

Fisiopatología de la cascada isquémica: evolución molecular desde la hipoxia hasta la muerte celular

Pathophysiology of the ischemic cascade: molecular progression from hypoxia to cell death

Ana Isabel Garrido F.¹, Xavier León G.¹, María A. López S.¹, Yuried Rosal A.¹, Mariana Urbina M.¹, Juan Valero² 

Freddy Contreras³ 

RESUMEN: Las enfermedades cerebrovasculares representan la segunda causa de muerte a nivel mundial y la cuarta en Venezuela, siendo el accidente cerebrovascular isquémico responsable del 85% de los casos. El propósito de esta investigación es sintetizar los mecanismos moleculares de la cascada isquémica y la relevancia de la penumbra isquémica como una ventana de oportunidad biológica individualizada para el abordaje clínico. Para ello, se realizó una revisión de artículos científicos publicados entre 2015 y 2025 en las bases de datos Medline y Scielo, integrando además guías oficiales de la Sociedad Venezolana de Neurología y la Asociación Americana del Corazón. Los resultados indican que la obstrucción del flujo sanguíneo detiene la fosforilación oxidativa e inactiva la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa, lo que deriva en edema citotóxico y una liberación masiva de glutamato que activa receptores NMDA con alta permeabilidad al calcio. Este exceso de calcio activa enzimas líticas que degradan la estructura celular y generan estrés oxidativo. Como hallazgo relevante, se identificó que la acetilación de la proteína MeCP2 actúa como un mecanismo epigenético protector que regula la apoptosis neuronal en la zona de penumbra. Se concluye que la transición hacia el infarto irreversible está impulsada por la capacidad del tejido para gestionar el equilibrio iónico y la respuesta inflamatoria glial, subrayando que la neuroprotección futura debe enfocarse en el soporte metabólico y la modulación de estas vías moleculares para mejorar el pronóstico funcional del paciente.

Palabras claves: Enfermedad cerebro vascular, Fisiopatología, Penumbra, Cascada isquémica.

ABSTRACT: Cerebrovascular diseases are the second leading cause of death worldwide and the fourth in Venezuela, with ischemic stroke accounting for 85% of cases. The purpose of this research is to synthesize the molecular mechanisms of the ischemic cascade and the relevance of the ischemic penumbra as an individualized biological window of opportunity for clinical management. To this end, a review of scientific articles published between 2015 and 2025 was conducted using Medline and Scielo databases, also integrating official guidelines from the Venezuelan Society of Neurology and the American Heart Association. The results indicate that blood flow obstruction halts oxidative phosphorylation and inactivates the Na⁺/K⁺-ATPase pump, leading to cytotoxic edema and a massive release of glutamate that activates NMDA receptors with high calcium permeability. This calcium excess activates lytic enzymes that degrade cellular structure and generate oxidative stress. As a relevant finding, MeCP2 protein lactylation was identified as a protective epigenetic mechanism that regulates neuronal apoptosis in the penumbra zone. It is concluded that the transition toward irreversible infarction is governed by the tissue's ability to manage ionic balance and the glial inflammatory response, emphasizing that future neuroprotection must focus on metabolic support and the modulation of these molecular pathways to improve the patient's functional prognosis.

Keywords: Cerebrovascular disease, Pathophysiology, Schemic cascade, Penumbra.

¹ Estudiante de Enfermería. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).

² Médico Neurocirujano. Especialista en dolor. Profesor de Fisiopatología Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).

³ PhD-Médico Internista, Profesor Titular de Fisiopatología. Facultad de Medicina. UCV. Email:sicontreras2009@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) comprenden un grupo heterogéneo de condiciones patológicas en las que un área del cerebro se ve afectada de forma transitoria o permanente debido a un proceso isquémico o hemorrágico

