

Cefaleas secundarias a alteraciones vasculares cerebrales

Headache secondary to cerebrovascular disorders

Juan G. Zarruk, Federico Silva, William Arenas

RESUMEN

Las cefaleas vasculares secundarias conforman el grupo 6 de la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas, las más importantes son la hemorragia subaracnoidea, el infarto cerebral, la trombosis venosa cerebral, la hemorragia intracerebral y el síndrome de Sturge-Weber.

La cefalea puede ser el primer síntoma de una alteración vascular cerebral, por lo cual es importante considerar siempre esa posibilidad cuando llega un paciente con cefalea intensa, para establecer un diagnóstico y un tratamiento oportuno, que puede salvar la vida de los pacientes. Las neuroimágenes son una herramienta de gran ayuda para el diagnóstico de estas enfermedades.

En este artículo se describen las manifestaciones clínicas, la fisiopatología, los métodos de diagnóstico y el tratamiento de estas alteraciones.

PALABRAS CLAVES: cefalea vascular secundaria, hemorragia subaracnoidea, isquemia cerebral, hemorragia intracerebral.

Juan G. Zarruk, Federico Silva, William Arenas. Cefaleas secundarias a alteraciones vasculares cerebrales. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S102-S111).

SUMMARY

In the classification of the International Society of Headaches, secondary headaches attributed to vascular disorders are included in the Group 6, the most important are subarachnoid hemorrhage, cerebral infarction, venous cerebral thrombosis, intracerebral hemorrhage and the Sturge-Weber syndrome.

The headache can be the first symptom of a cerebral vascular alteration, and for this reason it is important to consider always this possibility in patients with severe pain, to establish an opportune diagnosis and treatment which can save the life of the patient. Neuroimages are helpful tools for the diagnosis of these disorders.

In the present review are described the clinical manifestations, pathophysiology, diagnoses and treatment of these alterations.

KEY WORDS: secondary vascular headache, subarachnoid hemorrhage, cerebral ischemia, intracerebral hemorrhage.

Juan G. Zarruk, Federico Silva, William Arenas. Headache secondary to cerebrovascular disorders. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S102-S111).

INTRODUCCIÓN

La cefalea puede ser la primera manifestación de una alteración vascular cerebral, y su diagnóstico puede ser confundido con el de un episodio de cefalea primaria. La sospecha clínica de una

alteración vascular es la clave para llegar a un diagnóstico y un tratamiento oportuno en cada una de las patologías vasculares. En la reciente actualización de la clasificación de las cefaleas realizada por la Sociedad Internacional de Cefalea

Recibido: 09/07/08. Revisado: 11/07/08. Aceptado: 23/07/08.

Juan Guillermo Zarruk, Federico Arturo Silva, William Arenas. Grupo de Ciencias Neurovasculares (Fundación Cardiovascular de Colombia).

Correspondencia: jfsilva@fcv.org

Revisión

(IHS), este tipo de cefaleas hacen parte del grupo 6 de las cefaleas secundarias (Tabla 1), que es considerado un grupo de gran relevancia clínica. En el presente capítulo se discutirán las cefaleas asociadas más frecuentemente a alteraciones vasculares secundarias y de mayor importancia, entre las que se encuentran la hemorragia subaracnoidea (HSA), el infarto cerebral, la trombosis venosa cerebral (TVC), la hemorragia intracerebral y el síndrome de Sturge-Weber.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Está presente en el 1-4 por ciento de los pacientes que ingresan a urgencias con un episodio de cefalea y afecta cada año a 30.000 pacientes en Estados Unidos. Su incidencia de 10,5 por 100.000 personas/año, aumenta con la edad (media de presentación 55 años) y es 1.6 y 2.1 veces más

frecuente en mujeres y hombres de raza negra respectivamente. La principal causa de HSA no traumática es la ruptura de un aneurisma intracraneal, que representa el 80 por ciento de los casos con una alta tasa de mortalidad (51 por ciento) y la tercera parte de los sobrevivientes quedan con secuelas. La cefalea en este caso es causada por distensión vascular local e irritación química de la aracnoides, con posterior estimulación de las fibras nerviosas periféricas secundaria al acúmulo de sangre, y el dolor es transmitido por las fibras de los pares craneanos V, IX y X.

