

MEDICINA AL DIA

REVISION DE EXPERIENCIA CLINICA CON EL USO DE CALCIOANTAGONISTAS EN ACCIDENTES CEREBROVASCULARES AGUDOS. REPORTE PRELIMINAR

Dr. Mariano Defilló Ricart

F. A. C. P., F. A. C. C., F. C. C. P., F. A. A. P., F. I. C. A.

Decano Facultad Ciencias de la Salud y Profesor Distinguido

Escuela de Medicina, Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña

Jefe del Departamento de Cardiología, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

Santo Domingo, Republica Dominicana

El accidente cerebrovascular agudo es definido como el déficit neurológico de inicio brusco, que alcanza un pico de severidad en minutos u horas, usualmente seguido por una recuperación parcial.¹

Se conocen 6 tipos de accidentes cerebrovasculares:

- 1) Aterotrombóticos
- 2) Episodios isquémicos transitorios
- 3) Hemorragia cerebral
- 4) Lacunares
- 5) Infartos de áreas limítrofes
- 6) Progesivos²

La mayoría pertenecen al tipo aterotrombóticos.²

Los aterotrombóticos son causados por trombosis o embolia de las arterias cerebrales.²

Las embolias pueden originarse de placas ateromatosas ulceradas, o en grandes arterias del corazón.² Una menor proporción de ellas son debidas a una caída de la tensión arterial, por ortostatismo o exagerado regimen hipotensor, la que genera una reducción crítica de la perfusión cerebral, en un área nutrida por una arteria

terminal estenosada por un ateroma.²

Los episodios isquémicos transitorios son predominantemente causados por embolias cerebrales pequeñas, que lisan espontaneamente antes de que el tejido isquémico se torne irreversible.² En raras ocasiones pueden ser debidos a causas hemodinámicas como disminución de la perfusión cerebral transitoria y en contadas ocasiones a un hematoma intracerebral pequeño que fue rápidamente disuelto.² Los síntomas desaparecen por completo en 24 horas.²

La hemorragia cerebral constiuye un pequeño número de los accidentes cerebrovasculares y está íntimamente relacionada a la hipertensión arterial.² Puede ocurrir en cualquier área del cerebro, cerebelo o tallo cerebral, pero la mayoría se localiza profundamente dentro de los hemisferios.² Pueden ser o no causada por una ruptura de un microaneurisma de Charcot-Bouchard, los que son muy pequeños, miden de 1 a 2 cm de diámetro, son predominantemente vistos en hipertensos y no deben confundirse con aneurismas saculares, los que son mas grandes y causan hemorragia subaracnoidea.^{3,4}

La extensión de ella varía desde pequeñas hasta masivas.² El uso de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) ha permitido el diagnóstico de muchas de estas lesiones hemorrágicas, s o b r e t o d o de las pequeñas.⁵

Los ACV lacunares son lesiones pequeñas que usualmente ocurren en tejidos profundos de los hemisferios,⁶ como pequeñas hemorragias o infartos y a veces se relacionan con los microaneurismas de Charcot-Bouchard. Tienden a producir síntomas focales.²

Los infartos de áreas limítrofes, son lesiones isquémicas cerebrales que ocurren en el territorio de las tres principales arterias cerebrales: anterior, media y posterior.² Suelen surgir si la tensión arterial sistémica cae drásticamente por cualquier causa.²

Los accidentes cerebrovasculares progresivos son aquellos en los que el déficit neurológico progresa en horas o días.² Se les atribuye como causa clásica a la progresión de un proceso trombótico en una arteria cerebral.² Puede también tener otras etiologías tales como embolias repetitivas o trombolisis con reperfusión de los vasos ocluidos, resultando en edema cerebral progresivo o un infarto hemorrágico.²

Como hemos visto, la enfermedad cerebrovascular isquémica la gran mayoría de las veces obedece a una súbita oclusión tromboembólica de una arteria cerebral y en raras ocasiones, un mecanismo hemodinámico es el responsable de los síntomas.²

La región isquémica cerebral recibe un flujo sanguíneo muy pobre, a pesar de que puede recibir mas aporte sanguíneo por circulación colateral de las arterias vecinas.

