

11232
3
2ej

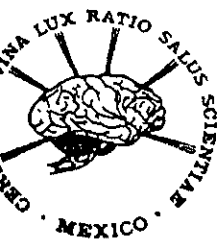


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
"DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"

DAÑO CEREBRAL POR ISQUEMIA Y REPERFUSION PAPEL DE UN BLOQUEADOR DE LAS SELECTINAS (TBC-1269) EN LA ISQUEMIA CEREBRAL, MEDIANTE OCLUSION CAROTIDEA BILATERAL, EN RATAS.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEUROCIROJANO
PRESENTA:
DR. NAHUM PEREZ GOMEZ



280792

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS DE POSGRADO

DAÑO CEREBRAL POR ISQUEMIA Y REPERFUSION
PAPEL DE UN BLOQUEADOR DE LAS SELECTINAS (TBC 1269)
EN LA ISQUEMIA CEREBRAL, MEDIANTE OCLUSION CAROTIDEA
BILATERAL, EN RATAS.

AUTOR:
DR. NAHUM PEREZ GOMEZ.

TUTOR DE TESIS:
DR. LUIS HORACIO TOLEDO PEREYRA.
JEFE DE CIRUGIA Y TRANSPLANTE
MICHIGAN TRANSPLANT INSTITUTE
BORGESS MEDICAL CENTER
KALAMAZOO, MI. U.S.A.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Toledo', with a large, sweeping underline that extends to the left and then curves back under the signature.

FEBRERO DE 1999

DEDICO ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION A:

MIS PADRES, MAXIMO Y CARMEN, POR HABERME APOYADO DURANTE ESTE LARGO CAMINO DE MI ENSEÑANZA, LA TOLERANCIA Y ESPERA DURANTE MI AUSENCIA.

A MIS HERMANOS RUTH, EDITH, URIEL, ELISA, MABEL Y JANETH POR SU CARIÑO Y EL CUIDADO DE MIS PADRES.

A OLGA: MI QUERIDA ESPOSA, QUE ME HA BRINDADO SU AMOR Y SU AYUDA DURANTE TIEMPOS DIFICILES.

A MIS MAESTROS POR COMPARTIR SUS SECRETOS Y SUS ENSEÑANZAS CONMIGO.

A LOS PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA POR PERMITIR APRENDER DE ELLOS.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

A TODO EL PERSONAL DE ENFERMERIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA.

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	
Infarto isquémico cerebral agudo	2
Factores de riesgo	4
Síndromes secundarios a infartos isquémicos	5
Síndromes vasculares específicos	9
Fisiopatología del infarto y la isquemia cerebral	15
ANTECEDENTES	16
Factores de adhesión endotelial en lesiones isquémicas cerebrales	17
Moléculas de adhesión celular	19
IMPLICACIONES CLINICAS.....	26
PROTOCOLO DE INVESTIGACION	27
Hipótesis	
Objetivos	
Material y métodos	
Resultados	28
Discusión	29
Tablas	31
Gráficas	34
REFERENCIAS	36

INTRODUCCION

La selección más semejante para esta terapia podría ser un compuesto citoprotector que pudiera darse con un mínimo de supervisión médica y sin un diagnóstico firmemente establecido, ya que no es posible realizar un estudio tomográfico en la ambulancia y descartar así, daño hemorrágico cerebral, por esta razón la terapia trombolítica podría estar contraindicada. Es por esto que la droga "911", debería ser un agente que pudiera darse a cualquier paciente con un déficit neurológico aún antes de que el diagnóstico se haya confirmado (1).

La velocidad a la que la degeneración isquémica neuronal procede después de la aparición de la falla de perfusión obliga a que la terapia deba de darse inmediatamente después del descubrimiento de la afección neurológica del paciente. Estudios experimentales de modelos de isquemia cerebral en ratas, gatos, y primates, demuestran claramente que la ventana de oportunidades para la reperfusión y protección de tejidos vulnerable no se extiende más allá de 4 a 6 hrs (2-5).

Terapias novedosas que esperan su experimentación en humanos incluyen la inhibición de la calpaina, despolimerización de la actina para modular la entrada del calcio a la neurona, oligonucleótidos que pueden inhibir la expresión de los genes para la "muerte celular" o apoptosis, estrategias trombolíticas únicas y abordajes neuroinmunológicos.

MARCO TEORICO

INFARTO ISQUEMICO CEREBRAL AGUDO

Entre todas las enfermedades neurológicas de la edad adulta, las enfermedades cerebrovasculares ocupan el primer lugar de frecuencia e importancia, y por lo menos el 50% de las enfermedades neurológicas en un hospital general, son de este tipo.

El infarto isquémico agudo es después de la enfermedad cardíaca y el cáncer, la tercera causa más común de muerte en los EEUU., cada año hay aproximadamente 500,000 casos de infarto cerebral, muchos de ellos fatales y otros que dejan severas incapacidades neurológicas en los pacientes.

INTRODUCCION

La selección más semejante para esta terapia podría ser un compuesto citoprotector que pudiera darse con un mínimo de supervisión médica y sin un diagnóstico firmemente establecido. ya que no es posible realizar un estudio tomográfico en la ambulancia y descartar así. daño hemorrágico cerebral, por esta razón la terapia trombolítica podría estar contraindicada. Es por esto que la droga " 911", debería ser un agente que pudiera darse a cualquier paciente con un déficit neurológico aún antes de que el diagnóstico se haya confirmado (1).

La velocidad a la que la degeneración isquémica neuronal procede después de la aparición de la falla de perfusión obliga a que la terapia deba de darse inmediatamente después del descubrimiento de la afección neurológica del paciente. Estudios experimentales de modelos de isquemia cerebral en ratas, gatos, y primates, demuestran claramente que la ventana de oportunidades para la reperfusión y protección de tejidos vulnerable no se extiende más allá de 4 a 6 hrs (2-5).