Se debe sospechar siempre la presencia de HSA en los pacientes que ingresan a urgencias con un cuadro de cefalea intensa, descrita como “el peor dolor de cabeza de la vida”, de aparición súbita (cefalea relámpago) y que generalmente se encuentra asociada a náuseas, vómito, dolor en el cuello, fotofobia, pérdida de la conciencia,

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALEAS SECUNDARIAS A ALTERACIONES VASCULARES.

Cefalea debida a enfermedad cerebrovascular isquémica o ataque isquémico transitorio
Infarto cerebral
Ataque isquémico transitorio
Cefalea debida a hemorragia intracerebral no traumática
Hemorragia intracerebral
Hemorragia subaracnoidea (HSA)
Cefalea atribuida a malformación vascular sin ruptura
Aneurisma sacular
Malformación arteriovenosa
Fístula arteriovenosa dural
Angioma cavernoso
Síndrome de Sturge-Weber
Cefalea atribuida a arteritis
Arteritis de células gigantes
Angitis primaria del sistema nervioso central
Angitis secundaria del sistema nervioso central
Dolor arterial vertebral o de la carótida
Cefalea o dolor facial o del cuello debido a disección arterial
Cefalea post-endarterectomía
Cefalea por angioplastia de carótida.
Cefalea por procedimientos endovasculares intracraneales
Cefalea por angiografía
Cefalea debida a trombosis venosa cerebral (TVC)
Cefalea debida a otras alteraciones vasculares intracraneales
Arteriopatía autonómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e infartos cerebrales (MELAS)

hemorragia retiniana, rigidez nucal (meningismo) y signos neurológicos focales. Dentro de los signos neurológicos más frecuentes están: parálisis del tercer par craneano (aneurisma comunicante posterior), parálisis del sexto par craneano (aumento de la presión intracraneana), debilidad bilateral de los miembros inferiores (aneurisma comunicante anterior) y la combinación de hemiparesia, afasia o negligencia visuoespacial (aneurisma de la arteria cerebral media).

El primer examen paraclínico que se debe solicitar ante la sospecha de HSA es la tomografía computarizada simple (TC), en la que se observa una imagen hiperdensa en el espacio subaracnoideo o ventricular dependiendo de la severidad de la hemorragia. La técnica es muy importante, los cortes deben ser delgados (3 mm), paralelos al paladar duro y deben tomarse desde la base del cráneo. La sensibilidad de la TC disminuye con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Estudios retrospectivos en pacientes con HSA han demostrado que la TC de última generación realizada en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas identifica el sangrado en el 100 por ciento de los pacientes, y su sensibilidad disminuye al 93 por ciento cuando se realiza después de las 12-24 horas posteriores al evento.

En los pacientes con una TC negativa, el siguiente paso es la realización de una punción lumbar. Se debe recolectar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en cuatro tubos; los hallazgos asociados con HSA son: presión de apertura elevada, conteo de glóbulos rojos aumentado que no disminuye entre la primera y la cuarta muestra, y un líquido xantocrómico evaluado por espectrofotometría.

La ausencia de signos y síntomas típicos lleva en algunos casos a un diagnóstico erróneo, y puede generar tardanza en el tratamiento con compromiso del pronóstico. En cerca del 50 por ciento de los pacientes que ingresan con cefalea y HSA a los servicios de urgencias, el diagnóstico inicial corresponde a migraña y cefalea tensional. Dentro de las causas que se asocian con más frecuencia a un diagnóstico equivocado están: error en la identificación del espectro de presentación de la HSA, desconocimiento de las limitaciones de la TC e incapacidad para realizar la punción lumbar o interpretar sus resultados (Tabla 2).

El manejo de los pacientes con HSA está orientado inicialmente a mantener una vía aérea permeable y una buena función cardiovascular. Una vez estabilizado el paciente en el servicio de urgencias, debe ser trasladado a una unidad de cuidado neurológico o intensivo, en la cual el tratamiento se enfocará en la prevención de la recurrencia del sangrado, y el manejo del vasoespasio y las complicaciones neurológicas. Dentro del manejo general del paciente es importante el control de la presión arterial y la hiperglicemia, la analgesia y la profilaxis de la trombosis venosa profunda. El tratamiento temprano (primeras 72 horas) del aneurisma por medio de procedimientos neuroquirúrgicos o endovasculares (clip o “coil”), es la principal herramienta para prevenir la recurrencia del sangrado. El uso de medicamentos antifibrinolíticos reduce la probabilidad de un resangrado, pero su uso prolongado aumenta el riesgo de isquemia cerebral y eventos trombóticos sistémicos.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