El flujo cerebral normalmente varía entre 40 y 60 ml (100 G de tejido) $^{-1}$ min $^{-1}$ y bajo estas circunstancias el ATP (adenosin-trifosfato) y CP (cretin-fosfato) son mantenidos a niveles por debajo de 3 y alrededor de 4.5 μ Mol (G tejido húmedo) $^{-1}$ respectivamente.⁷⁻⁸ Cuando el flujo sanguíneo es pobre el tejido cerebral no puede funcionar.²

En caso de una oclusión arterial tromboembólica, el flujo sanguíneo del área isquémica, puede ser parcial o completamente restaurado debido a procesos trombolíticos endógenos.⁹⁻¹¹ Así pues, es evidente que la magnitud y la duración de los síntomas varían considerablemente de un paciente a otro, dependiendo de la severidad y duración de la

isquemia.² Si la isquémia es de corta duración, será un episodio de isquémia cerebral transitoria, mientras que una marcada isquémia de mas larga duración, resultará en severo daño cerebral irreversible con muerte celular y síntomas permanentes.²

En cada episodio focal cerebrovascular isquémico, parece existir una fase inicial durante la cual el tejido cerebral, aunque no funcione adecuadamente, aún retiene el potencial para recuperar.² La duración de esta fase y lo variable que es para cada paciente, son elementos determinantes en términos del enfoque terapéutico.² Terapia que puede prevenir mas daño en la fase inicial puede no tener ningún efecto cuando el tejido cerebral está necrótico.²

Basado en animales de experimentación, la duración de esta fase temprana parece ser de varias horas.¹²

Si el flujo cerebral no cae por debajo de 20 ml (100 G tejido) $^{-1}$ min $^{-1}$, nivel que es considerado como umbral isquémico,¹³ el contenido tisular de ATP y CP se mantiene razonablemente bien, ya que la glucólisis es la vía metabólica energética principal. sin embargo, ya en este momento el lactato tisular empieza a aumentar, hay una pequeña pérdida de iones de potasio dentro del espacio extracelular y agentes vasoconstrictores incluyendo serotonina, histamina, noradrenalina y acido araquidónico, se acumulan y promueven una vasoconstricción secundaria.¹ La actividad eléctrica está presente, pero deprimida y el tejido se torna acidótico.¹⁴ La acidosis es particularmente pronunciada en las células gliales.¹⁵

Recientemente, en pacientes con un accidente cerebrovascular agudo, se ha demostrado en el área isquémica, un metabolismo de oxígeno preservado en grados variables, durando horas y hasta algunos días, siendo logrado por un aumento en la extracción de oxígeno de la sangre suplida por circulación colateral a esa área isquémica.¹⁶⁻¹⁷ Mas tarde, el metabolismo de oxígeno es reducido en proporción a la reducción del flujo sanguíneo.²

El metabolismo de oxígeno parcialmente preservado, del área isquémica durante la fase temprana del accidente cerebrovascular, sugiere que, en este período las células cerebrales aún tienen el potencial de recuperarse.² Por tanto intervenciones terapéuticas beneficiosas son posibles en este momento.²

El daño tisular por la isquémia, conlleva a la

formación de una cantidad aumentada de partículas osmóticamente activas, las que a su vez propician el desarrollo de edema cerebral, debido a un "arrastre de solventes" de agua, de los vasos hacia dentro del tejido cerebral.^{18,19} Si la isquemia es severa y persiste por un período mayor, mas daño aún ocurre en la pared vascular, y la barrera hematoencefálica no es capaz de prevenir el paso de proteínas plasmáticas para que difundan dentro del tejido cerebral.² Esto, per se, conlleva a mas "arrastre de solventes" de agua de los vasos al tejido y se agrava el edema cerebral.²⁰

A pesar del daño celular irreversible en esta área, existe una zona circundante en la cual el flujo sanguíneo está menos reducido y las neuronas sobreviven por un período mas largo, denominado penumbra o de isquemia crónica amenazante.²¹⁻²²

Aún existen controversias en relación a cuan extensa es y a cuanto tiempo persiste.²³

Sabemos que en humanos, esta área puede persistir en ocasiones, por un período de tiempo mayor que la fase temprana del A. C. V.²⁴ Esto por supuesto, reviste gran importancia desde el punto de vista terapéutico.²

Vale destacar que en esta zona de penumbra o isquemia crónica amenazante, esta presión sanguínea local, está a nivel o por debajo del límite inferior de la autoregulación normal.²⁵⁻²⁶

Consecuentemente, el flujo sanguíneo puede estar ya reducido en el estado de reposo y disminuye aún mas, con reducciones ligeras de la tensión arterial.² Puede incluso existir además un "síndrome de robo", disminuyendo en área isquémica y simultaneamente un aumento del flujo normal a otras partes del cerebro.²⁴