que compromete uno o más vasos sanguíneos cerebrales¹. El término accidente cerebrovascular (ACV) se reserva específicamente para el episodio agudo de disfunción neurológica de origen vascular². El ACV isquémico, que representa la mayoría de los casos, ocurre por la oclusión de una arteria, lo que genera una zona de infarto central y un área circundante de tejido potencialmente recuperable conocida como penumbra isquémica^{1,2}. Por otro lado, el ACV hemorrágico se produce por la rotura de un vaso arterial, causando extravasación sanguínea al parénquima cerebral o al espacio subaracnoideo³.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el ACV se clasifican en no modificables y modificables. Entre los no modificables destacan la edad (el riesgo de isquemia se duplica cada década después de los 55 años), el sexo (con mayor incidencia en hombres a edades avanzadas, aunque las mujeres presentan riesgos específicos por factores hormonales y embarazo) y la etnia (mayor mortalidad en afrodescendientes)¹. Los factores de riesgo modificables, responsables de la gran mayoría de los eventos, incluyen la hipertensión arterial, considerada el factor de mayor peso, la diabetes mellitus, las dislipidemias, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo^{2,3}. Asimismo, las cardiopatías como la fibrilación auricular aumentan el riesgo de ACV isquémico entre 4 y 5 veces¹.

Epidemiología

A nivel mundial, se estima que existen más de 100 millones de sobrevivientes de ACV, con una incidencia anual de 12 millones de casos nuevos⁴. En América Latina, pese a un descenso en las tasas ajustadas entre 1990 y 2017, el número absoluto de casos aumenta por el envejecimiento poblacional¹. Históricamente, en Venezuela se estimaba una prevalencia de entre 2,52 y 17,19 por cada mil habitantes según la región¹.

El ACV es la primera causa de discapacidad permanente en adultos a nivel global y la segunda en América Latina ¹, siendo responsable de la pérdida de 143 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) al año⁴. En Venezuela, aunque la tasa de DALY se redujo un 40% entre 1990 y 2016, persiste un incremento del 95% en sobrevivientes

que requieren cuidados crónicos y rehabilitación¹. Internacionalmente, es la segunda causa de muerte con 6,6 millones de decesos anuales^{3,4}, posición que mantiene en la región¹. En Venezuela, representa la cuarta causa de muerte nacional con 14.131 fallecidos (7,88% del total), siendo la cuarta en hombres y la tercera en mujeres¹.

La intervención precoz es determinante debido a la inestabilidad metabólica de la penumbra isquémica; sin restauración rápida del flujo, esta zona sucumbe a la cascada isquémica². Por ello, el reconocimiento temprano y la activación de emergencias son pilares para maximizar la ventana de reperfusión mediante trombólisis o trombectomía^{1,4}. Evitar la progresión de la penumbra no solo disminuye la mortalidad, sino que es el factor crítico para reducir la morbilidad y las secuelas funcionales a largo plazo^{3,4}.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de artículos publicados desde el año 2015 hasta el 2025, en español e inglés. La investigación se llevó a cabo en bases de datos bibliográficas que abarcan revistas electrónicas de ciencias de la salud: Medline (Pubmed) y Scielo, para las cuales se determinaron los siguientes descriptores: Enfermedades cerebrovasculares, cascada isquémica, fisiopatología, penumbra isquémica. Además, se utilizaron guías oficiales de las asociaciones: Sociedad Venezolana de Neurología (SVN) y la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés). Como criterios de selección de los textos revisados se tomó en cuenta la calidad y confiabilidad de las publicaciones, que fueran estudios originales de información primaria y contenido de relevancia científica.

RESULTADOS

La isquemia cerebral se define como el proceso patológico derivado de la disminución del aporte sanguíneo al cerebro tras la obstrucción de un vaso arterial o venoso. Representa el 85% de los ACV frente a un 15% de origen hemorrágico⁵. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) está regulado principalmente por el consumo metabólico de oxígeno cerebral y la presión de perfusión cerebral, mecanismos que dependen

de la resistencia vascular para mantener una entrega de oxígeno adecuada. Este equilibrio se gestiona mediante una autorregulación sensible a factores como la temperatura, fármacos y, fundamentalmente, los niveles de PaCO₂ y presión arterial media; no obstante, dicha capacidad compensatoria tiene límites críticos, fuera de los cuales el flujo sanguíneo queda a merced de las variaciones de la presión arterial sistémica, aumentando el riesgo de hipoxia o daño tisular⁶. Dependiendo de la severidad del FSC, el tejido se divide en el núcleo o core del infarto, donde el FSC cae por debajo de 10 ml/100g/min provocando muerte celular irreversible en pocos minutos, y la penumbra isquémica⁵.