La cefalea es un síntoma común en pacientes con un evento cerebrovascular isquémico, y se encuentra asociada a signos y síntomas neurológicos focales que la diferencian de una cefalea primaria. Diferentes estudios reportan una frecuencia de cefalea asociada al infarto cerebral que varía entre 7 y 65 por ciento; este amplio rango tiene relación con el tipo de estudios, la población, la severidad de la enfermedad cerebrovascular (ECV) y los criterios utilizados para definir la cefalea previa al infarto.

Los mecanismos fisiopatológicos de la cefalea presente en el infarto cerebral no han sido aclarados hasta el momento. Múltiples estudios han intentado encontrar factores asociados, aproximándose a los posibles mecanismos fisiopatológicos que conectan estas dos patologías. En un estudio de cohorte con 2196 pacientes, se encontró que la cefalea del infarto cerebral se asociaba a pacientes de menor edad, de sexo femenino, con antecedentes de migraña y en aquellos con infarto en el territorio vertebrobasilar (cerebeloso). En este orden de ideas, la edad y el género son hallazgos que coinciden con el comportamiento epidemiológico de la cefalea en general, que es más frecuente en pacientes

TABLA 2. CAUSAS DE DIAGNÓSTICO EQUIVOCADO EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

Fallas en la identificación del espectro de presentación de la HSA.

- Fallas en la evaluación de los pacientes con cefaleas alarmantes (severas, abruptas e inusuales).
- No reconocer que la cefalea puede mejorar espontáneamente o con analgésicos no narcóticos.
- Confianza excesiva en el cuadro clínico clásico, llevando a los siguientes diagnósticos incorrectos:
 1. Síndrome viral, meningitis viral, o gastroenteritis.
 2. Migraña o cefalea tensional.
 3. Cefalea relacionada con los senos paranasales.
 4. Dolor de cuello (rara vez, dolor lumbar).
 5. Trastorno psiquiátrico.
- Enfocarse en un trauma craneano secundario (resultado de un síncope).
- Enfocarse en anomalías electrocardiográficas.
- Enfocarse en la hipertensión arterial.
- Desconocimiento del cuadro clínico de los aneurismas no rotos.

Desconocimiento de las limitaciones de la TC.

- Pérdida de sensibilidad por el tiempo prolongado entre la instauración de la cefalea y la realización del examen.
- Resultados falsos negativos en casos de poco sangrado.
- Factores de Interpretación (p. ej. experticia del médico en la lectura de la TC).
- Factores técnicos (p. ej. grosor de los cortes, artefactos de movimiento).
- Resultados falsos negativos en sangres con hematocrito menor al 30 por ciento.

Incapacidad para realizar o interpretar los resultados de la punción lumbar.

- Incapacidad para realizar la punción lumbar en pacientes con resultados negativos, equívocos o subóptimos en la TC.
- No reconocer que la xantocromía puede estar ausente en las tomas tempranas (menos de 12 horas posthemorragia) y tardías (más de dos semanas posthemorragia).
- Desconocimiento de la sensibilidad de la evaluación visual de la xantocromía con respecto a la espectrofotometría.
- Incapacidad para diferenciar una punción traumática de una verdadera HSA.

Tabla tomada y traducida de Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. N Eng. J.Med. 2000;342:29-36.

jóvenes y en mujeres. Una mayor inervación del sistema vertebrobasilar por parte del sistema trigeminovascular, directamente relacionado con la fisiopatología de las cefaleas primarias, explica el aumento de la frecuencia de cefalea en los pacientes con infartos del territorio posterior. Por otro lado, el mayor número de receptores de glutamato presentes en el tallo cerebral, los ganglios basales y el tálamo, con relación a la sustancia blanca supratentorial, puede explicar esta asociación debido a que este neurotransmisor se encuentra ligado tanto a la fisiopatología de la cefalea como a la de la lesión isquémica cerebral.

La sospecha de estar ante una cefalea secundaria a un evento vascular isquémico es inicialmente clínica (criterios de la IHS) (Tabla 3), y debe ser confirmada por neuroimagen. El tratamiento se orienta al manejo urgente del evento cerebrovascular. El manejo de un paciente con infarto cerebral

TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CEFALEA SECUNDARIA A UN INFARTO CEREBRAL.

