

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA HIPOXIA CEREBRAL

¹Czornyj L, ^{2,3}Lazarowski A.

¹Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Juan P. Garrahan", y Sociedad Argentina de Neurología Infantil (SANI), Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Investigaciones en Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC). Facultad de Farmacia y Bioquímica. Y ³Instituto de Investigaciones de Biología Celular y Neurociencias (IBCN), Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La hipoxia cerebral, ya sea como hipoxia global, o bien como Accidente Cerebrovascular (ACV) focal o stroke, es un trastorno neurológico severo de características heterogéneas y múltiples etiologías, que representa la segunda causa de muerte y la enfermedad con mayor secuelas de discapacidad en el mundo (1, 2). Cerca del 10% de las muertes se deben a este trastorno, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) pudo determinar, que alrededor de 270.000 muertes se produjeron en el año 2002 en los países latinoamericanos por este motivo (3).

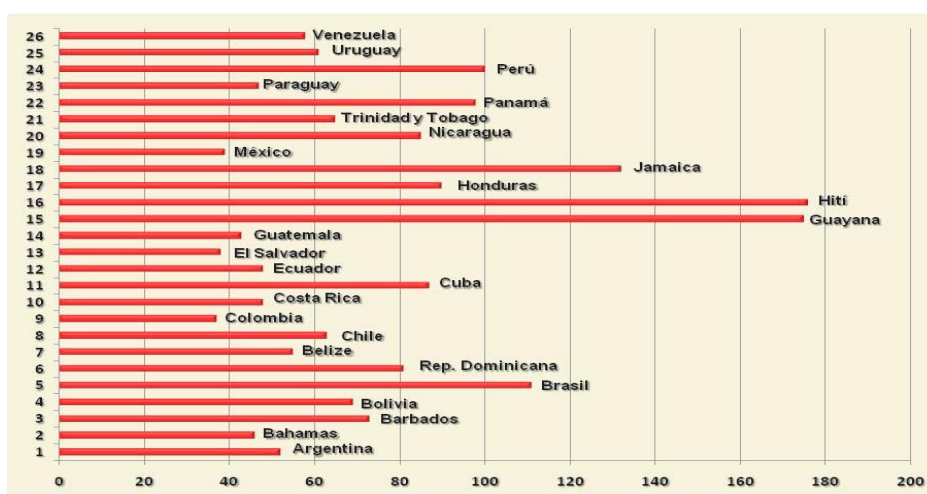


Figura 1. Frecuencia de muertes secundarias a AVC (adultos) en países latinoamericanos (OMS-2002).

Las causas de este trastorno abarcan un amplio conjunto de síndromes clínicos que incluyen afecciones cardíacas, arterioesclerosis, hipertensión, enfermedad de los pequeños vasos penetrantes en el SNC, o trastornos genéticos, que a su vez pueden estar agravados por factores adicionales como el tabaquismo, la diabetes, la falta de ejercicio, etc. Todas estas diferentes situaciones desembocan en la reducción en el aporte de O_2 en el SNC, debido a una disminución en la velocidad del flujo sanguíneo o **isquemia**, del griego “*isceiu*” (FRENO) + “*aima*” (SANGRE). El concepto de **isquemia**, inicialmente descrito por Virchow R. en 1858, resulta de un desbalance entre la demanda tisular de O_2 y el flujo sanguíneo (4) y es la consecuencia de múltiples mecanismos que actuarán en las diferentes etapas esquematizadas en la Figura 2, donde la consecuencia inicial es: **un menor aporte de O_2 en el parénquima cerebral con pérdida en el rendimiento energético dependiente del metabolismo aeróbico mitocondrial** (5).

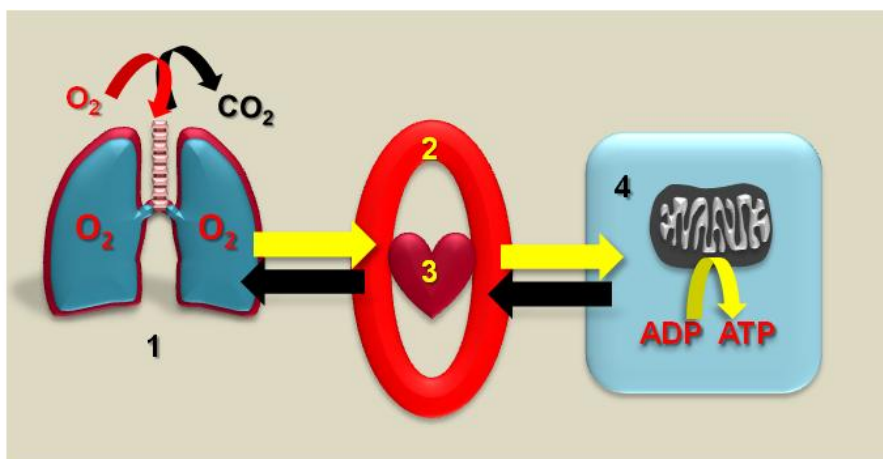


Figura 2. 1) Hipoxia-Hipóxica, producida ya sea por falta de O_2 como en la asfixia o la altura o bien por una capacidad de ventilación disminuida observada en las patologías pulmonares. **2) Hipoxia Anémica**, debida a la disminución de la concentración de hemoglobina. **3) Hipoxia por estasis**, debido a insuficiencia cardíaca. **4) Hipoxia Isquémica**: debida a una obstrucción vascular que reduce el O_2 tisular, o por alteraciones metabólicas (o tóxicas) que impiden el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial en dicho tejido.

En condiciones normales, las neuronas mantienen el control de la neurotransmisión mediante sistemas de transporte activo que regulan las influencias del medio circundante y previenen el influjo de Ca^{2+} y otros iones que ejercerían fuertes efectos citotóxicos sobre ellas.

La isquemia aguda induce una importante cascada de eventos moleculares dependientes tanto del tiempo de la duración del insulto, como del tiempo de progresión de sus efectos inmediatos y consecuencias a largo plazo. Estos mecanismos, básicamente se inician en forma inmediata como respuesta a la privación energética, y pueden inducir neurotoxicidad por sobre-estimulación de los receptores glutamatérgicos, excesiva acumulación intracelular de Na^+ y Ca^{2+} , daño mitocondrial y finalmente la apoptosis neuronal. El desenlace, puede ser muy rápido en los grupos celulares más afectados, pero una despolarización progresiva seguida de inflamación y muerte apoptótica, se producirá en el curso de las horas y días consecutivos al episodio isquémico (6) (Figura 3).

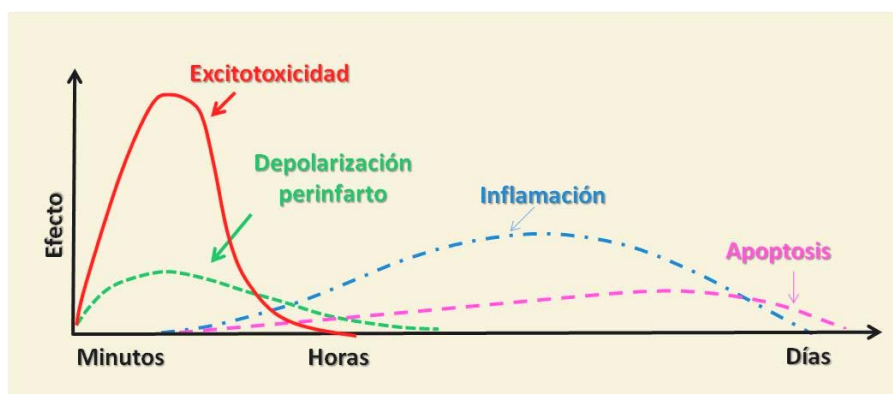


Figura 3. Evolución en el tiempo de la hipoxia-isquemia.