Si ocurre una mayor reducción del flujo sanguíneo, cerca de 10 ml (100 G de tejido)-^L min^{-L}, se producen dramáticos cambios en la bioquímica cerebral.¹ Las grandes reservas energéticas, ATP y CP, son rápidamente depletadas, el regreso de potasio intracelular se exagera, la concentración tisular de inones H aumenta, la síntesis de neurotransmisores cesa, el tejido se edematiza, las neuronas se tornan permanentemente despolarizadas y las células acumulan calcio.¹⁸

El aumento de calcio intracelular, inicia una cascada de eventos, propiciando lipólisis, la que resulta en la producción de ácidos grasos libres y ácido araquidónico; proteólisis, resultando en disfunción de las membranas receptoras al igual

que una incontrolable ganancia de calcio.¹⁸ Muerte de células cerebrales y necrosis, es el inevitable desenlace.²⁷ Esta situación es análoga a aquella que ocurre en otros tejidos, incluyendo el corazón, de igual manera la zona adyacente o circundante al área isquémica está usualmente subperfundida y es desde el punto de vista fisiológico y metabólico lábil, pero aún no está irreversiblemente dañada y por tanto es potencialmente recuperable.¹

El manejo moderno del ACV, ha incluido varios intentos, estudios o ensayos, para salvar el tejido isquémico viable, en o alrededor de la lesión vascular cerebral, el cual puede ser hemorrágico o solamente isquémico.² La terapia cual sea debe ser precoz.² Ensayos controlados sin embargo, han sido sistemáticamente negativos. Ningún efecto beneficioso se ha demostrado con el uso de hemodilución,²⁸⁻²⁹ esteroides^{30,31} o vasodilatadores o vasoconstrictores.^{32,33} Un calcio antagonista, nimodipina, ha demostrado en un estudio controlado, mejorar el desenlace del ACV, de alguna manera.³⁴ De todas formas, una terapia realmente efectiva que marcadamente mejore el curso clínico de los ACV, aún no nos es conocida.²

Si nos basamos en todo lo antes expuesto y recalamos que un fallo en obtener la homeostasis del calcio ha sido establecido como causa de muerte de células cerebrales y necrosis, además, que la aparición de un vasoespasmo post-isquemia, ha sido identificado como el principal determinante del tamaño del infarto y que existen calcioantagonistas que atraviesan la barrera hematoencefálica, es plausible y hasta lógico, pensar que estos sean útiles en el manejo del ACV.¹ Estos calcioantagonistas, tienen cierta selectividad para vasos cerebrales y tejido encefálico: nimodipina y nicardipina.^{35,36}

Estos medicamentos serían útiles por dos razones: Primero, para atenuar o abolir el vasoespasmo post-isquémico, para restaurar la disponibilidad de substratos y al mismo tiempo facilitar la limpieza de metabolitos tóxicos y agentes vasoconstrictores localmente liberados, y en segundo lugar al modular el exceso de calcio que entraría al interior de la célula via los canales de calcio, ellos: atenuarían la acumulación de calcio, facilitarían la recuperación metabólica y prevendrían la liberación de agentes locales espasmogénicos que causan el espasmo post-isquémico.¹

Nimodipina tiene un alto grado de selectividad

para vasos cerebrales y por tanto puede abolir el vasoespasmo cerebral, sin temor a disminuir la presión de perfusión sistémica, por debajo del nivel crítico necesario para una adecuada perfusión del tejido no isquémico.

Sin embargo, en estudios experimentales, los calcioantagonistas han mostrado alterar la autoregulación cerebral,² no obstante estos mismos estudios, han demostrado desde el punto de vista metabólico, lo que podría ser considerado como un mecanismo protector: recuperación acelerada de fosfatos ricos en energía y disminución de la acumulación de lactato post-isquemia, todo resultado de una reducción de la hipoperfusión secundaria del área isquémica por el vasoespasmo presumiblemente por abolición de la actividad vasoconstrictora de histamina, serotonina, noradrenalina y ácido araquidónico, todos localmente liberados.¹

Protección de este tipo, experimentalmente, ha resultado en reducida mortalidad, disminución del déficit neurológico y mejoría del estado metabólico, independientemente de cualquier cambio de la tensión arterial.¹

El efecto protector de los calcioantagonistas envuelve un componente vascular y otro metabólico.¹ Presumiblemente el componente metabólico gira alrededor de protección a las mitocondrias, el cual es, casi con certeza secundario a la disminución de la sobrecarga de calcio.¹

Analizaremos ahora la experiencia clínica.