- A. Cualquier nuevo evento de cefalea que cumpla con el criterio C.
- B. Signos neurológicos y/o evidencia de una lesión isquémica reciente por neuroimagen.
- C. La cefalea se presenta simultáneamente o con una relación temporal muy cercana a la aparición de los signos, o hay evidencia de lesión isquémica.

está dirigido a recuperar el riego sanguíneo del área comprometida. La terapia trombolítica en las primeras tres horas del ictus mejora sustancialmente el pronóstico de estos pacientes. Adicionalmente, el cuidado de estos pacientes en unidades de ictus con un monitoreo continuo y la implementación de medidas neuroprotectoras, disminuye la mortalidad y las secuelas que genera esta enfermedad. Dentro de los fármacos neuroprotectores, el único que ha

mostrado resultados positivos en los seres humanos, si se administra en las primeras 24 horas del evento, es la citicolina; una citidina-5'-difosfocolina, intermediaria en la síntesis de fosfatidilcolina, que disminuye los niveles de glutamato extracelular y mantiene la estabilidad de la membrana mitocondrial.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Desde su descripción en 1825, la trombosis venosa cerebral (TVC) era considerada una entidad severa y poco frecuente; responsable de cuadros de déficit neurológico, convulsiones y coma que terminaban en la muerte y su diagnóstico se hacía en las autopsias. Con el advenimiento de las neuroimágenes se introdujeron técnicas que permiten un diagnóstico temprano y un mejor entendimiento de su espectro clínico, lo cual cambió el pronóstico y facilitó la recuperación con mínimas secuelas en la mayoría de los pacientes.

El cuadro clínico de la TVC se caracteriza por la presentación de cefalea en la mayoría de los casos (80-90 por ciento). Sin embargo, no tiene una característica específica y puede simular muchas patologías. Generalmente es progresiva y puede variar en severidad, es más difusa (58 por ciento) que localizada (42 por ciento), y algunas veces se presenta en forma súbita simulando una HSA. Se puede presentar como único síntoma, pero en la mayoría de los casos (90 por ciento) se asocia a otros signos neurológicos. En una serie de casos realizada por Bousser, los signos y síntomas neurológicos asociados a TVC fueron cefalea (81,9 por ciento), papiledema (50,6 por ciento), convulsiones (41,8 por ciento), confusión o coma (30,6 por ciento), parálisis de nervios craneales (10,6 por ciento), signos corticales bilaterales (4,3 por ciento) y signos cerebelosos (2,5 por ciento).

Aunque en la TC contrastada se pueden observar imágenes sugestivas de TVC, ésta no es la herramienta recomendada para confirmar el diagnóstico, ya que usualmente se observan cambios inespecíficos como hipodensidades, sangrado parasagital, aumento de la captación de contraste y hasta un 30 por ciento de las imágenes son completamente normales. Generalmente es solicitada en el servicio de urgencias con el objetivo

de descartar las enfermedades simuladas por la TVC. Las imágenes que sugieren la presencia de un trombo son: un triángulo hiperdenso (oclusión del seno sagital superior), el signo del delta vacío (llenado de las paredes del seno sagital superior después de la inyección de medio de contraste, sin visualización del coágulo en el seno trombosado), hiperdensidad del seno lateral y el signo de la cuerda (visualización de una vena cortical trombosada en la TC simple).

Actualmente, la combinación de la resonancia magnética (RM) con la angiografía por resonancia (AR), son las herramientas usadas para el diagnóstico de la TVC. La imagen en la RM varía de acuerdo con el tiempo de instauración del trombo, siendo una imagen isointensa en T1 e hipointensa en T2 en etapas tempranas (menos de cinco días), periodo en el cual la RM puede mostrar falsos negativos que deben ser corroborados con la AR en la cual se observará la ausencia de señal del seno comprometido. Después del quinto día del inicio de los síntomas, aparece una imagen hiperintensa en T1 y T2 debida al cambio de oxihemoglobina a metahemoglobina en el trombo, la cual permanece hasta el día 30 a 35.

El manejo de la TVC está orientado a tratar la causa (hipercoagulabilidad asociada a fármacos, TVC séptica), las manifestaciones clínicas (convulsiones, hipertensión endocraneana, cefalea etc.) y a disolver o contener el coágulo.