Las consecuencias de la hipoxia-isquemia cerebral, pueden ser entendidas como un fenómeno “traumático” sobre el SNC, que estará directamente ligada a la intensidad del insulto, su durabilidad y la región cerebral comprometida, cualquiera que sea la causa (Tabla 1).

Tabla 1. Diferentes causas de Hipoxia Cerebral

- *Sobredosis de drogas*
- *Presión arterial muy baja*
- *Sofocamiento*
- *Sufrimiento fetal*
- *Trastornos cardíacos*
- *Grandes alturas y/o Asfixia, o inhalación de humo-CO*
- *Compresión de la tráquea*
- *Complicaciones de la anestesia general*
- *Enfermedades que paralizan los músculos de la respiración*
- *ACV*

Según cuál sea la región cerebral comprometida, se observarán diferentes secuelas. Además, la discapacidad predominante se relacionará con las diferentes áreas cerebrales afectadas, generando secuelas con compromiso motor, del lenguaje, o visual, del entendimiento y/o comportamiento, o bien el área sensitiva, o cualquiera de sus combinaciones (7) (Tabla 2).

Tabla 2. Secuelas de la hipoxia cerebral

| | |
|--------------------|--|
| <i>En niños:</i> | Parálisis cerebral o enfermedad motriz cerebral (EMC) Retardo mental Compromiso neurosensorial Epilepsia secundaria Disfasias y/o disartrias |
| <i>En adultos:</i> | Hemiplejías Paraplejías Cuadriplejías Disfasias Trastornos cognitivos |

ASPECTOS CLÍNICOS GENERALES DE LA HIPOXIA CEREBRAL

Síntomas

En los casos leves, la hipoxia causa sólo distracción, trastorno en el juicio y movimientos descoordinados; mientras que en los casos graves, se produce un estado de inconsciencia y falta de reacción total (coma), con supresión de los reflejos del tronco encefálico, incluyendo la respuesta a la luz y el reflejo de la respiración. Únicamente se mantienen la función cardíaca y la presión arterial y en caso de persistir, será inevitable la muerte cerebral. Si la falta de oxígeno en el cerebro está limitada a un período de tiempo muy breve, el coma puede ser reversible con niveles variables de retorno a la función, dependiendo de la magnitud de la lesión. Algunas veces, se presentan convulsiones que pueden ser continuas (estado epiléptico) (8).

Signos y exámenes complementarios

La hipoxia cerebral usualmente se puede sospechar a partir de una evaluación clínico-neurológica y cognitiva exhaustiva y una historia clínica que puntualice en los antecedentes y posibles factores de riesgo. El objetivo de los exámenes es determinar la causa y el territorio cerebral afectado por la hipoxia (8) (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios complementarios

- *Imágenes por Resonancia Magnética Nuclear (RMN)*
- *Electrocardiografía (ECG)*
- *Ecocardiografía*
- *Exámenes de sangre, incluyendo gasometría arterial y nivel de glucosa en la sangre*
- *Electroencefalografía (EEG): Necesario cuando se sospecha hiperactividad por convulsiones o pérdida de actividad por muerte cerebral*
- *Potenciales evocados*

Pronóstico

El pronóstico depende del grado de la lesión cerebral hipóxica, el cual se determina por el tiempo que el cerebro haya estado sin el suministro de oxígeno. La mayoría de los pacientes que tienen una recuperación completa experimentan un breve momento de inconsciencia. Cuanto más tiempo permanezca el paciente inconsciente, mayor será la posibilidad de que se presente la muerte o la muerte cerebral y menor la probabilidad de una recuperación significativa (8).

Complicaciones

Las complicaciones de la hipoxia cerebral pueden ser: estado vegetativo prolongado, en el cual se pueden preservar las funciones vitales básicas como la respiración, la presión arterial, el ciclo de sueño-vigilia y la capacidad de abrir los ojos, pero el paciente no está consciente ni responde al ambiente. El estado vegetativo prolongado generalmente va seguido de la muerte en menos de un año, aunque en raras ocasiones puede durar más. Otras complicaciones dependen del grado de la función neurológica e incluyen: infecciones pulmonares (neumonía), nutrición inadecuada, úlceras de decúbito y coágulos en las venas (trombosis venosa profunda), y neuropatías del paciente crítico (8).

HIPOXIA CEREBRAL INFANTIL

Aspectos clínicos más relevantes

Uno de cada 1.000 recién nacidos (RN) sufre hipoxia durante el parto, es decir, sufrimiento fetal causado por falta de oxígeno, hecho que les provoca lesiones cerebrales irreparables que en ocasiones pueden causar hasta la muerte. En estas circunstancias, las consecuencias clínicas de la hipoxia cerebral en el RN, dependerán del área del dañada. De esta forma, la hipoxia puede producir alteraciones en la

motricidad gruesa, la motricidad fina, el lenguaje, las funciones corticales superiores, la conducta psicosocial o varias de ellas simultáneamente (Figura 4). Así, el insulto hipóxico acorde al nivel de daño producido, genera una Encefalopatía Crónica NO Evolutiva, caracterizada por la posible presencia de uno o varios cuadros clínicos como: Parálisis Cerebral, trastornos de compromiso sensorial, retardo mental, o severas anomalías conductuales (TGD, Autismo; Síndrome de Asperger). La superposición de más de una de estas entidades, es relativamente frecuente, al igual que las epilepsias (secundarias a hipoxia) y las disfasias (Figura 4).

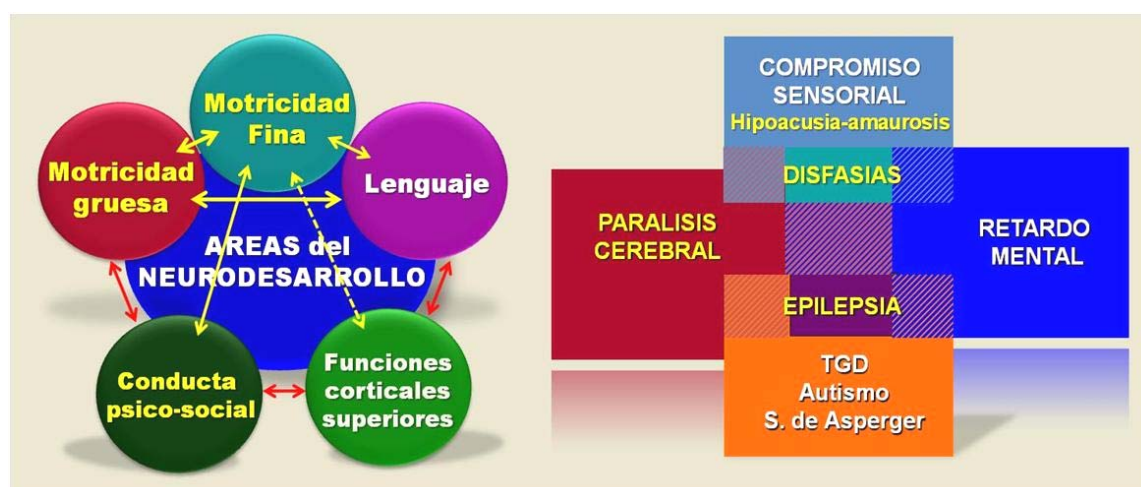


Figura 4. La hipoxia cerebral, puede afectar diferentes aspectos del Neurodesarrollo (izquierda), y generar síndromes clínicos con compromiso sensorial, conductual, retardo mental, trastorno motor (Parálisis Cerebral), y desarrollar además disfasias o epilepsias secundarias a la hipoxia. Más de una de estas anomalías y cuadros clínicos pueden superponerse.