Terapias novedosas que esperan su experimentación en humanos incluyen la inhibición de la calpaina, despolimerización de la actina para modular la entrada del calcio a la neurona, oligonucleótidos que pueden inhibir la expresión de los genes para la " muerte celular " o apoptosis, estrategias trombolíticas únicas y abordajes neuroinmunológicos.

MARCO TEORICO

INFARTO ISQUEMICO CEREBRAL AGUDO

Entre todas las enfermedades neurológicas de la edad adulta, las enfermedades cerebrovasculares ocupan el primer lugar de frecuencia e importancia, y por lo menos el 50% de las enfermedades neurológicas en un hospital general, son de este tipo.

El infarto isquémico agudo es después de la enfermedad cardíaca y el cáncer, la tercera causa más común de muerte en los EEUU., cada año hay aproximadamente 500,000 casos de infarto cerebral, muchos de ellos fatales y otros que dejan severas incapacidades neurológicas en los pacientes.

El término de enfermedad cerebrovascular designa cualquier anomalía del cerebro resultante de un proceso patológico de los vasos sanguíneos, este proceso patológico incluye: oclusión de la luz de los vasos por un trombo o por un émbolo, ruptura de los vasos, o cualquier lesión que la altera la permeabilidad de su pared, o un incremento de la viscosidad de la sangre. El proceso patológico no debe ser considerado solamente a grandes rasgos (trombosis, embolismo, disección o ruptura de un vaso) sino también considerarlo en términos de alteraciones más básicas o primarias, por ejemplo aterosclerosis, cambios hipertensivos ateroscleróticos, arteritis, dilatación aneurismática y desarrollo de malformaciones. De igual importancia, los cambios secundarios en el parénquima cerebral (6).

Más que cualquier otro órgano, el cerebro depende de un adecuado aporte de sangre oxigenada. La constancia de la circulación cerebral está asegurada por una serie de barorreceptores y reflejos vasomotores bajo el control de los centros localizados en el tallo cerebral. La obstrucción de una arteria por un trombo o un émbolo es la causa usual del daño isquémico focal, pero la falla de la circulación y la hipotensión por descompensación cardíaca o choque, si es severo y prolongado, puede producir cambios isquémicos difusos.

Los infartos cerebrales varían grandemente en la cantidad de la congestión y hemorragia que se encuentra dentro del tejido reblandecido. Algunos infartos son denominados PALIDOS por la ausencia de sangre y otros muestran moderada congestión por dilatación de los vasos sanguíneos y salida de células rojas, especialmente en sus márgenes; otros muestran una extensa extravasación de sangre de muchos vasos pequeños en el tejido infartado y estos son denominados infartos ROJOS. Algunos de los infartos son de un solo tipo y otros son mixtos.

La razón por la que ocurre un infarto rojo - la mayoría de las veces vistos en el embolismo cerebral - no está bien comprendida. La posible explicación podría ser que el material embólico después de ocluir una arteria y causar necrosis isquémica del tejido cerebral, se fragmenta y migra distalmente desde su sitio original, esto permite en parte una restauración del flujo sanguíneo a la zona afectada y la sangre se filtra a través de los vasos dañados (7).

Tan diferente es la forma de presentación de la enfermedad cerebrovascular que el diagnóstico es, por sí mismo dudoso, en ocasiones. El modo común de expresión de un infarto es la aparición súbita, no convulsiva de un déficit neurológico focal. En su forma más severa, el paciente llega hemipléjico y aún

comatoso; en su forma moderada, puede consistir en un déficit neurológico trivial insuficiente aún para demandar la atención médica. Hay todas las graduaciones de severidad entre esos dos pero en todas las formas de infarto la característica denominadora es el perfil temporal de la aparición de los eventos neurológicos. Es lo abrupto con lo que el déficit neurológico se desarrolla - cuestión de segundos, minutos, horas o días - la estampa de las alteraciones vasculares. Los infartos embólicos característicamente ocurren de forma súbita y el déficit se manifiesta casi al momento de su aparición. Los infartos trombóticos pueden tener una aparición similarmente abrupta, pero muchos de ellos evolucionan algo más lentamente en un período de varios minutos a horas y ocasionalmente días. En la hemorragia hipertensiva el déficit, desde el momento de su aparición puede ser virtualmente estático o más frecuentemente es progresivo sobre un período de minutos a horas.

El déficit neurológico refleja tanto la localización como el tamaño del infarto o hemorragia. La hemiplegia permanece como el signo clásico de enfermedad cerebrovascular ya sea en el hemisferio cerebral o en el tallo cerebral, pero hay otras muchas manifestaciones que ocurren en un número infinito de combinaciones. Estas incluyen alteraciones del estado mental (confusión), sensación de adormecimiento y otro tipo de alteraciones sensitivas, afasias, alteraciones visuales, diplopía, vértigo, disartria, etcétera, y todos estos síntomas y signos permiten integrar síndromes en ocasiones tan precisos que permiten la localización anatómica de la rama arterial afectada (6).

FACTORES DE RIESGO

Varios factores se conocen que incrementan la labilidad a un infarto. El más importante de estos es la hipertensión arterial, la enfermedad cardíaca, la fibrilación atrial, la diabetes mellitus, tabaquismo de larga duración e hiperlipidemia. Otras, tales como el uso de píldoras anticonceptivas y enfermedades sistémicas asociadas con estados hipercoagulables también contribuyen, pero no al grado de esos riesgos principales en la población en general. La hipertensión es el factor de riesgo más importantemente reconocido en la génesis de hemorragia intracerebral primaria.

El infarto isquémico focal difiere de la isquemia cerebral total. Este último estado, si es absoluto, y no hay flujo sanguíneo colateral la destrucción irreversible de las neuronas ocurre entre 4 a 8 minutos, a una temperatura corporal normal. En la isquemia focal hay cercanamente algún grado de circulación colateral

que permite una variación en la extensión de la distribución de oxígeno por la sangre y el metabolismo de la glucosa; que no puede ser metabolizada apropiadamente bajo condiciones anaeróbicas.

