando el tratamiento con trombólisis intravenosa si la puntuación NIHSS es de 4-25 puntos. Predice la respuesta a dicho tratamiento con buen valor pronóstico inicial si NIHSS < 7 puntos (adecuada recuperación neurológica), empeorando la evolución por cada incremento en puntos. Entre sus limitaciones destaca que los infartos de ACM izquierda son más discapacitantes y puntúan más que en el territorio derecho y no permite una buena valoración en los ictus vertebrobasilares.

Tras realizar una prueba de imagen (TC sin contraste por su mayor disponibilidad) y descartar que el ictus sea hemorrágico, el paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para monitorización exhaustiva,

estabilización clínica, administración de tratamiento trombolítico y vigilancia de las complicaciones derivadas de la propia patología así como del tratamiento.

Medidas terapéuticas generales

Las medidas generales que deben adoptarse son:

- Asegurar la ventilación y la oxigenación: el bajo grado de consciencia y el elevado riesgo de broncoaspiración obligan al aislamiento de la vía aérea mediante intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Si el estado de consciencia es adecuado pero la saturación de oxígeno (SatO₂) es < 94%, se debe administrar oxigenoterapia suplementaria con oxígeno a bajo flujo.
- Monitorización cardíaca: detectar arritmias (fibrilación auricular, flúter auricular) 24 horas. Monitorización cardíaca continua (Holter) hasta 48 horas tras la fase aguda para detectar fibrilación auricular paroxística. Si se sospecha un ictus cardioembólico, la realización de ecocardiografía transtorácica y/o transesofágica puede demorarse hasta el cese de la fase aguda y hasta que el paciente se encuentre estable, salvo que exista probabilidad elevada de que el ictus sea por émbolo séptico secundario a endocarditis.
- Control exhaustivo de la presión arterial (PA):
 - ✓ HTA: si trombólisis con activador recombinante del plasminógeno tisular (rTPA), tratar PA \geq 185/105 mmHg con fármacos de primera línea por vía intravenosa: labetalol, nicardipino o urapidilo, y de segunda línea: nitroprusiato, aun sabiendo que incrementa la PIC y produce trastornos plaquetarios, evitando descensos de la PA < 20%. Se recomienda introducir el tratamiento antihipertensivo (si la HTA del paciente es conocida) tras la primeras 24 horas del ictus agudo, excepto si hay estenosis carotídea que requiera reducción progresiva de la PA en los 7-10 días posteriores al ictus isquémico.
 - ✓ Hipotensión arterial: valorar la depleción de volumen. Reposición hídrica con suero fisiológico al 0,9% y fármacos vasoactivos en caso necesario.
- Temperatura corporal: evitar la hipertermia (\geq 37,5° C) que contribuye a la lesión cerebral. Buscar la causa de la fiebre y tratar con antitérmicos.
- Crisis convulsivas: suelen ser parciales con o sin generalización secundaria. El tratamiento anticomitial está indicado en crisis recurrentes, sin clara evidencia de cuál sería el tratamiento de primera elección. No está indicado el tratamiento profiláctico.
- Glucemias: monitorización cada 6 horas.
 - ✓ Hiperglucemia: evitar valores > 155 mg/dl porque se asocian con peor resultado clínico y mayor tamaño del infarto; además, es un factor de riesgo independiente de fracaso de la trombólisis con rTPA, ya que su control retrasa el tratamiento o lo contraindica. El tratamiento con insulina no ha demostrado que mejore la evolución.

- ✓ Hipoglucemia: si es < 60 mg/dl incrementa el daño neurológico. Solo en esta situación se deberán usar sueros glucosados al 5, 10 o 50%, según los valores de la hipoglucemia para la normalización de la glucemia.
- Nutrición: prever si el paciente tiene problemas deglutorios y colocar una sonda nasogástrica antes del tratamiento trombolítico para iniciar el tratamiento con nutrición enteral lo antes posible y evitar el riesgo de sangrado y una colocación traumática de la sonda tras la trombólisis.
- Prevención mecánica de la trombosis venosa profunda (TVP) con medias de compresión elástica o de compresión neumática intermitente.