Nimodipina, fue usada por primera vez por Gelmers en 1984; 31 de 60 pacientes con un A. C. V. agudo, recibieron 120 mg diarios por 4 semanas añadido a la perfusión standard.³⁷ Al cabo de 4 semanas de tratamiento, la mejoría del déficit neurológico fue estadísticamente mayor en el grupo tratado con nimodipina.³⁷

El segundo estudio con nimodipina, fue un multicéntrico que comprendió 164 pacientes. Otra vez, la recuperación del déficit neurológico fue mejor. Aún más llamativo, fue la disminución en la mortalidad del grupo tratado con nimodipina versus el grupo placebo, 7% versus 20%.³⁸

El tercer estudio con nimodipina, comprendió 186 pacientes y el tratamiento fue instaurado, dentro de las primeras 24 horas, del inicio de los síntomas del ACV isquémico agudo.³⁹ En un período de 6 meses, mejor resultado se obtuvo en el grupo tratado con nimodipina, pero el efecto beneficioso pareció estar confinado a los

hombres.³⁹

Un estudio piloto, el cual englobó 4 instituciones en Estados Unidos y comprendió 43 pacientes tratados con nicardipina E. V. 3 a 7 mg/K/hora, por 3 días, desde las primeras 12 horas de un infarto cerebral hemisférico. Solo 3 tenían por tomografía axial computarizada evidencias de un infarto cerebral. Solo 20 pacientes completaron 3 meses de evolución, 17 mejoraron y ninguno empeoró, 16 retornaron a su casa y 8 tenían una incapacidad mínima o ninguna.⁴⁰

Otro aspecto a analizar es la hemorragia subaracnoidea por ruptura de un aneurisma cerebral. Representa el 8% de los ACV.⁴¹

La hemorragia intracerebral, se comporta como una masa ocupadora de espacio con todas sus consecuencias: hipertensión endocraneal y herniación.² Así también el tejido comprimido por el hematoma intracraneal sufre; el flujo sanguíneo y el metabolismo se trastornan y acidosis, parálisis vasomotora y gotas de sangre a través de la barrera hematoencefálica prevalecen, resultando en formación de edema, agravamiento de la presión intracerebral y el riesgo de herniación.²

Las causas fundamentales de muerte o incapacidad son:

- 1) Efecto neurológico o clínico de la hemorragia inicial
- 2) Hemorragia recurrente
- 3) Vasoespasmo con infarto cerebral secundario.⁴²

El vasoespasmo cerebral puede resultar en infarto cerebral y es ahora la primera causa de muerte e incapacidad en aquellos pacientes manejados en centros neuroquirúrgicos importantes.⁴²

El vasoespasmo es un proceso localizado o difuso que causa restricción de la luz arterial.^{43,44}

Usualmente se desarrolla y alcanza su máxima expresión durante la primera semana después de la hemorragia subaracnoidea aneurismática y puede persistir hasta 3 semanas.⁴² Mas comumente causa estrechez de la carótida interna en su porción distal o cerebral anterior proximal o media.⁴² La estrechez está usualmente localizada en las arterias adyacentes al aneurisma roto pero puede estar confinada a vasos lejanos.⁴² Puede ser diagnosticado radiográficamente en cerca del 70%.⁴² Hipoperfusión demostrada por Doppler transcraneal y estudios regionales de flujo sanguíneo cerebral.⁴² Si el flujo cerebral está

suficientemente disminuido, el infarto cerebral puede ocurrir.⁴²

Manifestaciones clínicas de vasoespasmo aparecen en cerca del 33% de pacientes con hemorragia reciente subaracnoidea post-ruptura de aneurisma.⁴⁴ Síntomas usualmente aparecen durante los primeros 7 a 10 días con un aumento de la cefalea, disminución del estado de alerta y luego el desarrollo de déficits neurológicos focales.⁴² Síntomas focales, usualmente reflejan isquemia, en la distribución, ya sea de la cerebral anterior o media.⁴² El proceso isquémico puede progresar a un desenlace fatal.⁴² Secuelas permanentes son hemiparesia, afasia y trastornos de conducta, todos reflejan el infarto cerebral.⁴²

La etiología de este vasoespasmo aún no ha sido establecida.⁴⁴ Este vasoespasmo es rara vez visto en pacientes con hemorragia intracraneal que no sea por ruptura de aneurisma.⁴² El vasoespasmo es más que una contracción espástica sostenida del músculo arteriolar liso; las arterias de aquellos pacientes muriendo con el vasoespasmo, muestran cambios proliferativos en la pared arterial.⁴² No todos los pacientes con una hemorragia reciente subaracnoidea por ruptura de aneurisma desarrollan vasoespasmo, es más plausible que ocurra en pacientes críticamente enfermos que en uno con una hemorragia pequeña.⁴²