La penumbra es el tejido neuronal periférico al infarto con un FSC de aproximadamente 20 ml/100g/min⁵. Este territorio mantiene una viabilidad temporal gracias a un metabolismo mínimo que preserva la integridad estructural; sin embargo, si la producción de adenosintrifosfato (ATP) desciende por debajo del 50%, se desencadena la apoptosis⁵. La cascada isquémica es la secuencia de eventos bioquímicos y moleculares, iniciados por el fallo energético, que conducen a la muerte neuronal, glial y al daño de la barrera hematoencefálica (BHE)^{5,7}.

Fisiopatología de la Cascada Isquémica

- **Fallo Energético e Hipoxia:** Al obstruirse el flujo sanguíneo, la interrupción del suministro de oxígeno y glucosa detiene la fosforilación oxidativa⁵. El tejido consume las reservas de ATP, provocando la pérdida de la homeostasis iónica⁷. Ante la carencia de energía, se activa la glucólisis anaerobia como vía alterna, lo que genera una acumulación de ácido láctico y una disminución del pH (acidosis), lo que inhibe aún más la síntesis de ATP celular^{5, 7}. La consecuencia crítica es la inactivación de la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa[5]. La pérdida de este transporte activo permite la entrada masiva de sodio a la célula y la salida de potasio, induciendo despolarizaciones anóxicas y edema citotóxico por arrastre osmótico de agua^{5,7}.
- **Excitotoxicidad mediada por Glutamato:** La despolarización de la membrana activa los

canales de calcio dependientes de voltaje y promueve la liberación exocítica de glutamato desde las terminales presinápticas[5]. El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio, activa receptores ionotrópicos como NMDA, AMPA y Kainato (KA), así como receptores metabotrópicos⁷. La activación del receptor NMDA es especialmente nociva, ya que posee una alta permeabilidad al calcio⁷. En condiciones de isquemia, se pierde el bloqueo fisiológico del magnesio sobre el canal NMDA, permitiendo una entrada masiva de calcio al citoplasma⁷. Los astrocitos, al fallar sus mecanismos de recaptación dependientes de energía, contribuyen a la persistencia del glutamato en el espacio sináptico, perpetuando el daño⁷.

- **Sobrecarga de Calcio y Activación Enzimática:** El incremento de calcio citosólico proviene tanto del espacio extracelular como de la liberación de depósitos internos en el retículo endoplasmático y la mitocondria^{5,7}. Este exceso de calcio activa enzimas líticas que degradan la estructura celular⁷.
- **Fosfolipasas:** Hidrolizan fosfolípidos de membrana y liberan ácido araquidónico⁵.
- **Proteasas (como la Calpaína):** Fragmentan proteínas del citoesqueleto y enzimas de la membrana⁵.
- **Nucleasas:** Provocan la degradación del ADN⁵.
- Además, el calcio activa la óxido nítrico sintasa (NOS), produciendo óxido nítrico (NO) que, al reaccionar con el superóxido, genera peroxinitrito, una especie reactiva de alta toxicidad que induce peroxidación lipídica (LP) en las membranas mitocondriales y del retículo endoplasmático⁷.
- **Inflamación y Ruptura de la BHE:** La muerte celular y la liberación de detritus, ATP y radicales libres activan a la microglía y los astrocitos⁵. Estas células liberan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-1 β e IL-6)⁵. Esta respuesta inflamatoria aumenta la permeabilidad de la BHE, facilitando la infiltración leucocitaria y la formación de

edema vasogénico, lo que exacerba el daño tisular^{5, 7}.

- **Mecanismos de Muerte Celular: Necrosis y Apoptosis:** La muerte celular por isquemia combina necrosis y apoptosis. La necrosis predomina en el núcleo del infarto debido al déficit energético severo y la lisis osmótica⁵. En contraste, en la zona de penumbra se preserva suficiente ATP para iniciar la apoptosis, un proceso activo que involucra la liberación de citocromo c mitocondrial, la formación del apoptosoma con Apaf-1 y la activación de la caspasa-3, culminando en el clivaje proteico y la fragmentación nuclear⁵.