Medidas terapéuticas específicas

Son medidas terapéuticas específicas:

- Trombólisis intravenosa con rTPA: primera línea de tratamiento por su amplia disponibilidad y su beneficio demostrado en la mejoría funcional a los 3-6 meses si se administra $\leq 4,5$ horas desde el inicio de los síntomas. Su beneficio es independiente de la edad, gravedad del ictus y riesgo de transformación hemorrágica. Se administrarán 0,9 mg de rTPA/kg de peso, el 10% de la dosis en bolo intravenoso durante 1 minuto y el resto en infusión continua durante 1 hora (no más de 90 mg), siempre y cuando no esté contraindicado (cuadro e80-1) y el paciente llegue al hospital $\leq 4,5$ horas de evolución de los síntomas. Durante la administración del tratamiento se llevarán a cabo una serie de recomendaciones.
- Sonotrombólisis (trombólisis con rTPA y ecografía con Doppler transcraneal): se fundamenta en aprovechar el efecto potenciador de la ecografía sobre el rTPA. Existen controversias, ya que parece mejorar la tasa de recanalización a expensas del incremento del riesgo de transformación hemorrágica. Si la trombólisis con rTPA fracasa o está contraindicada, se requiere el traslado a otro centro con disponibilidad de técnicas de recanalización endovascular, siempre que sea posible.
- Trombólisis intraarterial (rTPA o prourocinasa): administración intraarterial con visión directa de la oclusión, lo que permite ajustar la dosis necesaria para la recanalización. Está indicada en pacientes con ictus grave por oclusión arterial de territorio anterior y < 6 horas de evolución de los síntomas. En territorio posterior se amplía el tiempo hasta 12 horas si el déficit neurológico está establecido desde el inicio y hasta 24-48 horas si el déficit es de instauración progresiva o fluctuante.
- Trombectomía mecánica (stent retriever): extracción mecánica del trombo que debe realizarse en centros con experiencia y con personal entrenado. El objetivo es la reperusión de más de la mitad del territorio de ACM; un factor determinante para el éxito de la técnica es el tiempo. Tiene una serie de requisitos clínico-radiológicos:
 - ✓ < 8 horas de evolución de los síntomas.
 - ✓ Puntuación en la Escala Rankin modificada 0-1 punto.
 - ✓ Oclusión ACI o segmento proximal de ACM visto en angio-TC o angio-RM.
 - ✓ Edad ≥ 18 años.

- ✓ NIHSS > 6 puntos.
- ✓ ASPECT (Alberta Stroke CT Score) > 6 puntos.
- Tromboendarterectomía carotídea o angioplastia con stent: no se recomienda en la fase aguda. Tiene utilidad terapéutica como prevención secundaria en pacientes con estenosis carotídea sintomática y con oclusión del 50-69%, en pacientes seleccionados, y > 70% si el tratamiento revascularizador se realiza en centros con tasa de complicaciones derivadas del procedimiento < 6%. La neuroprotección farmacológica se encuentra actualmente en estudio.

Tratamiento de las complicaciones

Transformación hemorrágica

Puede ser espontánea hasta en el 65%, y es sintomática solo en el 5%, o secundaria al tratamiento trombolítico (6-8%). Su aparición se relaciona con edad avanzada, gravedad del ictus, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía, así como por la presencia de signos precoces de infarto que afecte a más del 33% de territorio de ACM en TC sin contraste.

Hipertensión intracraneal

Es una complicación en infarto de territorio cerebral amplio, como el ictus maligno de ACM, y se desarrollan signos de hipertensión intracraneal (HIC) con deterioro neurológico y situación de coma. La realización de una craniectomía descompresiva precoz (≤ 48 horas) ha demostrado disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico si cumple ciertos criterios (tabla 11).