Los efectos de la oclusión arterial sobre el tejido cerebral varían, dependiendo de la localización de la oclusión en relación a los canales anastomóticos y colaterales disponibles. Si la obstrucción es proximal al polígono de Willis, las arterias comunicantes anterior y posterior son adecuadas para prevenir el infarto. En la oclusión de la carótida en el cuello, puede haber un flujo anastomótico retrógrado desde la arteria carótida externa a través de la arteria oftálmica o por vía de pequeñas conexiones interna -externa. Con el bloqueo de la arteria vertebral el flujo puede ser por vía de los flujos anastomóticos de la cervical profunda, arteria tirocervical, o arteria occipital o retrógrado desde la otra vertebral. Si la oclusión es en el tallo de una de las arterias cerebelosas o una de las arterias cerebrales, por ejemplo distal al polígono de Willis, entonces una serie de anastomosis intraarteriales meníngeas pueden acarrear suficiente sangre dentro del territorio comprometido para disminuir (raramente para prevenir) el daño isquémico. También existe un sistema capilar anastomótico entre ramas arteriales adyacentes, y aunque puede disminuir el tamaño del campo isquémico, particularmente de las arterias penetrantes, no previene de forma significativa el infarto. Finalmente las anomalías de la disposición vascular y la existencia de oclusiones vasculares previas influyen de forma muy importante en el pronóstico.

SINDROMES SECUNDARIOS A INFARTOS ISQUEMICOS

Los síndromes clínicos que se desarrollan como consecuencia de isquemia son definidos en términos de circulación arterial comprometida incluyendo el curso del tiempo y los signos y síntomas resultantes. Los síntomas y signos de un paciente son el mayor testimonio de que la circulación arterial está afectada. Esta evaluación clínica puede ser apoyada por estudios de diagnóstico tales como tomografía computada (TAC), imagen por resonancia magnética (IRM), o angiografía cerebral.

Después de 10 s de de la disminución en el flujo sanguíneo cerebral por debajo de 15mls/100grs/min. a un área del cerebro cesan las funciones de las neuronas afectadas. Esta falta de reserva metabólica es la base para la observación clínica de los síndromes isquémicos los cuales son casi invariablemente de aparición súbita. Si el flujo sanguíneo se reestablece rápidamente la función neuronal se recupera y las anomalías neurológicas se resuelven dentro de pocos minutos u horas, esta breve interrupción de la

función es conocida como INFARTO ISQUEMICO TRANSITORIO (AIT ó TIA) si es focal, o SINCOPE si es generalizado. Si la perfusión no se reestablece, ocurre el colapso metabólico y el infarto isquémico resulta en un síndrome clínico. A pesar de esto, la naturaleza y el curso del tiempo de los signos y síntomas cerebrales, implica una fisiopatología particular subyacente. Lo cual puede orientarnos hacia la causa, el pronóstico y la estrategia terapéutica.

La oclusión arterial cerebral o la reducción del flujo sanguíneo puede ser el resultado final de un número de procesos fisiopatológicos que culminan en la isquemia cerebral focal. Enfermedades de las arterias llámese arteroesclerosis, arteritis o trauma, pueden causar restricción del flujo o promover la formación de un trombo. Un variado número de alteraciones del ritmo cardíaco, válvulas cardíacas y el músculo liso por sí mismo pueden promover la formación de trombos y el riesgo de embolización sistémica con mucha frecuencia hacia los vasos cerebrales. Los síntomas cerebrales focales también ocurren con el vasoespasmio arterial por hemorragia subaracnoidea y posiblemente por migraña. Además la producción de sustancias vasoconstrictoras puede acentuar y ampliar el daño isquémico producida por una oclusión embólica o trombótica. Similarmente los cambios en los constituyentes de la sangre vistos en la policitemia y estados de hiperviscosidad, pueden producir isquemia focal o causar deterioro del cerebro ya isquémico por daño en el flujo de la microcirculación.

ATAQUE ISQUEMICO TRANSITORIO (AIT ó TIA).

Un ataque isquémico transitorio es un episodio de disfunción neurológica focal que resulta de isquemia, y se resuelve completamente dentro de 24 horas. La mayoría de los ataques isquémicos transitorios duran menos de 10-15 min. Uno tiene raramente la oportunidad de examinar a un paciente durante el AIT y por lo tanto sólo depende de la historia del paciente para su diagnóstico. La aparición de los síntomas es de forma brusca y de carácter focal. La ceguera monocular, la disfasia, la pérdida sensitiva localizada y la hemiparesia son algunos de los síntomas que sugieren fuertemente un episodio de isquemia focal y la naturaleza de los síntomas define la distribución vascular de la isquemia. Muchos otros síntomas transitorios son menos específicos y no deben de ser atribuidos de manera categórica a isquemia focal (8). Todavía otros síntomas son menos específicos y usualmente no son síntomas de AIT's. Los ataques isquémicos transitorios pueden ocurrir como consecuencia de cualquier causa potencial de isquemia

cerebral, por ejemplo, enfermedades arteriales extracraniales, embolización cardíaca, migraña, vasoespasmo, etcétera (9).

La importancia de los ataques isquémicos transitorios recae en su papel como precursor de infarto cerebral. En algunos estudios la incidencia de los AIT's precedente al infarto cerebral es de un 10 a 20%, otros, consideran una incidencia tan alta como un 80%(10); mientras que la mayoría de los autores consideran que es de un 40-50%. Esta variabilidad depende del tipo y de la localización de la lesión (por ejemplo, trombo atrial izquierdo; estenosis de la arteria carótida interna, ulceración, oclusión, hemorragia, disección; enfermedades del sífon carotídeo y lipohialinosis o arterioesclerosis de pequeños vasos penetrantes). Para lesiones carotídeas tratadas con endarterectomía la incidencia es probablemente de un 40-50%. Algunos pacientes experimentan múltiples AIT's en un período extenso de tiempo y nunca sufren un infarto cerebral.