El manejo de la hipertensión endocraneana es fundamental para la recuperación de estos pacientes. La heparina mejora el flujo sanguíneo venoso, sin embargo, en los pacientes con compromiso visual, se recomienda realizar una punción lumbar antes de comenzar a administrarla, para disminuir la presión intracraneana, con lo cual se observa una rápida mejoría de la cefalea. En casos severos, se deben usar medicamentos coadyuvantes como manitol o acetazolamida; el uso de corticoides es controvertido en estos pacientes por la inhibición de la fibrinolisis.

Para evitar la extensión del coágulo, favorecer su resolución y prevenir embolismos pulmonares en pacientes con trombosis venosa profunda, se inicia el manejo con heparina endovenosa o de bajo peso molecular. Un meta-análisis de los dos únicos ensayos clínicos con heparina, demostró una

reducción del riesgo absoluto de muerte del 13 por ciento y una reducción del riesgo relativo del 54 por ciento. Aunque estos resultados no alcanzaron una significancia estadística, los dos ensayos sugieren que la anticoagulación es una medida segura y que proporciona muy buenos resultados en estos pacientes.

En cuanto a la continuación con anticoagulación oral, aunque no existe información suficiente, la recomendación es continuar por tres meses en las TVC secundarias a factores de riesgo transitorios, de 6 a 12 meses en las TVC idiopáticas y de manera indefinida en pacientes con TVC recurrentes o con trombofilia hereditaria. En cuanto a la trombolisis aguda con uroquinasa o activador recombinante de plasminógeno (rtPA), no hay evidencia suficiente que sustente su utilización.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

La cefalea en la hemorragia intraparenquimatosa (HIP) se acompaña de signos neurológicos focales o alteración del estado de conciencia con un rápido deterioro neurológico, por lo cual se diferencia fácilmente de una cefalea primaria.

Aproximadamente el 60 por ciento de las HIP se acompañan de cefalea, generalmente unilateral y de intensidad moderada. Se asocia frecuentemente a náuseas, vómito e hipertensión severa. La lateralidad de la cefalea indica la localización de la hemorragia con un valor predictivo positivo del 80 por ciento. De otro lado, es importante resaltar que las hemorragias cerebelosas tienen una presentación muy similar a la HSA (aguda, severa, con rigidez nucal y se intensifica con el ortostatismo), y pueden progresar a compresión del tallo cerebral en las siguientes horas con los signos de herniación característicos.

La cefalea en estos pacientes se puede explicar por un efecto directo de masa del acumulo de sangre, que produce distensión de las estructuras locales y estimulación de las fibras nociceptivas. Una explicación de la lateralidad del dolor y la mayor frecuencia de cefalea en las hemorragias occipitales y cerebelosas es la organización del sistema trigéminovascular. Leira et al., en un estudio prospectivo con 189 pacientes encontraron una asociación entre la cefalea y el efecto de masa de la

hemorragia que se relaciona con el mecanismo de aparición del dolor en estos pacientes.

El diagnóstico inicialmente es clínico, y debe ser confirmado por TC, en la que se observa una imagen hiperdensa correspondiente a la hemorragia. En estos pacientes está contraindicada la punción lumbar por el alto riesgo de herniación. La RM y la AR son los mejores exámenes para diagnosticar la causa del sangrado. El tratamiento está dirigido al control de la presión arterial y al manejo de la coagulopatía; y especialmente en las hemorragias cerebelosas, la intervención quirúrgica se convierte en la medida de salvación del paciente. Estudios recientes demuestran que el manejo con el factor VII activado recombinante en las primeras cuatro horas del evento, limita el sangrado, reduce la mortalidad y mejora el pronóstico funcional a 90 días.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER

El síndrome de Sturge-Weber, también conocido como angiomas encefalotrigeminal o leptomeníngea, es un desorden congénito neurocutáneo no hereditario caracterizado por un nevus vascular facial (lunar en vino oporto) que sigue la distribución del nervio trigémino y está asociado a un angioma leptomeníngeo ipsilateral. Entre las manifestaciones neurológicas se incluyen: convulsiones (80-90 por ciento), retardo mental (40-50 por ciento) y signos focales (generalmente fluctuantes) como hemiplegia, afasia, y hemianopsia (25 por ciento). El diagnóstico debe ser confirmado por imágenes, en las que se observan calcificaciones giriformes en la región occipitoparietal, atrofia cerebral y ensanchamiento del plexo coroideo ipsilateral al angioma pial. De otro lado, en la RM se observa un realce de las leptomeninges posterior a la infusión de gadolinio.