Tabla 11		Craniectomía descompresiva en infarto maligno de ACM	
Indicaciones		Contraindicaciones	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad < 60 años • Inicio síntomas ≤ 48 h • Signos clínicos y radiológicos de infarto extenso de ACM o infarto carotídeo: <ul style="list-style-type: none"> ✓ NIHSS ≥ 20 en infartos de hemisferio dominante y NIHSS ≥ 15 en infartos de hemisferio no dominante ✓ Deterioro neurológico respecto al ingreso (≥ 4 puntos NIHSS) y/o grado de consciencia (> 1 punto en el ítem 1a de NIHSS) habiendo descartado otras causas 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad concomitante grave y/o mal pronóstico vital • Mala situación basal previa (Rankin > 2) • Deterioro neurológico atribuible a otras causas • Coagulopatía o alto riesgo de sangrado • Contraindicación para anestesia • Datos clínicos o radiológicos de herniación cerebral o muerte encefálica • Negativa familiar o del representante a otorgar el consentimiento 		

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Volumen del infarto ≥ 145 cm³ en RM, difusión o signos en TC de afectación $\geq 50\%$ del territorio de ACM, sobre todo si existe efecto masa e incremento del efecto masa respecto a TC basal • Datos neurosonológicos o angiográficos de oclusión carotídea o del segmento M1 de ACM • Estabilidad hemodinámica • Consentimiento firmado por un familiar o representante 	<ul style="list-style-type: none"> • Testamento vital con deseo expreso de no recibir cuidados que le permitan sobrevivir en situación de dependencia
--	--

Infección

Las complicaciones infecciosas más frecuentes son la neumonía aspirativa y la infección del tracto urinario. Si hay una alta sospecha clínica se ha de iniciar tratamiento antibiótico empírico. No se recomienda tratamiento antibiótico profiláctico.

Prevención primaria y secundaria

En prevención primaria se ha de actuar sobre los factores predisponentes a sufrir un primer episodio de ictus isquémico (AIT, ictus agudo) como son los factores de riesgo cardiovascular, la HTA, la toma de estatinas en pacientes dislipémicos o los hábitos de vida poco saludables.

En prevención secundaria se evitará un nuevo evento isquémico cerebral. Si es de origen arterioesclerótico se recomienda tratamiento con antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico, 100 mg/24 h, o el clopidogrel, 75 mg/24 h. Si es de origen cardioembólico se recomienda tratamiento anticoagulante a largo plazo con acenocumarol. No administrar en las primeras 24 horas de la fase aguda por el riesgo de transformación hemorrágica. Además del tratamiento antihipertensivo en pacientes que no reciben tratamiento previo, se administran estatinas a altas dosis si son bien toleradas independientemente de las concentraciones de colesterol y de los hábitos de vida saludables.

Pronóstico

Los factores pronósticos son:

- Gravedad clínica (cuantificada mediante escala NIHSS).
- Edad avanzada (mayor morbimortalidad).
- Neuroimagen (volumen del infarto y su localización).
- Mecanismo de producción (el cardioembólico en vaso de gran calibre tiene peor pronóstico).
- Comorbilidades preexistentes.
- Factores demográficos.

- Complicaciones médicas (transformación hemorrágica, neumonía aspirativa, deterioro neurológico temprano por hipertensión endocraneal).
- Predicción de la recuperación mediante la escala de Rankin modificada (tabla 12).
- Presencia de déficits neurológicos específicos, siendo los déficits leves los de mejor pronóstico.

Es necesario conocer dichos factores para un manejo racional de los pacientes y ayudarlos a entender su patología.