Sin embargo muchos pacientes tienen menos de cuatro AIT's antes de un infarto cerebral. El período de más riesgo son las primeras horas y días siguientes al primer AIT, y aproximadamente la mitad de los infartos ocurren dentro del primer mes. El riesgo, sin embargo, en los primeros 5 años es del 35% en pacientes que han sufrido un AIT y han tenido un infarto completo (11,12). Pacientes con un aumento en la frecuencia y repetición de los AIT's son considerados inestables neurológicamente y con un riesgo de infarto cerebral inminente.

DEFICIT NEUROLOGICO ISQUEMICO REVERSIBLE (DNIR)

El DNIR es el término usado para describir un evento isquémico focal por un tiempo mayor de 24 hrs. Pero con una resolución completa del déficit en 3 semanas estos episodios son referidos como un infarto con recuperación o infarto con recuperación completa. Se puede hacer un mejor diagnóstico neurológico teniendo un DNIR, que un AIT, porque uno encuentra datos de focalización en el examen físico.

El riesgo de tener un infarto en el futuro es el doble en pacientes con un infarto completo que en aquellos con un AIT. La incidencia del infarto es aprox. 4% anual después del primer AIT. Aunque mayor en el primer año y aprox. 9% después de un infarto(12,13).

INFARTO EN PROGRESION

El término de infarto en progresión o infarto en evolución describe la progresión de los síntomas isquémicos focales alrededor de minutos o algunas horas. La aparición de un déficit nuevo sugiere la extensión del área de isquemia hacia áreas continuas del cerebro inmediatamente alrededor del área involucrada. El deterioro neurológico por el edema isquémico no debe ser confundido con un infarto en progresión. El edema hemisférico en el cerebro isquémico causa un mayor deterioro del déficit previo de 48 a 96 hrs. después de instalado, a pesar de esto los infartos en progresión del territorio carotídeo completan su evolución en 24 hrs y ocasionalmente en 48hrs (14). Aproximadamente 20% de los pacientes con infarto cerebral carotídeo agudo experimentan progresión clara dentro de las primeras 48 hrs. Menos de un 5% muestra empeoramiento isquémico después de un período estable de 48 hrs o más. El infarto progresivo parece ser más común en el territorio vértebro-basilar donde la progresión temprana ocurre aproximadamente en un 40% de los pacientes. Ahí parece haber un período más largo de riesgo para la progresión de un infarto vértebro basilar, con un 15-20% en pacientes con empeoramiento dentro de las 48 a 96 hrs., después de instalado (15).

El deterioro de un déficit existente puede ser por hipoxia o alguna otra alteración metabólica y puede ser difícil para diferenciar de un infarto en evolución. Consecuentemente en comparación con el AIT, el DINR o el infarto completo el infarto en progresión conlleva a un diagnóstico incierto, una neoplasia, o un hematoma subdural o intracerebral, lo cual es más frecuentemente un diagnóstico diferencial real en un infarto progresivo que en otros síndromes isquémicos.

Un infarto en progresión aparece como la más grave consecuencia de un síndrome isquémico. Así como más de la mitad de los pacientes con un infarto en la distribución vertebrobasilar pueden morir si no se tratan. El pronóstico es mejor cuando se involucra la distribución carotídea.

INFARTO ESTABLECIDO

Un infarto establecido es un déficit neurológico isquémico focal estable. Muchos infartos embólicos tienen la aparición de su máximo déficit repentinamente y luego se estabilizan en la horas subsecuentes días y meses. Los infartos trombóticos así como son repentinos evolucionan rápidamente, en algunos minutos o pocas horas en un infarto establecido. La presentación más común es el paciente que se levanta

de dormir, con un déficit neurológico focal o completo y permanece estable o evoluciona progresivamente. Si alguien ve a un paciente durante las primeras horas siguientes a un infarto cerebral es importante ver al paciente detalladamente para determinar que está con un infarto progresivo o un infarto establecido. Si se observa un déficit aparentemente estable, de 4 a 6 hrs, pudiendo resolverse en 24hrs, nos hará pensar en un AIT, o puede empeorar repentinamente hacia un infarto en evolución.

SINDROME EMBOLICO OCLUSIVO CARDIOGENICO

Posiblemente de un 20 a 30%, de los infartos isquémicos se originan de un émbolo cardiogénico (16,17,18). La determinación de que un infarto es de origen embólico generalmente resulta de la demostración de una anomalía cardíaca en un paciente con infarto con características sugestivas de un émbolo.

La enfermedad valvular mitral reumática con fibrilación atrial, endocarditis infecciosa, fibrilación atrial no valvular, infarto agudo al miocardio, y tumores intracardíacos son reconocidos universalmente como causantes de embolia. El papel de estos trastornos así como la persistencia del foramen oval, aneurisma septal atrial, y el prolapso valvular mitral es menos claro. Estas anomalías son relativamente comunes y aunque son capaces de producir embolia sistémica su frecuencia es menos clara. La dificultad en la identificación del papel del corazón es mayor cuando las anomalías cardíacas son episódicas como en la fibrilación atrial y además pueden no ser reconocidas ni por el paciente ni el médico.

El infarto embólico es usualmente repentino con la aparición de su déficit neurológico máximo inmediatamente. La mayoría de émbolos cardiogénicos se alojan en el tallo de la arteria cerebral media. Un émbolo que entra a la arteria vertebral tiende a alojarse en el tope de la arteria basilar o en una de las dos arterias cerebrales posteriores. Los infartos cerebrales multifocales especialmente en un paciente con una oclusión arterial sistémica renal o de una extremidad sugieren fuertemente un evento embólico. Adicionalmente los hallazgos radiológicos y de laboratorio pueden corroborar la sospecha clínica de infarto embólico. La TAC y/o IRM pueden demostrar un infarto en el territorio de la arteria cerebral media o cerebral posterior y pueden revelar múltiples infartos, y demostrar un infarto hemorrágico también. Un infarto hemorrágico tentativamente se desarrolla cuando el flujo sanguíneo se reestablece a un área de isquemia después de la destrucción del émbolo ocluyente. La angiografía cerebral frecuentemente

demuestra una oclusión embólica del tallo o de una rama de la arteria cerebral media dentro de las primeras horas o días, pero puede no mostrar la oclusión posteriormente.