DISCUSIÓN

En concordancia con el objetivo de la investigación se analizan los mecanismos moleculares de la cascada y penumbra isquémica como una ventana de oportunidad biológica individualizada para el abordaje clínico precoz.

La comprensión de la cascada isquémica ha evolucionado desde una visión puramente vascular hacia una interpretación molecular dinámica, donde la penumbra isquémica representa el núcleo de las decisiones terapéuticas. Se ha observado que la viabilidad de este tejido no depende únicamente del flujo sanguíneo residual, sino de una secuencia de susceptibilidad donde el daño tisular progresa de manera heterogénea. En este contexto, la identificación de la penumbra mediante técnicas de imagen avanzadas permite diferenciar el tejido irreversible dañado del tejido en riesgo, lo que subraya que la ventana terapéutica es un concepto biológico individualizado y no solo un límite temporal estricto⁸.

El papel del oxígeno en esta fase crítica es dual y determinante para la supervivencia neuronal. Mientras que la hipoxia inicial detiene la fosforilación oxidativa, la restauración del suministro de oxígeno durante la reperusión puede en forma paradójica, exacerbar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y contribuir al daño por reperusión. Una investigación realizada por Zhang, Li y Chen, destaca que la modulación precisa de la oxigenación y el metabolismo mitocondrial son pilares para

estabilizar la penumbra, evitando que la disfunción energética inicial se convierta en una falla estructural definitiva⁹.

Un aspecto emergente en la discusión metabólica es el rol de sustancias antes consideradas simples productos de desecho, como el lactato. Se ha identificado que modificaciones epigenéticas, específicamente la lactilación (acetilación) de proteínas es una modificación postraducciona (PTM) reversible y dinámica que añade un grupo acetilo (CH₃CO₂) a los residuos de aminoácidos, principalmente en la lisina (ε-N-acetilación) o en el extremo N-terminal. Esta modificación regula funciones celulares clave como la transcripción génica, el metabolismo y la estabilidad estructural, siendo catalizada por acetiltransferasas (HATs) y revertida por desacetilasas (HDACs), fenómeno que desempeña un papel protector contra la lesión cerebral isquémica. Este proceso regula transcripcionalmente la apoptosis neuronal, sugiriendo que el cerebro posee mecanismos intrínsecos de resiliencia que intentan frenar la muerte celular programada incluso en condiciones de estrés extremo. Esta regulación epigenética abre nuevas vías para entender por qué ciertas áreas de la penumbra resisten más tiempo que otras a la progresión del infarto¹⁰.

No obstante, la neurona no actúa de forma aislada; la unidad neurovascular y, específicamente, la neuroglía, son determinantes en la progresión de la cascada. Los astrocitos y la microglía no solo responden a la muerte neuronal, sino que modulan activamente el entorno extracelular mediante la regulación de los niveles de glutamato y la liberación de factores neurotróficos. La falla de la glía en mantener la homeostasis iónica y neurotransmisora acelera la excitotoxicidad, transformando una lesión focal en un proceso inflamatorio sistémico dentro del parénquima cerebral¹¹.

La integración de estos factores revela que la cascada isquémica es un proceso de múltiples niveles donde la inflamación, la excitotoxicidad y la regulación epigenética convergen. La transición de la penumbra hacia el infarto (core) está mediada por la incapacidad de estos mecanismos protectores, como la lactilación proteica o la respuesta glial compensatoria, para contener el daño mediado por el calcio y los radicales libres. Esto sugiere que las

terapias futuras no deben enfocarse únicamente en la recanalización del vaso, sino en la neuroprotección combinada que abarque tanto el soporte metabólico como la modulación de la respuesta inflamatoria^{10, 11}.