Una colección de sangre subaracnoidea, espesa y localizada, está también fuertemente correlacionada con el desarrollo del vasoespasmo.⁴⁵

El retardo desde el ataque apopléjico hasta la aparición del vasoespasmo al igual que su curso prolongado y espontánea resolución, permanecen en el misterio.⁴²

Algún factor o combinación de ellos, que normalmente se encuentran en la sangre y liberados por la hemorragia en el espacio subaracnoideo, deberían ser responsable del proceso arterial.⁴⁴ Varias sustancias inductoras de vasoconstricción, tales como catecolaminas, serotonina y otras como prostaglandinas, podrían actuar al aumentar el flujo transmembrana o por liberación de calcio de sitios intracelulares de reserva en el músculo arteriolar liso.⁴⁶ Sin embargo, numerosos estudios experimentales y clínicos, han fútilmente tratado de probar, un número de factores etiológicos potenciales, que podrían inducir vasoespasmo.⁴⁷ Además, hasta el momento ningún medicamento o agente ha demostrado ser eficaz para prevenir o revertir el

vasoespasmo cerebral.⁴²

Sin embargo, como sabemos que el aumento del calcio intracelular estimula las proteínas contráctiles y aumenta el tono arterial, produciendo una contracción sostenida del músculo arteriolar liso, proceso que tiene muchas similitudes con lo que vemos en el vasoespasmo cerebral; prevenir la entrada de calcio al interior de la célula puede mejorar o impedir la contracción sostenida del músculo arteriolar liso.^{42,48-52}

Por tanto, un calcioantagonista dilataría las grandes arterias y la microcirculación.⁴² Además los calcioantagonistas pueden ser efectivos en revertir o mejorar los efectos agudo de la isquemia;⁵³⁻⁵⁶ también pueden inhibir la agregación plaquetaria y de esta manera disminuir el riesgo de isquemia cerebral.^{51,57-58}

Por tanto los calcioantagonistas pueden prevenir los efectos isquémicos del vasoespasmo cerebral.⁴² Es necesario para esto que crucen la barrera hematoencefálica, tengan efectos selectivos sobre vasos cerebrales y tejido cerebral, tengan efecto mínimo o ninguno sobre el aparato cardiovascular, sean fáciles de administrar a enfermos críticos, tengan un inicio de acción rápido así como un rápido cese al discontinuarlos, tengan máxima seguridad y no sean tóxicos.⁴²

En el momento actual dos dihidropiridinas satisfacen plenamente estos criterios: nimodipina y nicardipina.⁴²

Varios estudios controlados con nimodipina, han sido realizados en pacientes con hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma y los resultados han sido variables.⁴²

Auver⁵⁹ trató 65 pacientes dentro de las primeras 72 horas después del ACV, con una combinación de cirugía temprana y nimodipina. Usó nimodipina en solución para bañar las arterias durante el intraoperativo, seguido de dosis E V y luego orales. Lesiones isquémicas cerebrales ocurrieron en 8 casos. Otros han reportado experiencias similares usando regímenes comparables.⁶⁰⁻⁶²

Kazner y col.⁶³ trataron 171 pacientes con nimodipina, encontrando una incidencia de resangramiento de 4.9% y una mortalidad de 12.9%. En un subgrupo de 104 casos, se demostró que 71% tuvieron una evolución buena, 23% estaban incapacitados y 6% muertos.⁶³ Koos y col.⁶⁴ en un estudio multicéntrico europeo que comprendió 105 casos con vasoespasmo sintomático y el uso de nimodipina E V, los resultados fueron: favorables 65%, incapacidad

22% y mortalidad 11%. En otros estudios, hubo resultados contradictorios en relación al vasoespasmo.⁶⁵⁻⁶⁷

Kazner y col.⁶³ trataron 171 pacientes con nimodipina, encontrando una incidencia de resangramiento de 4.9% y una mortalidad de 12.9%. En un subgrupo de 104 casos se demostró que 71% tuvieron una evolución buena, 23% estaban incapacitados y 6% muertos.⁶³ Koos y col.⁶⁴, en un estudio multicéntrico europeo que comprendió 105 casos con vasoespasmo sintomático y el uso de nimodipina E. V los resultados fueron: Favorables 65%, incapacidad 22% y mortalidad 11%. En otros estudios hubo resultados contradictorios en relación al vasoespasmo.⁶⁵⁻⁶⁷

Allen y col.⁶⁸ reportaron los resultados de un estudio randomizado que comprendió 116 pacientes, de los cuales 60 recibieron nimodipina oral y 56 placebo. La dosis oral de nimodipina se administró cada 4 horas, durante 21 días. Las evidencias arteriográficas de vasoespasmo fueron similares: 16 placebo y 13 nimodipina, sin embargo déficits neurológicos isquémicos severos o muerte, fueron diferentes en los dos grupos: 8 placebo y solo 1 nimodipina.