SINDROMES VASCULARES ESPECIFICOS

Los síndromes de infarto son definidos no solo por su perfil temporal por ejemplo el AIT, infarto progresivo, sino también por el aporte vascular al área del cerebro isquémico (6). Una oclusión de la arteria carótida interna puede resultar en infarto del hemisferio cerebral en un paciente y no causar síntomas en otro. En general las oclusiones mas distales pueden resultar en un infarto. Esto puede ser parcialmente explicado por la disminución de circulación colateral distal a la bifurcación carotídea, el origen del arteria oftálmica y el polígono de Willis.

OCCLUSION DE LA ARTERIA CAROTIDA INTERNA (ACI)

Una oclusión de la arteria carótida interna característicamente causa isquemia en el territorio de la ACM. Las áreas del cerebro que son irrigadas por la arteria cerebral anterior, arteria coroidea anterior o arteria cerebral posterior son frecuentemente involucradas.

Los síntomas de isquemia del nervio óptico y de la retina son claves importantes en la enfermedad de la ACI. La arteria oftálmica es la primer rama de la ACI y la isquemia de la retina puede ocurrir como respuesta a la disminución del flujo por oclusión o estenosis de la ACI , o como una consecuencia de microembolismos de una pared ulcerada de la ACI. La pérdida episódica y transitoria visual monoocular (amaurosis fugaz), es la correlación clínica usual para la isquemia de la arteria oftálmica. Esta pérdida transitoria de la visión usualmente progresa de la periferia hacia el centro. La pérdida visual se desarrolla como una cortina oscura que desciende o asciende y que con frecuencia desaparece de forma inversa. La ceguera completa o parcial evoluciona de unos cuantos segundos a 1-5 min., raramente más. La visión normalmente regresa a lo normal en 5 a 15 mins. Mientras que en la migraña, policitemia, y otros transtornos pueden causar ceguera monoocular transitoria, muchos autores creen que la mayoría de los episodios en paciente mayores de 40 años se debe a ateroeclosis de origen en la ACI.

Ocasionalmente pacientes con oclusión de la ACI manifiestan visión borrosa monoocular después la exposición a la luz solar. Esta rara complicación puede ser causada por una reserva metabólica de la retina limitada en una base isquémica.

OCCLUSION DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA (ACM)

La isquemia en regiones del hemisferio cerebral irrigadas por una o más de las ramas penetrantes o corticales de la ACM es una de las bases para el más común de los síndromes de infarto. Varias de sus ramas nutren a la corteza motora y sensorial en el surco central. La isquemia en esta región produce una parálisis contralateral de la cara, brazo y mano. La pérdida sensorial en una distribución similar puede acompañarse de un déficit motor. Puede haber afasia cuando las ramas frontales del hemisferio cerebral dominante está involucrado. Si solo las ramas parietales más posteriores de la división superior están ocluidas, las anomalías motoras pueden estar limitadas principalmente a apraxia de un miembro, o afasia de conducción si el hemisferio dominante está afectado.

La división inferior de la ACM nutre la corteza temporal y parietal posterior. La oclusión de alguna de estas dos ramas en el hemisferio dominante puede producir una afasia de Wernicke, asociada a agnosia, apraxia y trastornos visuales incluyendo una hemianopsia homónima contralateral.

Algunas arterias penetrantes pequeñas provienen de la porción proximal de la ACM, e irrigan a la cápsula interna y parte de los ganglios basales. La oclusión de estos vasos usualmente se asocia a hipertensión y produce infartos pequeños llamados LACUNARES. El síndrome de infarto más común asociado a estos infartos lacunares de 1 a 1.5 mms, es una hemiplegia motora pura (19). Típicamente un paciente hipertenso nota una parálisis de la cara, brazo o pierna sin acompañarse de pérdida sensitiva, afasia o hemianopsia. La recuperación del infarto ocurre frecuentemente en las semanas siguientes. Otras arterias penetrantes que provienen del polígono de Willis, el tallo de la arteria cerebral anterior, la arteria cerebral posterior y la arteria basilar. La oclusión de estos vasos puede dar lugar a un infarto lacunar produciendo una variedad de otros síndromes de infarto lacunar. Un infarto sensitivo puro ocurre con un infarto lacunar en el tálamo posteroventral. Adormecimiento y parestesias afectan un lado del cuerpo sin anomalías motoras, visuales o del lenguaje.

OCCLUSION DE LA ARTERIA COROIDEA ANTERIOR (AchoA)

La arteria coroidea anterior proviene de la ACI, o de la ACM proximal y corre posteriormente para irrigar el lóbulo temporal medio, la cápsula interna y el tracto geniculocalcarino. Se caracteriza habitualmente por una hemiplejía contralateral con pérdida sensitiva y con hemianopsia homónima (20).

OCCLUSION DE LA ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR (ACA).

La arteria cerebral anterior irriga las partes medias del lóbulo parietal anterior y lóbulo frontal. La circulación colateral de la ACA y las ramas corticales de la ACM, son variables de una persona a otra y tiene un papel principal en la determinación de la extensión de un infarto ocurrido después de la oclusión de la ACA. El patrón característico de un infarto de la ACA, es la parálisis de la pierna y del pie contralaterales y menor debilidad del hombro y del brazo. Los músculos faciales están frecuentemente respetados. La pérdida sensitiva de la pierna y del pie puede acompañarse de debilidad. La isquemia bilateral puede producir paraplejía, incontinencia urinaria, apatía y mutismo (paciente lobotomizado).

La arteria recurrente de Heubner proviene de la ACA proximal y nutre al hipotálamo anterior, una porción de la cápsula interna, y la porción anterior del putamen y del núcleo caudado. La oclusión de la arteria de Heubner puede producir una hemiparesia contralateral involucrando la cara, brazo y pierna. Cuando el hemisferio dominante está afectado puede presentarse una afasia motora transcortical. Esta alteración del lenguaje está caracterizada por un habla no fluida con retención de la comprensión y repetición del lenguaje.