Tabla 12		Escala de Rankin modificada
0	Sin síntomas	
1	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales
2	Incapacidad leve	Incapaz de realizar alguna de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda
3	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma
4	Incapacidad moderadamente grave	Síntomas que impiden claramente su subsistencia aunque sin necesidad de atención continua
5	Incapacidad grave	Totalmente dependiente
6	Muerte	
Adaptada de Van Swieten JC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19(5):604-7		

ICTUS HEMORRÁGICO

Introducción

La hemorragia intracerebral espontánea se define como la extravasación de sangre dentro del parénquima cerebral por rotura vascular, con posibilidad de extensión al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo. Las localizaciones más frecuentes son los ganglios de la base (50%), los lóbulos cerebrales (35%), el cerebelo (10%) y el tronco cerebral (6%).

La incidencia estimada en España es de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes. La hemorragia intracerebral constituye solo un 10-15% de los accidentes cerebrovasculares, pero se asocia a elevadas tasas de morbilidad y supone una de las primeras causas de discapacidad en el mundo. Su pronóstico se relaciona con el volumen del hematoma y su localización.

La hemorragia intracerebral es más frecuente en varones y se asocia fundamentalmente con HTA crónica mal controlada. Otros factores de riesgo son edad avanzada, raza negra, ingesta de alcohol y bajas concentraciones de colesterol y triglicéridos, considerándose la diabetes mellitus y el tabaquismo factores de riesgo menor. Aunque en la actualidad hay un mejor control de las cifras tensionales debido a los avances en la prevención primaria, se registra un aumento de la prevalencia de la hemorragia intracerebral, lo que podría estar relacionado con el envejecimiento de la población y el incremento de la prescripción de terapia antitrombótica.

Etiopatogenia

Se distinguen hemorragias intracerebrales primarias (85%) y secundarias. La causa principal de las hemorragias intracerebrales primarias es la vasculopatía hipertensiva, que se asocia sobre todo a hemorragias profundas. La angiopatía cerebral amiloidea predomina en pacientes de avanzada edad y ocasiona hemorragias lobares de carácter recidivante por afectación de arterias de la corteza cerebral y de las leptomeninges. En la infancia predominan las malformaciones vasculares. Hay otras causas menos frecuentes que se enumeran en el cuadro e80-4.

La HTA de larga evolución mal controlada provoca cambios histológicos en las paredes de las pequeñas arterias. Procesos como la hiperplasia intimal, la hialinosis y la necrosis fibrinoide debilitan los vasos y los predisponen a su rotura, sobre todo en zonas de bifurcación donde están sometidos a máxima tensión. Están afectadas especialmente las arterias penetrantes que irrigan el putamen, el tálamo, el núcleo caudado, el mesencéfalo y la protuberancia.

La hemorragia provoca un daño primario en el parénquima cerebral. La lesión es dinámica y se ha demostrado que aumenta de tamaño hasta un 38% en las primeras 24 horas. Los factores relacionados con el crecimiento del hematoma son: terapia antitrombótica y anticoagulante previa, extravasación de contraste en el interior del hematoma en la TC con contraste inicial (spot sign), presión arterial elevada de forma persistente y hematomas de gran volumen. El daño secundario se debe a la formación de edema cerebral perilesional y están implicados fenómenos de disrupción de la barrera hematoencefálica, mediadores proinflamatorios y mecanismos excitotóxicos, que alcanzan su máxima expansión a los 7-12 días.

En función del volumen del hematoma y de la distensibilidad cerebral, los mecanismos compensatorios iniciales de desplazamiento del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la sangre pueden ser insuficientes.

Eventualmente se produce una elevación de la presión intracraneal, desplazamiento de estructuras, disminución del flujo sanguíneo cerebral y daño isquémico, con riesgo de herniación cerebral. Si el sangrado alcanza el sistema ventricular puede provocar hidrocefalia obstructiva aguda.