Parálisis Cerebral (PC)

La hipoxia cerebral neonatal puede producirse por diferentes causas tales como anemia o enfermedad cardiopulmonar de la madre, insuficiente irrigación placentaria a causa de la hipotensión, anomalía en las contracciones uterinas, placenta previa, interrupción del flujo sanguíneo en la circulación del cordón umbilical, etc. Todas estas situaciones, provocan un cuadro de hipoxia prenatal severa que induce la muerte de gran número de neuronas fetales y eventualmente del feto. Si bien esta entidad clínica era conocida desde la antigüedad, su descripción etiopatogénica se inicia con el reporte de Little W. (9) en 1881, cuando relaciona en forma directa la espasticidad y el retardo mental con la asfixia neonatal y las

dificultades del parto. Una exhaustiva revisión de esta patología ha sido publicada por Legido y Katsetos (10), en la cual se enlistan diferentes entidades clínicas que manifiestan algún grado de espasticidad y merecen el término de PC, pero que no están vinculadas a trastornos obstétricos, ni a sufrimiento fetal por hipoxia. Por tal motivo, deberíamos considerar las PC prenatales, como secundarias a factores intrínsecos de tipo cromosómicos, poligénicos y genéticos, que si bien son excepcionales, ya se han reportado formas familiares de PC (descrito luego).

Las formas más comunes y prevalentes de PC, son las producidas tanto en el período perinatal como posnatal, y la más frecuente, es la encefalopatía hipóxica-isquémica ya mencionada. Sin embargo, trastornos vinculados a la prematuridad, infecciones, nutricionales, psicosociales y multifactoriales, pueden llevar al desarrollo de la Encefalopatía crónica no evolutiva o PC.

Durante el período postnatal, se verán alterados complejos procesos de la maduración y crecimiento del SNC, donde se afectará la arborización axonal y dendrítica, la sinaptogénesis, la síntesis proteica, la formación de espículas, y simultáneamente se activará la cascada de la apoptosis neuronal. Es relativamente común que en ciertos casos, estos procesos se acompañen de una detención en el crecimiento cefálico (microcefalia adquirida), que generalmente se asocia a retardo mental e hiperactividad. Desde el punto de vista clínico, la PC es una enfermedad persistente del movimiento y de la postura, provocada por una noxa que actúa en un momento puntual del neurodesarrollo, afectando al tracto córtico-espinal a nivel cerebral, dejando secuela permanente. Su incidencia es de 1,5 a 2,5 casos cada 1000 RN vivos. Si bien existen formas hipotónicas (5%), distónicas (5%), y atáxicas (5%), la forma más predominante de PC es la forma “espástica” (75%), en la cual predomina una hiperactividad del sistema Gamma, por déficit del control inhibitorio central debido a una lesión en la corteza motora o en las vías descendentes (Figura 5).

Clínicamente se caracteriza por predominio de la actividad de algunos grupos musculares, con deterioro muscular, disminución de la motilidad espontánea, exageración de los reflejos osteo-tendinosos y respuesta plantar extensora (Signo de Babinski positivo). Existen formas severas, moderadas y leves de PC y pueden caracterizarse según su “extensión” en tetraparéticas, paraparéticas, hemiparéticas, doble hemiparéticas o monoparéticas.

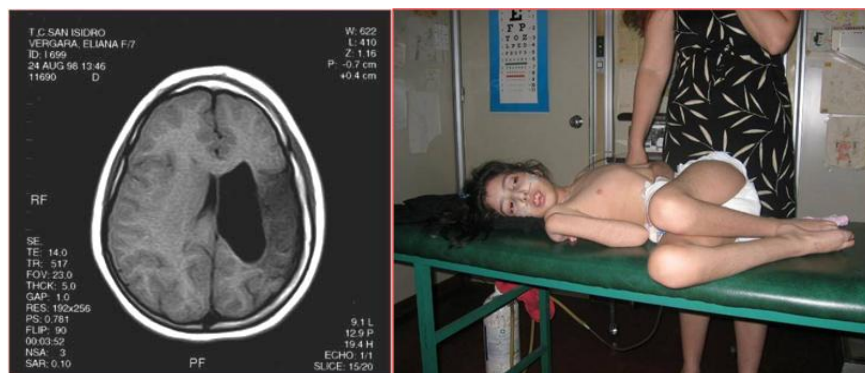


Figura 5. Lesión isquémica periventricular en hemisferio izquierdo, en una paciente con severo cuadro de hipertonicidad y espasticidad y RM moderado

Los estudios por neuroimágenes han mostrado sostenidamente que un 70-90% de los niños afectados poseen lesiones cerebrales, y facilitan la clasificación clínica en grupos: con malformaciones cerebrales tempranas o con alteraciones de la sustancia blanca, encefalopatías neonatales y un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas post-natalmente. Las lesiones de la sustancia blanca, que se pueden ver muy bien en la resonancia magnética nuclear convencional (RMN) es la principal causa de parálisis cerebral en niños nacidos pre-término. Alrededor del 20% de los lactantes con muy bajo peso al nacer tienen imágenes quísticas y alteraciones difusas de la sustancia blanca cerebral difusa denominada *leucomalacia periventricular*, con evidencia de patología asociada en otras estructuras corticales y subcorticales. En los lactantes nacidos a término con patología perinatal aguda, una variedad de imágenes en la RMN tienen utilidad diagnóstica (11). En general, cuando a la RMN convencional se agregan técnicas avanzadas, como las imágenes por difusión y la espectroscopía, se obtiene un cuadro más completo de las alteraciones estructurales. Los resultados han conducido a mejorar la comprensión de la patogénesis especialmente en lo que respecta a la *leucomalacia periventricular* y la encefalopatía hipoxi-isquémica. Esta información podría conducir a intervenciones tempranas, previniendo el daño cerebral en los lactantes pre-término y en los recién nacidos de término asfisiados. Muy recientemente se ha comunicado la terapia hipotérmica, durante las primeras 6 horas de vida del recién nacido hipóxico, como una manera de “frenar” el proceso de muerte neuronal secundario a la hipoxia con resultados favorables. De esta forma, la llamada “**hipotermia controlada**” (reduciendo la temperatura cerebral de 37.5°C a 33°C), detendría la destrucción neuronal evitando

la encefalopatía neonatal, enfermedad que manifiesta severos signos neurológicos durante las primeras 24 horas de vida y provoca un estado anatómico funcional anormal del SNC. Las consecuencias del daño producido, con severas secuelas motoras y/o intelectuales, son un verdadero desafío para la adecuada rehabilitación e inserción social de estos niños (12).