Finalmente, la comparación de las evidencias actuales refuerza la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el estudio de la isquemia cerebral. La secuencia de eventos que inicia con el fallo de la bomba sodio-potasio y culmina en la lisis celular o la apoptosis está influenciada por factores genéticos y microambientales que apenas comenzamos a comprender. La relevancia clínica de estos hallazgos reside en que cada molécula mencionada, desde el glutamato hasta el lactato, representa una diana potencial para extender la viabilidad del tejido cerebral y mejorar el pronóstico funcional de los pacientes con ECV^{8, 9}.

CONCLUSIONES

A medio siglo de la conceptualización inicial de la fisiopatología del ECV isquémico, la evolución del conocimiento ha consolidado a la penumbra isquémica y la cascada metabólica como los pilares fundamentales para el abordaje clínico moderno, reafirmando que la viabilidad neuronal depende de una ventana de oportunidad biológica y no solo cronológica¹². Esta trayectoria histórica, que comenzó con la identificación del umbral crítico del flujo sanguíneo, hoy se integra con mecanismos moleculares complejos como la excitotoxicidad por glutamato, el papel dual de la neuroglía en la inflamación y procesos epigenéticos emergentes como la lactilación de proteínas^{8,10,11}. En última instancia, la transición del daño reversible al infarto irreversible está gobernada por la capacidad del tejido para gestionar el estrés oxidativo y el equilibrio iónico, lo que subraya que la neuroprotección futura debe basarse en la modulación precisa de estas vías para preservar la integridad de la unidad neurovascular^{9,12}.

REFERENCIAS

1. Sociedad Venezolana de Neurología (SVN). Guías de manejo del ACV isquémico 2025 [Internet]. Caracas: SVN; 2025 [citado 6 mar 2026]. Disponible en: <https://static1.squarespace.com/static/6560b4d00a3cbd1f9af742d3/t/67e0363824a456260f9e4fc6/1742747229597/Gu%C3%ADas+ACV+2025-DEF.pdf>
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2025 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2025 [citado 6 mar 2026];56(1). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.00000000000005132026>;56(1). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.00000000000005133>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Accidente cerebrovascular (ACV) [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 6 mar 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/stroke>
4. World Stroke Organization (WSO). Global Stroke Fact Sheet 2024. *Int J Stroke* [Internet]. 2024 [citado 10 mar 2026];19(1). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11786524/>
5. Pérez-García A, Martínez-López R. Bases moleculares de la cascada isquémica [Internet]. En: Congreso de Bioquímica Clínica 2023. La Habana: Bioquímica; 2023 [citado 10 mar 2026]. Disponible en: <https://eventosbioquimica.sld.cu/index.php/bioquimica/2023/paper/view/24/0>
6. Díaz-Carrillo MA, Carrillo-Esper R. Flujo sanguíneo cerebral. *Rev Mex Anestesiología* [Internet]. 2015 [citado 3 abr 2026];38(Supl 3):S419-S420. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas153c.pdf>
7. Rodríguez-López J, Sánchez-Gómez M. Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2020 [citado 13 mar 2026];29(2):68-77. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7605023>
8. González-Morgado P, Silva-Rojas A. Secuencia de susceptibilidad en penumbra isquémica: relevancia clínica y diagnóstica. *Rev Argent Radiol* [Internet]. 2023 [citado 13 mar 2026];87(3):90-95. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S18529922023000300095&script=sci_arttext
9. Zhang Y, Li X, Chen W. Role of oxygen metabolism and mitochondrial stabilization in acute ischemic

stroke. J Cereb Blood Flow Metab [Internet]. 2024 [citado 13 mar 2026];44(9):1420-1435. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39226161/>

10. Wang L, Zhou J, Tan Y, et al. MeCP2 Lactylation Protects against Ischemic Brain Injury by Transcriptionally Regulating Neuronal Apoptosis. Nat Commun [Internet]. 2025 [citado 18 mar 2026];16:442. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12140320/>

11. Duque-Giraldo AM. Papel de la neuroglía en la modulación del entorno extracelular post-isquemia [Tesis de Maestría]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2024 [citado 18 mar 2026]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/items/625407b3-8a4f-4d61-915b-15538324e2c7>

12. Zivin JA. Fifty Years of Deciphering Stroke Pathophysiology. Stroke [Internet]. 2025 [citado 19 mar 2026];51(11):3174-3176. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39226161/>