Clínica

El cuadro clínico se instaura en las horas de vigilia, es súbito y los déficits neurológicos van progresando gradualmente. Sin pruebas de neuroimagen no es posible distinguir si el ictus es de naturaleza isquémica o hemorrágica, aunque en la hemorragia intracerebral son más característicos la disminución del grado de consciencia, la cefalea, los vómitos, las crisis comiciales y las cifras tensionales elevadas. El coma a modo de inicio no es usual excepto en las hemorragias de la fosa posterior. Los signos de irritación meníngea aparecen en las hemorragias intraventriculares. Durante la fase aguda pueden aparecer arritmias cardíacas malignas o lesiones de isquemia miocárdica por producción excesiva de catecolaminas y aumento de la actividad simpática, especialmente cuando hay afectación del tronco cerebral.

La localización de la lesión y sus efectos compresivos determinan los síntomas y signos neurológicos focales (tabla 13).

Tabla 13 Signos y síntomas neurológicos según la localización de la hemorragia intracraneal	
Localización	Signos y síntomas neurológicos
Ganglios de la base	<ul style="list-style-type: none">• Déficit sensitivo-motores contralaterales, afasia, hemianopsia homónima contralateral• Desviación de la mirada hacia abajo
Lobares	<ul style="list-style-type: none">• Déficit sensitivo-motores contralaterales, afasia, hemianopsia homónima contralateral, convulsiones iniciales (20%)• Desviación conjugada de la mirada hacia el lado contrario de la lesión
Cerebelo	<ul style="list-style-type: none">• Vómitos, ataxia, dismetría• Parálisis de la mirada conjugada horizontal hacia el lado de la lesión, nistagmo
Protuberancia	<ul style="list-style-type: none">• Coma, mutismo, tetraplejía, respiración irregular, hipertermia• Pupilas puntiformes, oftalmoplejía

La reevaluación clínica es imprescindible, ya que hasta un tercio de los pacientes sufre empeoramiento neurológico tras el evento agudo en las primeras 24 horas debido al crecimiento del hematoma, a la presencia de sangre intraventricular y a la formación de edema. La estratificación de la gravedad de la hemorragia con la escala de Graeb que valora la invasión de sangre en el sistema ventricular puede ser útil para identificar a pacientes con alto riesgo de deterioro clínico.

El deterioro tardío se asocia a complicaciones por resangrado y progresión del edema (2-3 semanas).

Diagnóstico

Neuroimagen

La hemorragia intracerebral es una emergencia médica y debe confirmarse su diagnóstico tan pronto como sea posible. La TC es la técnica de elección por su rapidez, disponibilidad y elevada sensibilidad. Ofrece información sobre localización y tamaño del hematoma, invasión del sistema ventricular, desplazamiento de estructuras, desarrollo de edema cerebral y signos de herniación. El cálculo del volumen del hematoma mediante el método ABC/2 sirve para valorar la gravedad y establecer el pronóstico. Los hematomas con un volumen inicial > 60 cc provocan una mortalidad en las hemorragias profundas del 93% y un 72% en las lobares. Cuando el volumen es < 30 cc la mortalidad se reduce a un 40% en las profundas y a un 7% en las lobares, mientras que supone un 57% en las cerebelosas. La angio-TC puede descartar malformaciones arteriovenosas o tumores y ofrece información de la hemorragia intracerebral con elevado riesgo de expansión (spot sign).

La RM también es adecuada para el diagnóstico de hemorragia intracerebral, pero consume mucho tiempo. Es más sensible que la TC para delimitar el edema perilesional y detectar tumores y microsangrados, pero quizás su papel más importante sea en el seguimiento evolutivo del hematoma.

Se recomienda la realización de una arteriografía si existe alta sospecha de sangrado de etiología secundaria a causa vascular (aneurismas o malformaciones arteriovenosas).

Pruebas de laboratorio

Al ingreso es necesario realizar analítica de sangre con electrolitos, glucosa, enzimas cardíacas y pruebas de función hepática y renal. La hematimetría y el estudio de la coagulación son imprescindibles para detectar posibles trastornos hemostáticos y revertirlos de forma urgente.