La Parálisis Cerebral, reconoce diferentes causas y mecanismos y puede responder a factores de riesgo: *Perinatales* (Prematuridad, Asfixia prenatal, Hiperbilirrubinemia, Infección perinatal) o bien a factores de riesgo *Prenatales* (hemorragia materna, toxemia, hipertiroidismo materno, corioamnionitis, infarto placentario, gemelaridad, exposición a toxinas, exposición a drogas, infección por TORCH, infección por VIH, infartos cerebrales arteriales y venosos, disgenesias cerebrales, etc.) o bien por los llamados factores genéticos que se describen a continuación. En tanto, las llamadas PC adquiridas, responden a su vez a una amplia gama de patologías tales como: meningitis, encefalitis, traumatismos y hemorragias intracraneales, infarto cerebral, hidrocefalia o tumores cerebrales (10), etc. Queda claro que la PC, es la denominación de un fenotipo clínico (mayoritariamente relacionado a la espasticidad) y que no necesariamente es secundario a un cuadro de hipoxia-isquemia, aunque ésta sea la causa predominante.

Formas familiares de PC

En los casos familiares de PC, se ha reconocido alta tasa de consanguineidad entre padres sanos. En la ataxia congénita con retardo mental (RM), el 30 al 50% de los casos presentan una alteración genética con herencia autosómica recesiva, y en pocos casos de diaplejía espástica, con herencia autosómica dominante (14). Las diferentes formas de herencia, ya sean autosómica dominante, recesiva o recesiva ligada al cromosoma X, han sido descritas en las formas familiares. En tres familias pudo reconocerse una forma poco común de PC espástica simétrica, con una transmisión autosómica recesiva, con localización génica en el cromosoma 2 (región 2q2425) y otros casos con una forma de una PC atáxica en la cual había un gen regulador en el cromosoma 9 (región 9p12q12) (10). Martínez et al. (15) describieron una familia con dos hermanos y un primo materno con diaplejía espástica, retraso mental y otros hallazgos (microcefalia, baja talla y criptorquidia),

en los que localizaron un defecto genético en la región pericentromérica del cromosoma X (Xp11.4q21) (16).

ACV PEDIÁTRICO

El accidente cerebrovascular (ACV) en pediatría es una patología mucho menos frecuente que la PC arriba descrita. Su incidencia es de 2,5 casos/100.000/año en edades entre 0-14 años. El ACV puede ser isquémico (arterial o venoso) o hemorrágico, y en cualquiera de los casos resultará en un déficit neurológico focal y agudo por irrigación cerebral insuficiente, y persistencia de signos clínicos durante 24 horas o más. Se caracteriza por hemiplejía de comienzo agudo, convulsiones focales o generalizadas, compromiso de la conciencia, estupor, coma, defectos del campo visual y movimientos involuntarios.

Como características más destacables, el ACV pediátrico es una patología de etiologías múltiples e instalación rápida, con menor mortalidad que la observada en adultos, pero con mayor morbilidad, y las secuelas más frecuentes son epilepsia, déficit motor y déficit mental. Las formas clínicas de presentación del ACV en niños y adolescentes dependerán del mecanismo isquémico o hemorrágico subyacente, y del tamaño del territorio cerebral comprometido. Es generalmente similar al de los pacientes adultos. Sin embargo, en neonatos, lactantes y niños pequeños, su presentación clínica suele ser más compleja. La ayuda brindada por los estudios de imágenes, resulta clave para la eventual identificación etiológica. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), puede revelar el tenor de la disminución del flujo sanguíneo carotídeo, y localizar las ramificaciones vasculares en el caso de la enfermedad de Moya-Moya, o bien la presencia adicional de calcificaciones en los ganglios de la base observadas en la tomografía, puede sugerir la presencia de una encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica (MELAS). Existe una larga lista de enfermedades de la infancia que por diferentes mecanismos pueden precipitar o desarrollar un accidente cerebro-vascular (isquémico y/o hemorrágico). Las mismas, pueden ser agrupadas según el tipo de trastorno primario que produzcan, ya sean malformaciones vasculares (Tabla 4) o bien patologías prohemorrágicas (Tabla 5), o enfermedades sistémicas (Tabla 6) (17, 18).

Tabla 4. Enfermedades hereditarias asociadas a aneurismas intracraneales

| | |
|--|---|
| <i>Síndrome de Ehlers-Danlos</i> | <i>Síndrome de Marfán</i> |
| <i>Moya-Moya</i> | <i>Pseudoxantoma elastásico</i> |
| <i>Riñón poliquistico</i> | <i>Glucogenosis tipo II</i> |
| <i>Displasia fibromuscular</i> | <i>Esclerosis Tuberosa</i> |
| <i>Deficiencia de α-antitripsina</i> | <i>Displasia Fibrovascular</i> |
| <i>Alcaptonira</i> | <i>Talangiectasia (hemorrágica) hereditaria</i> |
| <i>Enfermedad de Fabry</i> | <i>Neurofibromatosis tipo I</i> |
| <i>Síndrome de Noonan</i> | |

Tabla 5. Desórdenes primarios de la coagulación asociados con hemorragias intracraneales

| |
|--|
| <i>Deficiencias de factores de la coagulación:</i> Factor V; Factor VII; Factor VIII (Hemofilia A); Factor IX (Hemofilia B); Factor X; Factor XII, Factor XIII; Deficiencia del cofactor de Heparina; Afibrinogenemia. |
| <i>Anemia de Fanconi</i> |
| <i>Trombocitopenia asociada a enfermedades metabólicas:</i> Hiperglicinemia; Acidemia metilmalónica; acideia isovalérica. |
| <i>Trombastemia de Glanzman</i> |
| <i>Trombocitopenias hereditarias</i> |

Tabla 6. Enfermedades sistémicas que causan ACV en niños

| |
|---|
| <i>Hemoglobinopatías:</i> |
| Anemia falciforme por Hb-S (Sickle Cell anemia); Talasemias (su asociación con ACV es menos común que Hb-S). |
| <i>Coagulopatías protrombóticas:</i> |
| Síndrome antifosfolipídico: Anticoagulante Lúpico. |
| Anticuerpos anticardiolipinas, o asociados a colagenopatías autoinmunes. |
| Síndrome de Sennon; Síndromes clínicos como Sjorgen; Behcehet, artritis, enfermedades del tejido conectivo. |
| <i>Enfermedades Mitocondriales:</i> |
| Oftalmoplegía crónica progresiva expterna |
| Síndrome de MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke) |
| Epilepsia mioclónica con fibras "Ragged red" |
| Neuropatía óptica hereditaria de Leber |
| Síndrome de Kearns-Sayre |
| Enfermedad de Leigh |
| <i>Desórdenes en el metabolismo de la Homocisteína (Homocistinurias)*</i> |
| Deficiencias Severas de Vitamina B ₁₂ y Acido Fólico |
| Trastorno hereditarios metabólicos y de transporte de dichas vitaminas |
| Homocistinurias insensibles a vitamina B ₆ |
| *El 33-50% de los casos sufren eventos trombóticos antes de los 25 años, y el 33% corresponde a episodios de ACV. |
| <i>Enfermedades del tejido conectivo:</i> |
| Ehlers-Danlos tipo 4 |
| Síndrme de Marfan |
| Pseudoxantoma elásticum |
| Neurofibromatosis tipo 1 |

Entre las enfermedades sistémicas con compromiso del SNC que pueden asociarse a ACV, deben considerarse las infecciones oportunistas secundarias a trastornos inmunes tanto hereditarios como adquiridos (Ej. HIV). En esta última entidad, durante el desarrollo del Neuro-SIDA, la infección oportunista (cerebral) más común es por toxoplasmosis (igual que en adultos), pero se han descrito también otras infecciones con igual repercusión en SNC como citomegalovirus, herpes, sífilis, chagas o histoplasmosis (19) o bien masas ocupantes tumorales como linfoma cerebral primario (20). En un grupo de 9 pacientes HIV+ con edades entre 7 meses y 7 años, se desarrollaron ACV en 8 de tipo isquémicos y en 1 de tipo hemorrágico. Los mismos se produjeron en ausencia de las infecciones oportunistas mencionadas, y correlacionaron en todos los casos con una importante caída del recuento periférico de los linfocitos CD4, durante el curso del tratamiento antirretroviral. Este hecho pone de manifiesto la importancia del sistema inmunológico en el mantenimiento de la indemnidad del SNC (21).