OCCLUSION DE LA ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR

Las arterias cerebrales posteriores usualmente se originan como ramas terminales de la arteria basilar. Sin embargo, cerca del 25% de la veces son alimentadas por la arteria carótida interna a través de la arteria comunicante posterior. Pequeñas arterias comunicantes se originan de la arteria cerebral posterior (ACP) en su porción proximal e irrigan el mesencéfalo, el subtálamo y el tálamo. Las ramas corticales irrigan la corteza parietal y occipital y las regiones temporal inferior. Con la oclusión unilateral de una arteria cortical se desarrolla una hemianopsia homónima contralateral como resultado de la isquemia de la corteza calcarina ipsilateral y la radiación óptica. El infarto bilateral produce ceguera cortical, usualmente acompañada por la

negación del paciente de su defecto visual (Síndrome de Anton). Los defectos visuales pueden tomar la forma de ilusiones, imágenes formadas o no formadas. Las alucinaciones visuales más complejas usualmente se originan de lesiones del lóbulo temporal. La isquemia parieto-occipital en el hemisferio dominante puede producir un daño en la lectura (alexia con o sin agrafia), y defecto en la nominación de los colores; la pérdida de la memoria de forma transitoria o permanente se ha atribuido a isquemia bilateral del lóbulo temporal en su porción inferomedial.

Varias anomalías neurológicas pueden surgir de la oclusión de las ramas penetrantes que se originan en la ACP proximal. El infarto del tálamo produce daño sensitivo contralateral, que puede recuperarse parcialmente pero es reemplazada varias semanas después por dolor e hiperpatía en las extremidades afectadas. Este síndrome talámico doloroso de Dejerine –Roussy es con frecuencia difícil de tratar.

La isquemia mesencefálica y subtálica unilateral puede producir un número de signos únicos o combinados. Estos incluyen parálisis oculomotoras y hemiparesia contralateral, ataxia o hemibalismo. El infarto contralateral de la formación reticular central puede provocar estupor o coma.

OCLUSION DE LA ARTERIA BASILAR

La arteria basilar (AB) está formada por las dos arterias vertebrales en la unión pontobulbar. Asciende, anterior por la base del puente y se bifurca en dos ramas terminales las arterias cerebrales posteriores. Las ramas penetrantes paramedianas de la AB se encargan de irrigar a la parte medial del puente, las ramas circunferenciales cortas irrigan la parte anterolateral del puente y gran parte de los hemisferios cerebelosos. Esas múltiples ramas irrigan la mayoría de estructuras que atraviesan el puente causando, por lo tanto, una gran variedad de signos neurológicos cuando hay oclusión de la arteria basilar. Si se ocluye la parte rostral de la AB puede haber isquemia del mesencéfalo, tálamo, subtálamo y porciones del lóbulo occipital. Las anomalías neurológicas han sido denominadas Síndrome del Tope de la Basilar, que incluye defectos visuales, alteraciones de la mirada vertical y de la convergencia, lenta desviación de los ojos, constricción pupilar, somnolencia y alucinaciones, agregadas a la debilidad bilateral y ataxia y pérdida sensitiva de las extremidades.

La oclusión de la AB o de una o más de sus ramas puede conducir a una amplia variedad de síndromes isquémicos. Algunas de las alteraciones que se presentan son nistagmus, oftalmoplejía internuclear,

parésias de la mirada, parálisis del VI nc, ocular bobbing, constricción pupilar. La somnolencia o el coma ocurren con la isquemia de la formación reticular. La pérdida transitoria de la conciencia en ausencia de síntomas isquémicos de tallo cerebral raramente está causada por isquemia vértebro-basilar. La debilidad y la hipoestesia de la cara puede acompañarse de daño similar en las extremidades contralaterales, o en las cuatro extremidades. La isquemia de los núcleos vestibulares o sus vías produce vértigo, náuseas, vómito y nistagmus. La ataxia para la marcha ocurre después de isquemia de los pedúnculos cerebelosos superior o medio o de los hemisferios cerebelosos.

Los síndromes más característicos que resultan de oclusiones de las ramas de la arteria basilar, son los síndromes pontinos medial y lateral superior, y los síndromes pontinos medial y lateral inferior.

OCCLUSION DE LA ARTERIA VERTEBRAL

Las dos arterias vertebrales ascienden desde el agujero magno para irrigar la cara rostral de la médula espinal cervical, el bulbo y la parte posteroinferior del cerebelo, antes de unirse para formar la arteria basilar.

La oclusión puede ser asintomática, o puede causar un infarto bulbar o síntomas isquémicos en la distribución de la arteria basilar o arteria cerebral posterior.

El infarto lateral del bulbo usualmente es causado por la oclusión de la arteria basilar o de la PICA produciendo el síndrome de Wallenberg, uno de los síndromes isquémicos más comunes de la circulación posterior. La afección del tracto espinoalámico y del tracto descendente y núcleo del nervio trigémino produce pérdida de la sensación de dolor y temperatura ipsilateral en la cara, y contralateral en el cuerpo y las extremidades. La isquemia de los núcleos vestibulares causa vértigo, náuseas y nistagmus. La isquemia del cerebelo o de sus conexiones provoca ataxia ipsilateral en las extremidades. El síndrome de Horner se origina por afección del tracto descendente del simpático. La inclusión de los núcleos de los nervios y los nervios craneales bajos produce disfagia, ronquera, disminución del reflejo nauseoso, hipo, y raramente pérdida del gusto.

El infarto de la parte media del bulbo es raro pero produce parálisis contralateral del brazo y la pierna debido a afección del tracto piramidal. La pérdida del tacto y propiocepción en una distribución similar, se

origina por isquemia del lemnisco medio. La parálisis ipsilateral de la lengua ocurre cuando se daña el nervio hipogloso.