Electrocardiograma

Con frecuencia el electrocardiograma es patológico, observándose sobre todo alteraciones de la repolarización ventricular. Se debe descartar que las anomalías eléctricas sean consecuencia de isquemia coronaria o daño miocárdico concomitante.

Tratamiento

El objetivo primordial es ofrecer soporte ventilatorio y cardiovascular si se objetiva deterioro neurológico y organizar el traslado del paciente a un centro hospitalario donde se puedan realizar técnicas de neuroimagen y neurocirugía. El tratamiento debe continuarse en las UCI para la monitorización neurológica, el manejo complicado de las cifras tensionales y la eventual aparición de complicaciones.

Medidas generales

Se han de poner en práctica las siguientes:

- Soporte ventilatorio. Aislamiento de la vía aérea si la puntuación en la escala del coma de Glasgow (GSC, Glasgow Coma Scale) es inferior a 8. Considerar la profilaxis antibiótica de neumonía aspirativa.
- Medidas posturales. La elevación de la cabecera de la cama $> 30^\circ$ favorece el drenaje venoso cerebral. Esta maniobra debe realizarse con precaución en pacientes hipovolémicos con hipotensión arterial por el riesgo de compromiso de la presión de perfusión cerebral.
- Fluidoterapia. Se recomienda el suero fisiológico al 0,9%. Las soluciones hipoosmolares como el suero glucosado o el Ringer lactato pueden aumentar el edema cerebral y la PIC, por lo que están desaconsejadas. La administración de líquidos debe ser juiciosa, evitando la sobrecarga hídrica.
- Prevención de úlceras de estrés con inhibidores de la bomba de protones.
- Control glucémico. La presencia de hiperglucemia en las primeras 24 horas es un factor independiente de mal pronóstico y se relaciona con aumento de la mortalidad. Es recomendable mantener valores de glucemia de 140-180 mg/dl, evitando los controles glucémicos intensivos (80-110 mg/dl) por el riesgo de hipoglucemia.
- Control de la temperatura corporal. La aparición de fiebre es frecuente en las hemorragias cerebrales, sobre todo en las de gran tamaño y en las intraventriculares. Se debe tratar con antipiréticos con el objetivo de mantener la normotermia, y de forma individualizada considerar un posible origen infeccioso.
- Tromboprofilaxis. En los pacientes con hemorragia intracerebral el riesgo tromboembólico está aumentado, por lo que están indicadas las medias de compresión neumática intermitente para reducir la incidencia de TVP. El inicio de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es controvertido, por lo que se deberá individualizar. En pacientes de alto riesgo se puede considerar la administración de HBPM a bajas dosis entre los días 1 y 4 tras el inicio del cuadro clínico y siempre que se haya corroborado que el hematoma está en retroceso. En caso de TVP sintomática o de embolismo pulmonar con repercusión hemodinámica, se debe plantear la anticoagulación sistémica o el filtro de la vena cava inferior en función de las condiciones globales del paciente, el tiempo de evolución transcurrido y el tamaño del hematoma.

Manejo de la presión arterial

Las cifras tensionales están habitualmente elevadas en la hemorragia intracerebral como respuesta al aumento de la PIC con el fin de mantener una adecuada presión de perfusión cerebral (reflejo de Cushing), y por otros factores como el estrés o el dolor. En pacientes con HTA crónica la presión arterial puede ser excesivamente alta y su control es muy importante, ya que se asocia con expansión del hematoma, deterioro neurológico, muerte y mayor dependencia. La reducción de la PA no debe ser brusca y se tiene que procurar una PAM > 60 mmHg para asegurar una adecuada PPC.

En la actualidad no se han definido los valores óptimos de PA en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea. En las guías de práctica clínica de la AHA/ASA de 2015 para el manejo de la hemorragia

intracerebral se indica que, en ausencia de contraindicaciones, la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de 150-220 mmHg a valores < 140 mmHg es segura y parece mejorar la recuperación funcional de los pacientes. Cuando la PAS es > 220 mmHg de forma mantenida, se debe considerar una reducción agresiva. Los fármacos de elección son los que no producen hipotensión brusca ni vasodilatación cerebral, como el labetalol, el enalapril o el urapidilo.