ACV EN PACIENTES ADULTOS

La clasificación de la enfermedad cerebrovascular isquémica observada en pacientes adultos, toma en cuenta fundamentalmente los distintos trastornos obstructivos de la irrigación sanguínea cerebral, y los categoriza según la localización de las lesiones, el territorio vascular comprometido, el tiempo de duración de los síntomas, la edad del paciente, o bien la etiología del cuadro. Desde el punto de vista del territorio vascular comprometido (2), se subclasifican en:

A. ACV con compromiso de los grandes vasos

Frecuentemente asociada a aterosclerosis por depósitos en la bifurcación de la carótida primitiva, y en menor medida debido a displasia fibromuscular y disecciones.

- *Arterias Carótidas:* provoca trastornos motores y sensitivos en el hemi-cuerpo contralateral, asociado a afasia o apraxia si corresponde al hemisferio dominante. Ante la presencia de hemianopsia homónima, debe considerarse el posible compromiso del lóbulo temporal o bien de la arteria oftálmica que es una rama de la arteria carotídea, y provoca un defecto retiniano isquémico.

- *Arterias Vertebrales*: las manifestaciones clínicas más frecuentes, relacionadas al Síndrome de Walleber, se manifiestan por nistagmo, hipoestesia facial, parálisis de cuerdas vocales, y síndrome cerebeloso (Vértigo-nauseas-vómitos)
- *Arterias Basilares*: su obstrucción provoca un cuadro que se denomina “*enclaustramiento*”, donde el paciente está lúcido, siente, entiende, escucha, pero aparenta estar en coma, al no poder realizar movimientos voluntarios ni relacionarse con el medio, debido al compromiso de las vía corticoespinal (parálisis motora) y córtico-nuclear (anartria), por lo que sólo puede realizar movimientos oculares verticales.

B. ACV con compromiso de los vasos circunferenciales

- *Arteria cerebral anterior*: su obstrucción proximal suele provocar un cuadro de hemiplejía contralateral y signos prefrontales. En tanto que su obstrucción distal, suele producir un cuadro de plejía y alteraciones sensitivas de miembro inferior contralateral, con paresia de brazo pero indemnidad de la cara. A estas características se suelen sumar la apatía, abulia, afecciones esfinterianas.
- *Arteria cerebral media*: su obstrucción proximal produce habitualmente hemiparesia (faciobraquial) y afasia motora si afecta el hemisferio dominante. En la mayoría de estos pacientes, el ACV se produjo a consecuencia de infartos cardioembólicos y un 50% de ellos, se transforman en ACV-hemorrágicos.
- *Arteria cerebral posterior*: su obstrucción compromete las funciones corticales visuales, y produce cuadriantopsias y hemianopsias, que suelen asociarse con alucinaciones visuales en el área ciega del campo visual.

C. ACV con compromiso de los vasos penetrantes

Son ramas de 0,1 a 0,5 mm de diámetro, que afectan cerca del 25% de los casos y provocan los llamados infartos lacunares con localización en los ganglios basales, cápsula interna, substancia blanca circundante a estas áreas y la profundidad del tronco cerebral. En la mayoría de los casos, estas arterias se afectan como consecuencia de trastornos hipertensivos (70%). Los síndromes más frecuentes de estas lesiones son: **a)** Síndrome Motor puro: produce hemiparesia que afecta cara-brazo y pierna en igual intensidad; **b)** Síndrome Sensitivo puro: afecta el hemicuerpo con perfecta diferenciación en la línea media; **c)** Síndrome Sensitivo-Motor (Mixto): se presentan ambos cuadros anteriores sin afección cortical; y **d)** Disartria con

disfagia o Disartria mano-torpe: al cuadro de disartria se le agrega la torpeza motora de miembro superior homolateral al trastorno craneal.

También se pueden producir infartos en territorios limítrofes de estas arterias, secundario a importantes caídas de la presión arterial (generalmente luego de un paro cardíaco que se resuelve a destiempo, y compromete el flujo sanguíneo en los vasos terminales. Por otra parte, existen los trastornos isquémicos que se modifican con el curso del tiempo, como los casos de episodios isquémicos reversibles que se los clasifica acorde a su duración como: *Ataque Isquémico Transitorio (TIA)*, *Defecto Neurológico Isquémico Reversible* y *Ataque Constituido*. A diferencia de estas tres entidades que evolucionan hacia una recuperación progresiva a distintos tiempos, existe una entidad denominada *Infarto Progresivo*, que se caracteriza por el empeoramiento paulatino entre el día 1 al 5 días de iniciado el cuadro clínico (8).

Diagnósticos diferenciales

Se debe considerar la posible presencia de diferentes cuadros clínicos, que acompañados con distintos estudios complementarios permitan arribar al diagnóstico clínico diferencial (Tabla 7).

Tabla 7. Posibles diagnósticos diferenciales

-
- *ACV Isquémico*
 - *ACV Hemorrágico*
 - *Trauma cráneo-cerebral y cervical*
 - *Meningitis y/o encefalitis*
 - *Masa Intracraneal (Tumor; Hematoma subdural)*
 - *Convulsiones*
 - *Migraña*
 - *Alteraciones Metabólicas*
 - *Hiperglucemia (coma hiperosmolar no cetónico)*
 - *Alteraciones metabólicas hereditarias (mitocondriales, lisosomales, etc.)*
 - *Hipoglucemia*
 - *Isquemia post insuficiencia y/o paro cardíaco*
 - *Sobredosis de drogas psicotrópicas*
 - *Trastornos trombóticos*
 - *Trastornos hemorrágicos*
 - *Maltrato (especialmente en niños pequeños y lactantes)*

FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Teniendo en cuenta la gran importancia que ha cobrado desde el punto de vista clínico y para la salud pública a escala mundial del ACV y su impacto económico-

social, resulta de gran valor determinar los posibles factores heredables (si los hubiere) que determinan una mayor predisposición al desarrollo de esta enfermedad. Si evaluamos la amplia gama de causas que desembocan en el proceso de “obstrucción y/o pérdida de flujo sanguíneo” del ACV, es lógico considerar que esta enfermedad no es una patología genética. Sin embargo, debemos asumir que muchas de las causas de ACV, tienen necesariamente factores genéticos predisponentes a precipitar el fenómeno oclusivo. En base a este razonamiento, deberíamos considerar que dichos factores genéticos, pueden ser a su vez, el escenario predisponente para que uno o más factores adquiridos, incidentales o presentes crónicamente, precipiten el ataque cerebral, el cual no se produciría con la misma facilidad en individuos, sin la carga genética mencionada (23, 24).