En un segundo estudio, Allen y col.⁶⁹ trataron 214 casos con nimodipina oral, a dosis de 30, 60 y 90 mg cada 4 horas. Los resultados en 170 de los casos fueron utilizados para un análisis de eficacia. Vasoespasmo ocurrió en 7 de 55 tomando 30 mg, en 3 de 56 tomando 60 mg y en 3 de 59 tomando 90 mg. Solo 4 tuvieron un vasoespasmo severo y estaban recibiendo las dosis mayores. Estudios controlados menores han arrojado resultados inconclusos.⁷⁰⁻⁷¹

Un estudio multicéntrico randomizado canadiense,⁷² en pacientes severamente enfermos, probó la eficacia de la nimodipina para prevenir la isquemia cerebral luego de hemorragia subaracnoidea por ruptura de un aneurisma. De los pacientes 72 recibieron nimodipina y 86 placebo.

La nicardipina también ha sido utilizada en la terapia de la hemorragia subaracnoidea post-ruptura de aneurisma.⁴²

Un primer estudio, realizado en Japón arrojó resultados inconclusos, probablemente por el número pequeño de pacientes y una dosis muy baja del medicamento.⁷³

Otro estudio muy importante fue realizado por investigadores de las universidades de Iowa y New York usando nicardipina en 7 dosis diferentes,

todas por vía E.V.⁷⁴ Se estudiaron 67 pacientes y la nicardipina E.V. por infusión continua, se usó hasta por 14 días. La escala de Glasgow fue usada para evaluar los resultados. Un resultado favorable ocurrió en 76% del grupo de la escala 1 a 6 y 70% en el grupo 7. Vasoespasmo demostrado por angiografía 7 a 10 días después de la hemorragia subaracnoidea se notó en el 68% de los grupos tratados en los grupos 1 a 6 y solo 24% en el de la dosis máxima grupo 7.

Este vasoespasmo fue sintomático en 26%, grupo de dosis 1 a 6 y únicamente 6% en el nivel 7. Estos resultados parecen ser prometedores.⁷⁴

En conclusión, los calcioantagonistas tienen un efecto en la enfermedad cerebrovascular que necesita ser dilucidado.⁴²

La nimodipina y la nicardipina aparentan ser particularmente útiles en el manejo de pacientes con una hemorragia reciente subaracnoidea por ruptura de aneurisma para prevenir las complicaciones isquémicas cerebrales.⁴²

REFERENCIAS

1. Nyler W G. Calcium Antagonists. Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Toronto and Tokyo, 1988
2. Strandgaard S, Paulson O B. Pathophysiology of stroke. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Supp): 538
3. Charcot J M, Bouchard C H. Nouvelles recherches sur la pathologie de l'hémorragie cérébrale. *Arch Phys (Norm Pathol)* 1986; 1: 110-27, 643-65
4. Russell R W. Pathological changes in small cerebral arteries causing occlusion and haemorrhage. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: S691
5. Rowe C C, Donnan G A, Bladin P F. Intracerebral haemorrhage: incidence and uses of computed tomography. *Br Med J* 1988; 297: 1177
6. Fisher C M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol(Berl)* 1969; 12: 1-15
7. Levy D E, Duffy I E. Effect of ischemia on energy metabolism in the gerbil cerebral cortex. *Journal of Neurochemistry* 1975; 24: 1287
8. Rehncrona S, Rosen I, Siesjo B K. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: Biochemistry and neurophysiology. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1981; 1: 297
9. Dalal P M, Shah P M, Aiyar R R. Arteriographic study of cerebral embolism. *Lancet* 1965; 2: 358
10. Olsen T S, Larsen B, Bech Skriver E, Herning M,