Alteraciones de la hemostasia

Las alteraciones de la hemostasia secundarias a enfermedades hepáticas, neoplasias, trastornos hematológicos y tratamientos antitrombóticos contribuyen al riesgo de aparición de hemorragia intracerebral. Puede ocurrir hasta en un 16% de los pacientes que toman anticoagulantes orales, en los que existe una mayor tendencia a desarrollar hemorragias de mayor tamaño.

En los pacientes con hemorragia intracerebral y en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina), la corrección del INR a valores normales debe realizarse de manera urgente con vitamina K y plasma fresco congelado (PFC) o concentrado de complejo protrombínico (CCP). El CCP contiene los factores II, VII, IX y X y parece tener ventajas sobre el PFC ya que consigue una reversión de la hemostasia más rápida (15 minutos frente a las 12-32 horas requeridas por el PFC) con un menor volumen infundido. Además, no presenta los efectos secundarios de los hemoderivados, como reacciones alérgicas, anafilácticas y por incompatibilidad de grupo sanguíneo, ni se asocia con la transmisión de enfermedades virales. El uso del factor VII activado recombinante (rFVIIa) no está recomendado en estos casos.

Se dispone de menos experiencia clínica con los nuevos anticoagulantes como dabigatrán, apixabán o rivaroxabán, en los que puede ser útil el concentrado de complejo de protrombina humana activado (FEIBA), el CPP, rFVIIa o incluso la diálisis en el caso del dabigatrán.

Los pacientes con hemorragia intracerebral y trombocitopenia deben recibir concentrados de plaquetas. Sin embargo, en los que reciben antiagregantes que no asocian trombocitopenia la transfusión de plaquetas no ha demostrado que mejore los resultados.

Si la causa es secundaria a la heparina sódica, el antídoto es el sulfato de protamina, que se ha de administrar a razón de 1 mg i.v. por cada 100 UI de heparina. La dosis debe ajustarse según el tiempo transcurrido desde que se interrumpió la infusión de heparina, no superándose los 50 mg ni una velocidad de infusión > 5 mg/min. Si se debe a HBPM, la reversibilidad con protamina puede no ser completa.

Crisis convulsivas

Aparecen hasta en un 16% de las hemorragias intracerebrales, especialmente cuando la localización es cortical, y deben ser tratadas. Sin embargo, la profilaxis antimicrobiana no está indicada. En los pacientes en los que el deterioro del grado de conciencia no se correlaciona con la intensidad de la hemorragia, se recomienda realizar un electroencefalograma continuo.

Corticosteroides

No se recomiendan por la ausencia de beneficio claro en los estudios realizados y por los efectos negativos a escala sistémica.

Control de la presión intracraneal

La monitorización de la PIC es una técnica invasiva que puede presentar complicaciones, por lo que debe indicarse en situaciones de alto riesgo de desarrollo de hipertensión intracraneal, como pacientes con GCS < 8 puntos, signos de herniación transtentorial, hemorragia intraventricular importante o hidrocefalia.

El objetivo consiste en mantener cifras de PIC < 20 mmHg y de PPC > 60 mmHg. La hipertensión intracraneal debe tratarse de forma escalonada y las medidas terapéuticas incluyen: analgesia, sedación, bloqueo neuromuscular, soluciones osmóticas (manitol al 20% o suero salino hipertónico), drenaje del LCR, hiperventilación moderada y coma barbitúrico en casos de hipertensión intracraneal refractaria.

Tratamiento quirúrgico

En el momento actual el papel de la cirugía continúa sujeto a controversia y las indicaciones dependen de la localización del hematoma, del estado neurológico y de la situación funcional basal previa del paciente.