Hoy día, sabemos que sí existen estos factores heredables que son de alto riesgo de desarrollo de ACV, como sucede en las aneurismas hemorrágicas subaracnoideas, hemangiomas cavernosos, el síndrome de CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) (25), varios casos de síndrome antifosfolipídico, hiperhomocistinemias, etc. Es de destacar que el amplio espectro de la diversidad clínica del ACV hace difícil establecer un patrón fenotípico único, por lo cual el estudio genético molecular debe ser planteado en forma dirigida y asociada al potencial factor desencadenante. De hecho, el importante avance en la caracterización de esta enfermedad que se logra con los estudios de imágenes de alta resolución como Angiografías por RNM, SPECT, PET, etc, permiten asegurar un diagnóstico de certeza y determinar mejor su mecanismo y etiología (9). En este sentido, si el trastorno fuera una patología trombótica, deberán considerarse aquellos trastornos genéticos que en forma directa o indirecta, favorecen y/o precipitan el fenómeno oclusivo. Si el ACV fuera secundario a un pico hipertensivo, deberíamos postular como genes candidatos a aquellos relacionados a la regulación de los mecanismos de dicho trastorno.

Genes candidatos que predisponen al accidente cerebrovascular

La posible influencia genética en el desarrollo del ACV, resulta importante a la hora de predecir, explicar o al menos contribuir a identificar el factor etiológico de esta enfermedad, especialmente cuando los factores de riesgo considerados clínicamente evidentes, como el tabaquismo, la hipertensión, diabetes, etc., no están presentes o

no son clínicamente tan evidentes. Sin embargo, también resulta importante para considerar los ¿por qué?, del amplio espectro de la variabilidad clínica observada entre los pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo más comunes. Otro aspecto intrigante, es establecer si aquellos genes que fueron descritos estar relacionados a patologías cardiovasculares, resultaran ser también factores comunes a trastornos en todos los vasos, o si por el contrario, debíamos sospechar la existencia de alteraciones genéticas con repercusión órgano-específicas.

Sin duda, el propio nombre de ACV, refiere a una patología vascular de localización cerebral, pero en realidad corresponde por la clínica y la patología cerebral, a un trastorno por falta de aporte de oxígeno. En consecuencia, si buscásemos genes de riesgo deberíamos investigar en aquellos que se vinculen con el causal mecánico que desencadena la falta de oxígeno, y que en definitiva resulta ser siempre un trastorno oclusivo, más allá si su patología de base es un síndrome de hipercoagulabilidad, o bien, una patología de obstrucción progresiva como la aterosclerosis que desembocará en un cuadro trombótico. Por tal motivo, todos los intentos de identificar genes candidatos de riesgo para el ACV, fueron dirigidos en aquellos relacionados a los mecanismos de hipercoagulabilidad, hipertensión, hiperlipemia, malformaciones vasculares (26, 27).

El meta análisis de 187 estudios de ACV, que comprendieron más de 37.000 casos, y de 95.000 controles, donde se investigaron 43 polimorfismos de 29 genes candidatos de asociación con el desarrollo del ACV, mostró una relación positiva entre ACV y los polimorfismos de los genes Factor V Leiden (Gln506), ACE I/D, MTHFR (C677T), Protrombina (G20210A), PAI-1 (5G-alelo) y glicoproteína IIIa (Leu33Pro). Este estudio, mostró una relación independiente entre estos genes con el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, pero a su vez, también mostró, en cuatro de ellos (Factor V Leiden, ACE, MTHFR y Protrombina 20210), una relación causal entre los polimorfismos estudiados y el desarrollo de ACV (28). En otro estudio sobre 9 variantes de 6 genes (ACE, Protrombina 20210, Factor V de Leiden, Integrina- α 2, MTHFR y NOS3) se pudo determinar que si bien todos tenían una correlación positiva, la más alta asociación causal con ACV estaba con los genes ACE, MTHFR, y NOS3 (29).

Más recientemente se han descrito mutaciones del gen de la Hemocromatosis que predice un mayor riesgo de ACV isquémico (30-32). En un trabajo multicéntrico, se estableció que una nueva mutación correspondiente a la proteína de adhesión (Ninjurina-2), resultó altamente prevalente en pacientes con ACV agudo (33).

EL DESAFÍO TERAPÉUTICO

Las actuales terapias del ACV agudo, lamentablemente se encuentran dirigidas solamente a intentar recuperar el flujo sanguíneo interrumpido, tan pronto como sea posible. Los estudios experimentales basados en estrategias de neuroprotección, ya sea por impedimento, interrupción o enlentecimiento de los procesos de daño celular mencionados, han sido testeados con diferentes agentes, sin embargo, a la fecha, la única terapia aceptada internacionalmente, y aprobada por la FDA (USA), está basada en el uso de tPA recombinante humano (tPA-rh), y dirigida exclusivamente a restaurar la “normalidad” sobre la primera fase del problema, es decir el fenómeno obstructivo (34-36) (Figura 6).

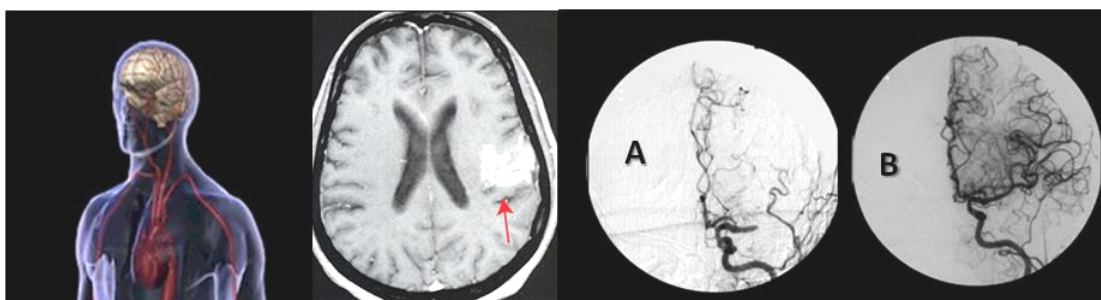


Figura 6. Lesión isquémica demostrada en la RNM (→). (A) pérdida de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media, secundaria a una obstrucción por coagulación arterial; y (B) su recuperación por tratamiento fibrinolítico dentro de las primeras horas de iniciado el cuadro agudo de ACV monitoreado por angiorensonancia