- Enevoldsen E, Lassen N A. Focal cerebral hyperemia in acute stroke. Incidence, pathophysiology and clinical significance. *Stroke* 1981; 12: 598
- 11.- Vostrup S, Paulson O B, Lassen N A. Cerebral blood flow in acute chronic ischemic stroke using Xenon-133 inhalation tomography. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 439
- 12.- Sundt T M, Grant W C, Garcia J H. Restoration of middle cerebral artery flow in experimental infarction. *J Neurosurg* 1969; 31: 311
- 13.- Astrup J, Siesto B K, Symon L. Thresholds. The ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 732
- 14.- Kraig R P, Petijo C K, Plum F, Pulsinelli W. Hydrogen ions kill brain at concentrations reached in ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1987; 7: 379
- 15.- Kraig R P, Nicholson C. Profound acidosis in presumed glia during ischemia. *Cerebrovascular diseases, 15th Princeton-Williamsberg Conference*. Raven Press, New York 1987
- 16.- Lenzi G L, Frackowiak R S J, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1982; 2: 321
- 17.- Wise R J S, Bernardi S, Frackowiak R S J, Legg N J, Jones T. Serial observations of the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 1983; 106: 197
- 18.- Hossmann K A, Paschen W, Csiba L. Relationship between calcium accumulation and recovery of cat brain after prolonged cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1983; 3: 346
- 19.- Klatzo I, Suzuki R, Orzi F, Shuier E, Nitsch C. Pathomechanism of ischemic brain edema. In: Go K G, Baethmann A ed. *Recent progress in the study and therapy of brain edema*. Plenum Press, New York 1984
- 20.- Kuroiwa T, Cahn R, Juhler M, Goping G, Campbell G, Klatzo I. Role of extracellular proteins in the dynamics of vasogenic brain edema. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985; 66: 3
- 21.- Branston N M, Symon L, Crockard H A. Recovery of the cortical evoked response following temporary middle cerebral artery occlusion in baboons: relation to local blood flow $P O_2$. *Stroke* 1976; 7: 151
- 22.- Astrup J. Energy-requiring cell function in the ischemic brain: *J Neurosurg* 1982; 56: 482
- 23.- Olsen T S, Larsen B, Herning M, Bech Skriver E, Lassen N A. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* 1983; 14: 332
- 24.- Vorstrup S, Brum B, Lassen N A. Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 1986 17: 1291
- 25.- Shima T, Nishida M, Okada Y, Uozumi T. Cortical artery pressure and anastomotic blood flow during bypass surgery. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1983; 3(Suppl): 620
- 26.- Spetzler R F, Roski R A, Zabramski J. Middle cerebral artery perfusion pressure in cerebrovascular occlusive disease. *Stroke* 1983; 14: 512
- 27.- Siesjo B K. Cell damage in the brain: A speculative hypothesis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1981; 1: 155
- 28.- Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke. I. Results in the total patient population. *Stroke* 1987; 18: 691
- 29.- Italian Acute Stroke Study Group. Haemodilution in acute stroke: Results of the Italian haemodilution trial. *Lancet* 1988; 2: 318-20
- 30.- Kaste M, Fogelholm R, Waltimo O. Combined dexamethasone and low-molecular-weight dextran in acute brain infarction: Double blind study. *Br Med J* 1976; 282: 1409
- 31.- Norris J W, Hachinski V C. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J* 1986; 292: 21
- 32.- Geismar P, Marquardsen J, Sylvest J. Controlled trial of intravenous aminophylline in acute cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 173
- 33.- Bayer A J, Pathy M S J, Newcombe R. Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987; 1: 405
- 34.- Gelmers H J, Gorter K, De Weerd C J, Wiezer H J A. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1988; 318: 203
- 35.- Defilló Ricart M. *Clases de Terapéutica* 1993; Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña, Santo Domingo R.D.
- 36.- Towart R, Schramm M. Recent advances in the pharmacology of the calcium channel. *Trends in Pharmacological Sciences* 1984; 5: 111
- 37.- Gelmers H J. The effect of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica* 1984; 69: 232
- 38.- Gelmers H J, Gorter K, De Weerd C J, Wiezer H J A. Efficacy of treatment with nimodipine (calcium antagonist) in patients with acute ischemic stroke; a placebo-controlled, double blind randomized, multi-centre trial. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1985; 5(Suppl 1): S 337
- 39.- Gelmers H J, Gorter K, De Weerd G J, Wiezer H J A. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1988; 318: 203
- 40.- Rosenbaum D M, Grotta J C, Yatsu F M, Picone C M, Pettigrew L, Greed M D, Bratina P, Zabramski J, Spetzler R, Lopez L, Marler J, Ellis D. Pilot study of nicardipine for acute ischemic stroke. *Angiology* 1990; 41: 1017