FISIOPATOLOGIA DEL INFARTO Y LA ISQUEMIA CEREBRAL

El infarto cerebral comprende básicamente dos procesos fisiopatológicos: uno que es la pérdida del aporte de oxígeno y glucosa, secundaria a la oclusión vascular, y dos, una serie de cambios en el metabolismo celular, consecuencia del colapso de los procesos productores de energía, con desintegración de las membranas celulares.

Astrup y colaboradores (22) han demostrado que la severidad del daño neuronal en el tejido cerebral isquémico es proporcional a la reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC). En presencia de niveles tisulares con disminución en la tensión de oxígeno y asociados con un FSC de 20 a 25 ml/100g de cerebro/por min., las neuronas dentro de la zona isquémica llegan a despolarizarse persistentemente, pero mantienen la arquitectura celular y las mitocondrias viables. Esta despolarización resulta de un inadecuado aporte de ATP necesario para que el Na pueda cruzar la membrana plasmática. Como las bombas de Na dependientes de energía fallan debido a la falta de sustrato de energía, el potencial de membrana de la neurona no puede ser repolarizado. Esta parálisis eléctrica afecta a la mitocondria transformando la glucólisis aeróbica en una glucólisis anaeróbica; una vía metabólica menos eficiente para producir moléculas de ATP, por molécula de glucosa. El lactato es generado como un producto tóxico resultante de la glucólisis anaeróbica y disminuye el pH tisular, por lo tanto, agrava más la disfunción mitocondrial y la función de las bombas iónicas (23).

Con las fallas del manejo de las bombas de ATP, la neurona no puede mantener un balance homeostático apropiado entre las concentraciones intracelulares de Na y K, y otros iones necesarios, para estabilizar el potencial eléctrico de la membrana plasmática. Las neuronas no solamente pierden su capacidad de despolarizarse repetidamente, sino que también, empiezan a edematizarse porque el Na y el agua se conducen de acuerdo a sus gradientes osmóticos. Existen otros factores que actúan sinérgicamente para acelerar los procesos destructivos, recientemente, se ha incrementado el interés sobre el papel de neurotransmisores excitatorios, particularmente el glutamato y el aspartato; los cuales se forman a partir de intermediarios del ciclo de Krebs. Los niveles de glutamato en el cerebro isquémico incrementan 20 veces como un neurotransmisor excitatorio (24,25), que produce entrada intracelular de Na y Ca, que conducen a un daño celular irreversible.

ANTECEDENTES

El concepto de daño por isquemia y reperfusión, se desarrolló a partir de la observación clínica de los pacientes que sufrían oclusión vascular aguda y que inicialmente respondían de forma favorable a la restauración quirúrgica del flujo sanguíneo, pero después, mostraban un empeoramiento gradual con el curso de las horas, tanto a nivel de la extremidad afectada, como a nivel sistémico. Cuando este síndrome ocurría, conducía con frecuencia a la pérdida de la extremidad, que al principio parecía que podría sobrevivir; o bien, conducir a la muerte del paciente. Hay numerosas enfermedades isquémicas que afectan a los pacientes (tabla 1). La fisiopatología bien documentada del daño isquémico ocurre como resultado de una pérdida del oxígeno en un cambio desde el metabolismo aeróbico a metabolismo anaeróbico a nivel celular, que si no es completamente revertido conduce al daño celular y eventualmente a la muerte celular (26).

La incompetencia microcirculatoria es un componente crítico del daño inducido por isquemia y reperfusión. Las células endoteliales que limitan las paredes vasculares son particularmente vulnerables al daño por isquemia y reperfusión y muestran un número de alteraciones funcionales que se piensa contribuyen al fenómeno de no reflujo, que consisten en cambios en 1) el metabolismo celular, 2) la regulación del volumen celular, 3) síntesis y liberación de mediadores vasoactivos, 4) interacción endotelial con células circulantes y otros agentes humorales, y 5) propiedades de permeabilidad de las paredes microvasculares. Se ha establecido, que la isquemia y reperfusión, puede romper las vías de transporte normal, resultando en un incremento de la permeabilidad de la barrera endotelial al agua, solutos pequeños y macromoléculas (27).

Aunque la restauración del flujo sanguíneo al cerebro postisquémico ofrece nuevas oportunidades para la intervención terapéutica temprana, la reperfusión es un arma de doble filo, debido al potencial citotóxico de los neutrófilos, y no es sorprendente que la entrada de éstos, al tejido cerebral postisquémico pueda conducir a un daño posterior y empeore el pronóstico después del infarto.

La adhesión leucocítica es el sello de la isquemia y reperfusión. En años recientes muchos estudios se han diseñado para regular los mecanismos celulares y moleculares que incluyen las interacciones mediadoras entre leucocitos y células endoteliales.

TABLA 1. PATOLOGIAS ASOCIADAS A ISQUEMIA Y REPERFUSION.

VISCERAS:

HEPATITIS ISQUEMICA, COLECISTITIS, PANCREATITIS, COLITIS, GASTRITIS, ISQUEMIA INTESTINAL, EMBOLIZACION.

CORAZON

INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, BYPASS CARDIO-PULMONAR.

CEREBRO

INFARTO CEREBRAL, TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO, HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

EXTREMIDADES

OCLUSION VASCULAR ,LESIONES TRAUMATICAS, INJERTOS.

RIÑON

NECROSIS TUBULAR AGUDA.

TRANSPLANTES

PRESERVACION DE ORGANOS

SISTEMICO

SHOCK, PARO CARDIACO

FACTORES DE ADHESION ENDOTELIAL EN LESIONES ISQUEMICAS CEREBRALES

La restauración del flujo hacia un tejido isquémico inicia una serie de eventos que causa significativo daño vascular y tisular exacerbando el daño inicial isquémico(2).