Es una obviedad que este es el primer objetivo a resolver, dado que sin duda de nada servirá ninguna otra estrategia terapéutica, si no se restaura la debida oxigenación del tejido isquémico (reperusión). Sin embargo el tratamiento con tPA-rh se encuentra exclusivamente limitado a aquellos pacientes quienes sufrieron el episodio isquémico tan sólo tres horas antes de iniciar esta terapia. ¿Acaso significa que el tPA-rh es inefectivo para la recuperación del flujo vascular, luego de transcurridas las tres horas mencionadas? O en realidad, ¿se desencadenó una larga lista de eventos

biológicos que convierten en “irrelevante” toda potencial eficacia del tPA-rh? Es decir que transcurrido dicho tiempo, los cambios intracerebrales (no vasculares) pueden reducir a la nulidad la ventana terapéutica del ACV. Esto significa que la falta de oportunidades de exitoso, cualquiera fuera el tratamiento, podría estar más relacionada a las consecuencias biológicas desencadenadas sobre el cerebro y particularmente sobre las neuronas expuestas a la privación de O₂ por más tiempo de tres horas mencionadas. La restringida habilidad de las drogas de ingresar al sistema nervioso central, responde a la acción limitante ejercida por la barrera hematoencefálica (BHE), pero dicha limitación, sin embargo en condiciones normales no resulta ser completa. La llamada “ventana terapéutica” del ACV, de muy corta duración, dejará de ser una ventana permisiva luego de la isquemia, a pesar de tratarse de las mismas drogas que son administradas al mismo paciente, y donde la única variable es el tiempo transcurrido hasta iniciar dicha administración. ¿Cuales son entonces los mecanismos que puedan explicar estos cambios que “cerraron” aparentemente en forma definitiva la “ventana terapéutica”, impidiendo cualquier tratamiento de neuroprotección posterior? Adicionalmente, al rol ejercido por la BHE, las células del parénquima cerebral y particularmente las neuronas, pueden desarrollar, incentivar y sobre-expresar diferentes genes vinculados al rescate antiapoptótico, escenario en el cuál se incrementa la expresión de una larga lista de proteínas (enzimas, receptores, transportadores, factores de crecimiento, etc.), todas relacionadas al intento de restitución energética balanceando la activación proapoptótica secundaria. Dentro de esta explosión fenotípica, se produce también la inducción de diversos mecanismos (selectivos y/o no-selectivos) que obstaculizarán el ingreso de las drogas al SNC y particularmente a las neuronas hipóxicas.

Recientemente, se ha podido demostrar que el gen de resistencia múltiple a drogas (MDR-1), que codifica una glucoproteína (P-gp) de membrana de 170 kD, también será inducida por el HIF-1 α (37). P-gp es una bomba de expulsión de compuestos potencialmente tóxicos para la célula, y su expresión, genera refractariedad a una amplia gama de drogas, de estructura química muy diferentes y funcionalmente no relacionadas entre sí. La P-gp, está normalmente expresada por los tejidos y órganos excretores, y también en la BHE (38). Su presencia en la BHE es el motivo por el cual una larga lista de compuestos que no tienen acceso al SNC, sin embargo, dicha

expresión normal de P-gp en BHE, no impide la llegada y el efecto terapéutico de las drogas que habitualmente se utilizan para distintos trastornos del SNC. Experimentalmente, hemos podido demostrar con diferentes modelos que la hipoxia cerebral induce un alto nivel de expresión de P-gp en diferentes áreas y tipos celulares cerebrales, particularmente en las neuronas hipóxicas. Este hecho sugiere que la sobre-expresión de la P-gp en dichas neuronas sería un impedimento para la acción neuroprotectora con fármacos convencionales ³⁹⁻⁴².

Desde el punto de vista de la neurorreparación, muy reciente, se puso en evidencia la plasticidad de las células progenitoras de la MO, dado que fueron capaces de repoblar la vasculatura cerebral neoformada, luego de la obstrucción experimental de la arteria cerebral media. Las células de la MO de un ratón macho fueron primero transfectadas con la proteína GFP fluorescente (verde), y luego infundidas a un ratón hembra normal. Este segundo ratón, es sometido luego a la oclusión de la arteria cerebral media. Después del tratamiento combinado con factores de crecimiento (G-CSF y SCF) se observó una franca mejoría de la lesión isquémica, y sorprendentemente, la presencia de las células quiméricas XY-FGP positivas, en los vasos neoformados en la región cerebral lesionada de ratón hembra receptor de las células progenitoras transfectadas (43) (Figura 7). Si bien este experimento dista de ofrecer una solución “rápida” y aplicable dentro de la ventana terapéutica del ACV, permite proponer terapias de “reparación” por el estímulo de células progenitoras, como complemento de las terapias de neuroprotección del tejido isquémico.

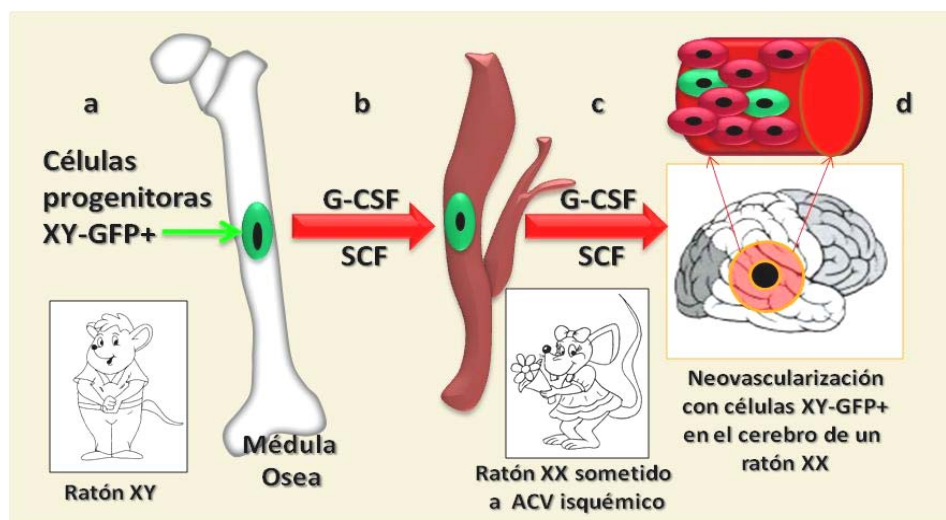


Figura 7. Uso de células progenitoras de MO en la neurorreparación del ACV. **a**-transfección. **b**-cosecha e infusión, **c**-estimulación y **d**-detección en el SNC.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Sin duda, hasta la actualidad, la mejor terapéutica del ACV es el tratamiento preventivo, para disminuir el peso de los factores de riesgo, y/o para accionar sobre los factores etiológicos primarios arriba descritos. El problema es que una vez producido el ACV, las herramientas actuales de tratamiento están dirigidas al episodio agudo (durante el cuadro crítico) y con muy escasa oportunidad de aplicación, o bien a la prevención del desarrollo de recurrencias del ACV y de sus secuelas, o finalmente al tratamiento sintomático y de rehabilitación de las secuelas propiamente dichas.

Estas terapias no son sólo farmacológicas, sino que debe acompañarse de conductas sociales y hábitos alimentarios acordes. Este enorme esfuerzo sólo es posible en un ámbito multidisciplinario tanto en el área de la salud como educativo y científico, y que abarcan desde la atención primaria del paciente hasta las investigaciones básicas y aplicadas. Sin embargo, se requieren además el desarrollo de políticas coordinadas local y globalmente, a fin de incrementar los esfuerzos en la prevención y evitar los trastornos derivadas de los factores sociales. Valga como ejemplo mencionar, que una de las causas más prevalentes de esta patología son los accidentes obstétricos, y la gran mayoría de ellos responden a graves falencias de infraestructura, cuidados durante la gestación y las más elementales medidas de higiene, alimentación y atención primaria del embarazo y parto.

Si somos capaces de enfrentar el problema desde su prevención, y agregar desde el punto de vista terapéutico neuroprotector y neuroreparador con las herramientas más modernas brindadas tanto desde el manipuleo genético junto con el uso “programado” de células progenitoras, estaremos a las puertas de la resolución de una de las patologías más discapacitantes de la historia.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Deaths from stroke and global burden of stroke. In: Mackay J, Mensah GA, eds. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva: World Health Organization, 2004: 48-51.
2. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
3. Lavados P, Hennis A, Fernandes J, Medina MT, Legetic B, Hoppe H, Sacks C, Jadue L, Salinas R. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 2007;6:362-72
4. Caplan L. Posterior Circulation Ischemia: Then, Now, and Tomorrow. *Stroke*. 2000;31:2011-2023.