Con la actualización de la primera clasificación de cefaleas de la IHS, en la segunda edición se incluyó la cefalea secundaria a angiomas encefalotrigeminales en el grupo 6 (cefaleas vasculares). La cefalea tiene generalmente características de migraña con aura (28 por ciento), cefalea asociada a glaucoma (8 por ciento), cefalea tensional (4 por ciento) y se han reportado casos de migraña hemipléjica. Estudios con tomografía por

emisión de positrones han mostrado reducción del metabolismo y del flujo sanguíneo cerebral en el hemisferio afectado, que sugieren un mecanismo similar a la onda de depresión cortical como vía de activación y finalmente de generación del episodio de cefalea similar a la migraña.

El reporte de casos aislados demuestra que el síndrome de Sturge-Weber es una de las causas de cefalea, sin embargo no existe información suficiente para establecer la frecuencia y las características del dolor en estos pacientes. Es necesario realizar otros estudios orientados a la descripción de la cefalea en pacientes con angiomas leptomeníngea para conocer más sobre ésta asociación.

CADASIL

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leuкоencefalopatía (CADASIL del inglés Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), es una microangiopatía causada por una mutación en el gen Notch3 del cromosoma 19q13; clínicamente caracterizada por migraña, infartos cerebrales recurrentes, deterioro cognitivo progresivo y muerte temprana.

La migraña está presente en el 30 por ciento de los pacientes y en el 40 por ciento de las familias. Usualmente es la manifestación más temprana de la enfermedad con una media de edad de inicio de 30 años. Las características de la cefalea cumplen con los criterios diagnósticos de la IHS para migraña con o sin aura, y usualmente las auras son visuales o sensoriales y ocasionalmente motoras o del habla.

El evento cerebrovascular isquémico es la presentación más frecuente del CADASIL. El 85 por ciento de los pacientes presentan un ataque isquémico transitorio o de infarto cerebral. La media de edad del primer ECV es 46 años (rango de 30-70), y éste generalmente ocurre en ausencia de factores de riesgo. Aproximadamente en un tercio de los pacientes se presenta un síndrome lacunar clásico, mientras que los infartos hemisféricos son raros. Por otro lado, el deterioro cognitivo es lentamente progresivo, se presenta en dos de cada

tres pacientes mayores de 65 años y el 90 por ciento de los pacientes presenta cuadros demenciales en el momento de su muerte. La demencia del CADASIL es subcortical, con disfunciones ejecutivas y del lóbulo frontal, enlentecimiento psicomotor y déficits de memoria y atención. Adicionalmente, se pueden observar otras enfermedades como depresión, trastornos bipolares, convulsiones y recientemente se ha encontrado una asociación con infarto agudo del miocardio.

El CADASIL debe diferenciarse de otras enfermedades que presentan anormalidades en la sustancia blanca, con base en una historia clínica y familiar y debe ser confirmado con hallazgos imagenológicos, genéticos y de patología.

En la RM de los pacientes asintomáticos, se pueden observar lesiones desde etapas tempranas de la enfermedad (20 años), sin embargo, en todos los pacientes mayores de 35 años se presentan hallazgos anormales. Los principales hallazgos en la RM son infartos lacunares en los ganglios basales, la cápsula interna, el tálamo, y el puente, y lesiones de la sustancia blanca subcortical como hiperintensidad en T2. Sin embargo, el diagnóstico se confirma por medio del análisis genético o los hallazgos en la patología. En el primero, las principales mutaciones del gen Notch3 localizado en el cromosoma 19q13, se describen en los exones 3 y 4 en las repeticiones en tandem del factor de crecimiento epidérmico. Los estudios del CADASIL en Colombia, han demostrado la existencia de una nueva mutación en este gen que se encuentra asociada una presentación del cuadro clínico más temprana. Por otro lado, en la microscopía vascular de estos pacientes se observa una destrucción del músculo liso vascular de la túnica media en la microvasculatura, con un engrosamiento progresivo, fibrosis y adelgazamiento de la luz del vaso.