Las hemorragias cerebelosas de más de 3 cm con deterioro neurológico, signos de compresión del tronco cerebral o hidrocefalia por obstrucción ventricular deben ser evacuadas de forma temprana, ya que ello mejora el pronóstico y los resultados funcionales.

En las hemorragias supratentoriales la cirugía no parece mejorar los resultados de los pacientes, por lo que se deberá actuar de manera individualizada en cada caso. No existe consenso sobre el momento de la cirugía. Según las guías AHA/ASA de 2015 la evacuación temprana del hematoma no ha demostrado un claro beneficio comparado con el tratamiento conservador inicial; mientras que en las guías europeas de 2014 sobre el manejo de la hemorragia intracerebral la cirugía temprana en pacientes con GCS 9-12 puntos podría resultar beneficiosa. La craniectomía descompresiva con o sin evacuación del hematoma podría reducir la mortalidad de los pacientes en situación de coma, con signos de desplazamiento de la línea media o hipertensión intracraneal refractaria al tratamiento médico.

La hemorragia intraventricular por lo general es secundaria al paso de sangre desde el parénquima cerebral, sobre todo por hemorragias hipertensivas de los ganglios de la base y del tálamo. Se debe plantear la colocación de un sistema derivativo del LCR mediante drenaje ventricular externo si provoca hidrocefalia. Está en fase de investigación la administración intraventricular de agentes fibrinolíticos como rtPA por los problemas de permeabilidad que presentan a menudo los catéteres y la lenta eliminación de la sangre intraventricular.

Pronóstico

De los ictus, la hemorragia intracraneal es la que presenta peor pronóstico. Pese a los avances en el tratamiento, la mortalidad es elevada y la mitad se produce de forma temprana en las primeras 48 horas. Los resultados funcionales son pobres pese al inicio de rehabilitación precoz y la atención multidisciplinaria, calculándose que solo el 20% de los pacientes son independientes al cabo de 6 meses.

Las variables principales que se asocian con incremento de la mortalidad y mal pronóstico son: la edad, el volumen y localización del hematoma, la extensión de la hemorragia al sistema ventricular, el grado de conciencia, el tratamiento anticoagulante y antiagregante previo y la presencia de hiperglucemia al ingreso. Se han elaborado múltiples modelos de predicción de mortalidad y capacidad funcional, siendo una de las más populares por su facilidad de uso la escala Intracerebral Hemorrhage Score (ICH) (tabla 14).

Es importante realizar una valoración individual en función de la gravedad clínica, el pronóstico vital y la calidad de vida previa, y plantear la limitación del tratamiento de soporte vital en pacientes en los que existe una baja probabilidad de curación y recuperación funcional con una calidad de vida mínima tras un tratamiento enérgico inicial.

Tabla 14 Escala ICH para valoración pronóstica de la hemorragia intracraneal	
Variable pronóstica	Puntuación
Escala del coma de Glasgow	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volumen de hemorragia intracerebral (cm³)	
> 3	1
< 3	0
Hemorragia intraventricular	
Sí	1
No	0
Origen intratentorial	
Sí	1
No	0
Edad	
> 80	1
< 80	0
Core (0-6)	
0	0
1	13
2	26
3	72
4	97
5	100

Ilustración 3ICH: Intracerebral Hemorrhage Score. Adaptado de Hemphill III JC, et al. The ICH Score. A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke. 2001;32:891-97.

Bibliografía

- Cárdenas Cruz, A., & Roca Guiseris, J. (2017). *Tratado de medicina intensiva*. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U.
- Farreras Valentí, p., & Rozman, C. (2012). *Medicina Interna Farreras • Rozman Decimoséptima Edición*. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.
- Montejo, J., García de Lorenzo, A., Marco, P., & Ortiz, C. (2017). *Manual de Medicina Intensiva 5.ª edición*. España: Elsevier España, S.L.U.