- 41.- Kassel N F, Drake C G. Timing of aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1982; 10: 514
- 42.- Adams H P. Calcium antagonists in the management of patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage. A review. *Angiology* 1990; 41: 1010
- 43.- Wilkins R H. Cerebral arterial spasm. Williams & Wilkins, Baltimore, 1980
- 44.- Kassel N F, Sasaki T, Colohan A R T, et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16: 562
- 45.- Adams H P. Early management of the patient with recent aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1068
- 46.- Zabramski J, Spetzler R F, Bonstelle C. Chronic cerebral vasospasm. Effect of calcium antagonists. *Neurosurgery* 1986; 18: 129
- 47.- Wilkins R H. Attempts at prevention or treatment of intracranial arterial spasm. An update. *Neurosurgery* 1986; 18: 808
- 48.- Gelmer H J. The role of calcium and significance of calcium antagonists in some neurological and neurosurgical diseases. *Clin Neurol Neurosurg* 1983;85: 213
- 49.- Weir B. Calcium antagonists, cerebral ischemia and vasoospasm. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 239
- 50.- Allen G S. Role of calcium antagonists in cerebral arterial spasm. *Am J Cardiol* 1985; 55: 149B
- 51.- Sorkin E M, Clissold S P. Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in the treatment of angina pectoris, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1987; 33: 296
- 52.- Przuntek H V, Baumgarten F, Mertens H G. Treatment of vasospasm due to subarachnoid hemorrhage with calcium entry blockers. *Eur Neurol* 1986; 25(Suppl 1): 86
- 53.- Siesjo B K. Calcium and ischemic brain damage. *Eur Neurol* 1986; 25(Suppl 1): 45
- 54.- Greenberg D A. Calcium channels and calcium channel antagonists. *Ann neurol* 1987; 21: 317
- 55.- Grotta J C, Spydell J, Pettigrew C, et al. The effect of nifedipine on neuronal function following ischemia. *Stroke* 1986; 17: 213
- 56.- Grotta J C, Pettigrew L C, Rosenbaum D, et al. Efficacy and mechanism of action of a calcium channel blocker after global cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1988; 19: 447
- 57.- Leblanc R, Feindel W, Yamamoto L, et al. Reversal of acute experimental cerebral vasospasm by calcium antagonism with verapamil. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 42
- 58.- Arbit E, Kaplan R, Gillich A, et al. Can calcium antagonists affect the hemostatic mechanism and promote rebleeding?. An experimental study. *Neurosurgery* 1987; 20: 732
- 59.- Auer L M. Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1984 15: 57
- 60.- Ljunggren B, Brandt L, Saveland H, et al. Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *J Neurosurgery* 1984; 61: 864
- 61.- Saveland H, Ljunggren B, Brandt L, et al. Delayed ischemic deterioration in patients with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *Neurosurgery* 1986; 63: 146
- 62.- Brandt L, Ljunggren B, Saveland H, et al. Use of a calcium antagonist in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 522: 667
- 63.- Kazner E, Sprung C, Adelt D, et al. Clinical experience with nimodipine in the prophylaxis of neurological deficit after subarachnoid hemorrhage. Clinical results of a multicenter study. *Neurochirurgia* 1985; 28: 110
- 64.- Koos W T, Pernecky A, Auer L M, et al. Nimodipine treatment of ischemic neurological deficits due to cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Clinical results of a multicenter study. *Neurochirurgia* 1985; 28: 114
- 65.- Grotenhuis J A, Bettag W. Prevention of symptomatic vasospasm after SAH by constant venous infusion of nimodipine. *Neurol Res* 1986; 8: 243
- 66.- Boker D K, Solymosi L, Wassman H. Immediate post-angiographic intraarterial treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine. *Neurochirurgia* 1985; 28: 118
- 67.- Grotenhuis J A, Bettag W, Fiebach B J O, et al. Intracarotid slow bolus injection of nimodipine during angiography for treatment of cerebral vasospasm after SAH. *J Neurosurg* 1984; 61: 231
- 68.- Allen G S, Ahn H S, Preziosi T J, et al. Cerebral arterial spasm. A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med* 1983; 308: 619
- 69.- Tettenborn D, Porto L, Ryman T, et al. Survey of clinical experience with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 1987; 10: 77
- 70.- Neil-Dwyer G, Mee E, Dorrance D, et al. Early intervention with nimodipine in subarachnoid hemorrhage. *Eur Heart J* 1987; 8(Suppl K): 41
- 71.- Mee E, Dorrance D, Lowe D, et al. Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22: 484
- 72.- Petruk K C, West M, Mohr G, et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double blind placebo controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68: 505
- 73.- Handa J, Matsuda M, Nakasu Y, et al. Early operation of

aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Use of nicardipine, a calcium channel blocker. Arch Jpn Chir 1984; 53: 619

74.- Flam E S, Adams H P Jr, Beck D W, et al. Dose escalation

study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1988; 68: 393