En cuanto al tratamiento del CADASIL es poco lo que se conoce; una buena asesoría sobre la enfermedad y su pronóstico y soporte al paciente y a su familia, son la base de la consejería genética y del abordaje de estos pacientes. En caso necesario, el manejo médico de estos pacientes es sintomático (profilaxis de la migraña, antidepresivos), y de prevención secundaria de nuevos ECV.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adams HP, Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94:1167-1174.
- Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992; 10:87-111.
- Arboix A, Massons J, Oliveres M, Arribas MP, Titus F. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients. *Cephalgia* 1994; 14:37-40.
- Arboix A. [Prognostic value of headache in cardioembolic stroke]. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:5-7.
- Arboleda-Velásquez JF, Lopera F, López E, et al. C455R notch3 mutation in a Colombian CADASIL kindred with early onset of stroke. *Neurology* 2002; 59:277-279.
- Bardach NS, Olson SJ, Elkins JS, Smith WS, Lawton MT, Johnston SC. Regionalization of treatment for subarachnoid hemorrhage: a cost-utility analysis. *Circulation* 2004; 109:2207-2212.
- Bousser MG, Good J, Kittner SJ, Silberstein SD. Headache Associated with Vascular Disorders. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's Headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 2001: 349-392.
- Broderick JP, Brott T, Tornick T, Huster G, Millar R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326:733-736.
- Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005; 6:105-111.
- Buzzi MG, Moskowitz MA. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40:313-317.
- Chabriat H, Bousser MG. CADASIL. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Adv Neurol* 2003; 92:147-150.
- Cheng YD, Al Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1:36-45.
- Cortelli P, Cevoli S, Nonino F, et al. Evidence-based diagnosis of nontraumatic headache in the emergency department: a consensus statement on four clinical scenarios. *Headache* 2004; 44:587-595.
- Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *J Neuroophthalmol* 2004; 24:156-163.
- Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci* 2006; 27 Suppl 2:S86-S90.
- D'Andrea G, Cananzi AR, Joseph R, et al. Platelet glycine, glutamate and aspartate in primary headache. *Cephalgia* 1991; 11:197-200.
- Dávalos A, Castillo J, Álvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33:2850-2857.
- de Brujin SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30:484-488.
- del Zoppo GJ. Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med* 2006; 354:553-555.
- Dichgans M. CADASIL: a monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 Suppl 2:37-41.
- Dora B, Balkan S. Sporadic hemiplegic migraine and Sturge-Weber syndrome. *Headache* 2001; 41:209-210.
- Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342:29-36.
- Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21:73-87.
- Ehtisham A, Stern BJ. Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist* 2006; 12:32-38.
- Einhaupl K, Bousser MG, de Brujin SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13:553-559.
- Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338:597-600.
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35:664-670.
- Ferro JM, Melo TP, Oliveira V, et al. A multivariate study of headache associated with ischemic stroke. *Headache* 1995; 35:315-319.
- Findlay JM. Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Can J Neurol Sci* 1997; 24:161-170.
- Frishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology* 1994; 44:1191-1197.
- Gaini SM, Fiori L, Cesana C, Vergani F. The headache in the Emergency Department. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 3:S196-S201.
- Gallai V, Alberti A, Gallai B, Coppola F, Floridi A, Sarchielli P. Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalgia* 2003; 23:166-174.
- Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and cerebral white matter lesions: when to suspect cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Neurologist* 2005; 11:19-29.
- Gonzalez dIA, Porta-Etessam J, Sepulveda-Sanchez JM, Rodriguez Pena-Marin M. The pathophysiology of migraine. Reflections on the glutamatergic hypothesis. *Rev Neurol* 2006; 43:481-488.
- Hoch FL. Cardiolipins and biomembrane function. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1113:71-133.
- Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28:660-664.
- How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke Unit Trialists Collaboration*. *Stroke* 1997; 28:2139-2144.
- Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005; 18:336-345.
- International Headache Society Subcomitee. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalgia* 2004(Suppl 1):12-150.

- Jorgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Headache in stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1994; 44:1793-1797.
- Kelman L. Migraine changes with age: IMPACT on migraine classification. *Headache* 2006; 46:1161-1171.
- Klapper J. Headache in Sturge-Weber syndrome. *Headache* 1994; 34:521-522.
- Kumral E, Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Pierre P. Headache at stroke onset: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:490-492.
- Latchaw RE, Silva P, Falcone SF. The role of CT following aneurysmal rupture. *Neuroimaging Clin N Am* 1997; 7:693-708.
- Lee JS, Asano E, Muzik O, et al. Sturge-Weber syndrome: correlation between clinical course and FDG PET findings. *Neurology* 2001; 57:189-195.
- Leira R, Castellanos M, Alvarez-Sabin J, Diez-Tejedor E, Davalos A, Castillo J. Headache in cerebral hemorrhage is associated with inflammatory markers and higher residual cavity. *Headache* 2005; 45:1236-1243.
- Leira R, Davalos A, Aneiros A, Serena J, Pumar JM, Castillo J. Headache as a surrogate marker of the molecular mechanisms implicated in progressing stroke. *Cephalgia* 2002; 22:303-308.
- Lesnik Oberstein SA, Jukema JW, Van Duinen SG, et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:251-256.
- Lindsay KW, Teasdale GM, Knill-Jones RP. Observer variability in assessing the clinical features of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1983; 58:57-62.
- Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; 27:625-629.
- Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. Headache in Sturge-Weber syndrome: a case report and review of the literature. *Cephalgia* 2004; 24:1001-1004.
- Lopera F, Arboleda J, Moreno S, Almeida N, Cuartas M, Arcos-Burgos M. [Clinical characteristics of hereditary cerebrovascular disease in a large family from Colombia]. *Rev Neurol* 2000; 31:901-907.
- Lopera F, Rivera N, Arboleda J, Restrepo T, Arcos-Burgos M. [Analysis of complex segregation in a large family with hereditary cerebrovascular disease in Antioquia, Colombia]. *Rev Neurol* 2001; 32:222-225.
- López-Neblina F, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH. Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion. *J Invest Surg* 2005; 18:335-350.
- Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 2004; 251:11-23.
- May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19:115-127.
- Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25:2315-2328.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352:777-785.
- Melo TP, Pinto AN, Ferro JM. Headache in intracerebral hematomas. *Neurology* 1996; 47:494-500.
- Mitsias P, Ramadan NM. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part II: Mechanisms and predictive value. *Cephalgia* 1992; 12:341-344.
- Mitsias PD, Ramadan NM, Levine SR, Schultz L, Welch KM. Factors determining headache at onset of acute ischemic stroke. *Cephalgia* 2006; 26:150-157.
- Mohr JP. Thrombolytic therapy for ischemic stroke: from clinical trials to clinical practice. *JAMA* 2000; 283:1189-1191.
- Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000197.
- Perkin GD. Cerebral venous thrombosis: developments in imaging and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:1-3.
- Rhee H. Prevalence and predictors of headaches in US adolescents. *Headache* 2000; 40:528-538.
- Rigoulet M, Guerin B, Cohadon F, Vandendreische M. Unilateral brain injury in the rabbit: reversible and irreversible damage of the membranal ATPases. *J Neurochem* 1979; 32:535-541.
- Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001245.
- Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, Magooon MR. Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med* 1996; 3:16-20.
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38:497-506.
- Sidman R, Connolly E, Lemke T. Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. *Acad Emerg Med* 1996; 3:827-831.
- Stam J, de Brujin SF, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002005.
- Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006; 354:387-396.
- Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, et al. Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: impact of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med* 2004; 32:2311-2317.
- Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke* 1997; 28:491-499.
- Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, Lang W, Lalouschek W. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005; 36:e1-e3.
- Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol* 2004; 30:303-310.
- Turley KR, Toledo-Pereyra LH, Kothari RU. Molecular mechanisms in the pathogenesis and treatment of acute ischemic stroke. *J Invest Surg* 2005; 18:207-218.
- van der WN, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:357-359.
- Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124(Pt

2):249-278.

- Vestergaard K, Andersen G, Nielsen MI, Jensen TS. Headache in stroke. *Stroke* 1993; 24:1621-1624.
- Welch KM. Contemporary concepts of migraine

pathogenesis. *Neurology* 2003; 61(8 Suppl 4):S2-S8.

- Yepes M. Aspectos Bioquímicos y Moleculares de la Isquemia Cerebral. In: Morales Saavedra José Luis, ed. Enfermedad Vascular Cerebral. México: Manual Moderno, 2003: 57-78.