5. Pierson D. Pathophysiology and Clinical Effects of Chronic Hypoxia. *Respir Care* 2000;45:39-511.
6. Ratan RR, Siddiq A, Smirnova N, Karpisheva K, Haskew-Layton R, McConoughey S, Langley B, Estevez A, Huerta PT, Volpe B, Roy S, Sen ChK, Gazaryan I, Cho S, Fink M, LaManna J. Harnessing hypoxic adaptation to prevent, treat, and repair stroke. *J Mol Med* (2007) 85:1331-1338.
7. Lekera R, Shohamib E. Cerebral ischemia and trauma—different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Research Reviews* 2002;39:55-73.
8. Van der Worp H and van Gijn J Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2007;357:572-9.
9. Little W. On the influence of abnormal parturation, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet. Soc London* 1861; 3: 293.
10. Legido A, Katsetos CD. Parálisis cerebral: nuevos conceptos etiopatogénicos. *Rev Neurol* 2003;36:157-165.
11. Dlamini N, Kirkham FJ. Stroke and cerebrovascular disorders. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:751-61.
12. Baldwin K, Orr S, Briand M, Piazza C, Veydt A, McCoy S. Acute ischemic stroke update. *Pharmacotherapy.* 2010;30:493-514.
13. Tang XN, Liu L, Yenari MA Combination therapy with hypothermia for treatment of cerebral ischemia. *J Neurotrauma.* 2009;26:325-31.
14. Gustavson ML, Hagberg HB, Sanner G. Identical syndromes of cerebral palsy in the same family. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 330-40.
15. Martínez F, Tomás M, Millán JM, Fernández A, Palau F, Prieto F. Genetic localisation of mental retardation with spastic diplegia to the pericentromeric region of the X chromosome: X inactivation in female carriers. *J Med Genet* 1998; 35: 284-7.
16. Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Sillesen H, Boysen G, Nordestgaard BG. Hereditary hemochromatosis genotypes and risk of ischemic stroke. *Neurology.* 2007;68:1025-31.
17. Del Balzo F, Spalice A, Ruggieri M, Greco F, Properzi E, Iannetti P. Stroke in children: inherited and acquired factors and age-related variations in the presentation of 48 paediatric patients. *Acta Paediatr.* 2009;98:1130-6.
18. Karkare S, Merchant S, Solomon G, Engel M, Kosofsky B. MELAS with A3243G mutation presenting with occipital status epilepticus. *J Child Neurol.* 2009;24:1564-7.
19. Connor M. Infect Disord Drug Targets. 2010;10:76-83. Human immunodeficiency virus (HIV) and stroke: targets for intervention.
20. Scrigni A, Nastro M, Rodríguez de Schiavi S, Czornyj L, Felice M, Mantese B. Leptomenigeal lymphoma in a child with acquired immune deficiency syndrome. *Neuropediatrics.* 2006;37:121-5.
21. Czornyj LA. Encephalopathy in children infected by vertically transmitted human immunodeficiency virus. *Rev Neurol.* 2006;42:743-53.
22. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006;5:755-68.
23. Johnston SC. Transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2002;347:1687-92.
24. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: Important of population-based studies. *Stroke* 2003; 34:2050-2059.
25. Charles A. Cadasil Pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(2):287-99.
26. Jood K, Ladenvall P, Tjärnlund-Wolf A, Ladenvall C, Andersson M, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2077-2081.
27. Rao R, Tah V, Casas JP, Hingorani A, Whittaker. Ischaemic stroke subtypes and their genetic basis: a comprehensive meta-analysis of small and large vessel stroke. *Eur Neurol* 2009;61: 76-86.
28. Paul Bentley, George Peck, Liam Smeeth, John Whittaker, Pankaj Sharma. Causal Relationship of Susceptibility Genes to Ischemic Stroke: Comparison to Ischemic Heart Disease and Biochemical Determinants. *PLoS ONE.* 2010;5,2: e9136
29. Fan A, Fang J, Yesupriya A, Chang M, Kilmer G, House M, Hayes D, Renée M Ned, Dowling N, Mokdad A. Gene polymorphisms in association with self-reported stroke in US adults. *The Application of Clinical Genetics* 2010;3 23-28.
30. Njajou OT, Hollander M, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM, van Duijn CM. Mutations in the hemochromatosis gene (HFE) and stroke. *Stroke.* 2002;33(10):2363-6.
31. Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Sillesen H, Boysen G, Nordestgaard G. Hereditary hemochromatosis genotypes and risk of ischemic stroke. *Neurology* 2007;68:1025-1031.

32. Hruskovicová H, Milanez T, Kobal J, Potisk KP, Petrovic D, Peterlin B. Hemochromatosis-causing mutations C282Y and H63D are not risk factors for atherothrombotic cerebral infarction. *Med Sci Monit.* 2005;11(7):BR248-52.
33. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, Fornage M, DeStefano AL, Aulchenko YS, Debette S, Lumley T, Folsom AR, van den Herik EG, Bos MJ, Beiser A, Cushman M, Launer LJ, Shahar E, Struchalin M, Du Y, Glazer NL, Rosamond WD, Rivadeneira F, Kelly-Hayes M, Lopez OL, Coresh J, Hofman A, DeCarli C, Heckbert SR, Koudstaal PJ, Yang Q, Smith NL, Kase CS, Rice K, Haritunians T, Roks G, de Kort PL, Taylor KD, de Lau LM, Oostra BA, Uitterlinden AG, Rotter JI, Boerwinkle E, Psaty BM, Mosley TH, van Duijn CM, Breteler MM, Longstreth WT Jr, Wolf PA. Genome wide association studies of stroke. *N Engl J Med* 2009;360: 1718–1728.
34. Greenberg SM. Research on Stroke Small Vessels, Big Problems. *NEJM* 2006; 354;14:1451-3.
35. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
36. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-18.
37. Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J, Louis NA, Montalto MC, Colgan SP. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene. *Cancer Res.* 2002;62:3387–3394.
38. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem* 1990;38:1277-1287.
39. Ramos AJ, Lazarowski A, Villar MJ, Brusco A. Transient Expression of MDR-1/P-Glycoprotein in a Model of Partial Cortical Devascularization *Cell Mol Neurobiol* 2004;24:101-107.
40. Lazarowski A, Caltana L, Merelli A, Rubio MD, Ramos AJ, Brusco A. Neuronal mdr-1 gene expression after experimental focal hypoxia: a new obstacle for neuroprotection? *J Neurol Sci.* 2007;258(1-2):84-92.
41. Aviles-Reyes RX, Angelo MF, Villarreal A, Rios H, Lazarowski A, Ramos AJ. Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis and limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. *J Neurochem.* 2010;112:854-69.
42. Merelli A, Caltana L, Girimonti P, Ramos AJ, Lazarowski A, Brusco A. Effects of Intranasal delivery of Human Recombinant Erythropoietin (rHuEpo) on spontaneous motor activity in hypoxic rats. (2010; In press)
43. Key S, Parmelee A, Mayer B, Nemeth K, Bratincsak A, Mezey E. The combination of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor significantly increases the number of bone marrow-derived endothelial cells in brains of mice following cerebral ischemia. *Blood* 2008; 111:5544-5552.