El endotelio vascular juega un papel complejo e integral en la fisiología y homeostasia de todos los sistemas del organismo, tiene propiedades únicas dependiendo del sitio anatómico. El endotelio, que comprende los vasos sanguíneos en el SNC, difiere de su contraparte periférica. Las células del endotelio vascular cerebral poseen pocas vesículas citoplasmáticas, que tienen sistemas especializados de transporte y están vinculadas por fuertes uniones. Estas propiedades son importantes en el mantenimiento de la integridad vascular, restringiendo el paso de células y sustancias de la circulación dentro del SNC, y protegiendo la homeostasia del cerebro. Sin embargo, así como las contrapartes de la vasculatura periférica, las células endoteliales cerebrovasculares están íntimamente involucradas en los mecanismos patogénicos, observados durante los eventos inflamatorios que acompañan a las lesiones isquémicas y traumáticas del SNC (28). Muchos estudios describen la activación de las células endoteliales así como la expresión de los factores (adhesión molecular) que promueven, sus interacciones con otras células involucradas en la respuesta inflamatoria. Mucho del presente conocimiento, acerca de la función de la adhesión molecular en

el endotelio en la respuesta inflamatoria, ha sido obtenido usando el endotelio de los vasos sanguíneos en el sistema vascular periférico. Sin embargo, la disponibilidad de la microvasculatura cerebral de manera aislada y el desarrollo de técnicas para cultivar células endoteliales cerebrovasculares, ha permitido importantes avances en esta particular área de investigación (29).

En general, las células endoteliales son capaces de elaborar y responder a una serie de factores inflamatorios que pueden contribuir para interactuar en la interfase sanguíneo endotelial. Estos incluyen (pero no están limitados) una variedad de citoquinas como IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF α y β , así como otros factores (PAF, endotoxinas, trombinas, endotelinas, óxido nítrico, prostaciclina, tromboxano, etc.) humorales inflamatorios que participan en la actividad vasoactiva, quimiotaxis y activación celular leucocito endotelial (30).

La salida de los leucocitos desde el compartimento vascular al compartimento intersticial, requiere de que los leucocitos se pongan en contacto con la pared de los vasos sanguíneos. Para que ocurra el contacto inicial, los leucocitos deben ser desplazados, desde el flujo sanguíneo hacia la periferia de los vasos, un proceso que es mediado por las fuerzas radiales dispersas dentro del vaso sanguíneo (31). Las células rojas se apilan por detrás de los leucocitos y son rechazados hacia la periferia, es decir, hacia la pared vascular y por lo tanto se incrementa la oportunidad para los leucocitos, para iniciar el contacto con el endotelio. Observaciones in vivo sugieren que este proceso llamado marginación, requiere de las interacciones entre las células rojas y los leucocitos (32,33).

Después de su marginación los leucocitos se someten a una serie de interacciones adhesivas que inician como un movimiento de rodamiento a lo largo del endotelio vascular y es sucedido por la adhesión estacionaria y subsecuentemente, la emigración, a través, de la pared vascular. El rodamiento leucocítico es descrito como una interacción de baja afinidad entre el leucocito y la célula endotelial que es inducida por la fuerza de la acción del flujo sanguíneo, que actúa sobre el leucocito, para causar su movimiento rotacional (34).

El rodamiento de los leucocitos en vénulas postcapilares, pueden ser activado por los mediadores asociados con la isquemia y reperfusión. Mientras que algunos agentes pueden activar el rodamiento de los leucocitos dentro de minutos (histamina y trombina), otras alteraciones requieren de periodos mucho más largos, para producir una respuesta adhesiva (por ejemplo: interleuquina 1).

La migración y la acumulación de los leucocitos en sitios de tejido dañado, es una de las características más importantes, de la respuesta inflamatoria. Este proceso ocurre a través de una cascada de interacciones moleculares que se produce entre las moléculas de adhesión, expresadas sobre los leucocitos y las células endoteliales, que limitan la pared vascular (35,36)

MOLECULAS DE ADHESION

Las moléculas de adhesión han sido clasificadas en tres grupos de acuerdo a su estructura física (tabla 1). Los miembros del primer grupo, corresponde a las Selectinas (E,P,y L), las cuales son moléculas glicoproteicas, el segundo grupo está formado por: la Superfamilia de las inmunoglobulinas y el tercer grupo de moléculas de adhesión, corresponde a: las Integrinas.

TABLA 1. MOLECULAS DE ADHESION CELULAR

Nombre	Ligandos
Selectinas	
E-selectina (ELAM-1)	sLe x
P-selectina (CD62,PADGEM, GMP-140)	sLe x
L-selectina (LECAM-1,Leu-8,TQ-1,LAM-1)	Glycam-1
Superfamilia de Ig	
ICAM-1 (CD54)	LFA-1, Mac-1
ICAM-2	LFA-1
VCAM-1	VLA-4
Integrinas	
LFA-1(α L β 2, CD11a/CD18)	ICAM-1,2
Mac-1 (α M β 2, CD11b/CD18, CR3)	ICAM-1,iC3b
P150, 95 (CD11c/CD18)	?
VLA-4 (α 4 β 1, CD49d/CD29, LPAM-1)	VCAM-1

SELECTINAS

En marzo de 1989, se publicaron trabajos que revelaban la secuencia primaria de tres glicoproteínas de superficie celular estudiadas independientemente, encontradas sobre el endotelio, las plaquetas y los leucocitos. En ese tiempo fueron reconocidas como receptores de nódulos linfáticos murinos (MEL-14). Se encontró que cada molécula contenía una terminal lectina NH₂, un factor de crecimiento epidérmico (EGF) y un número de proteínas (menos de 60 aminoácidos cada uno) similar al que se encuentra en algunas proteínas de unión del complemento. Esta agrupación de sitios llegó a ser el sello de una familia de moléculas conocidas como selectinas. La presencia de una región amino terminal, relacionada al reconocimiento de terminales de carbohidratos de lectinas animales, previamente descritas, como calcio dependientes (tipo C); inspiraron a realizar una intensa investigación acerca de los ligandos de carbohidratos. A principios de 1991, 6 publicaciones identificaron estructuras lactosa-amínofucosiladas, que incluían Lewis x (Le x; Gal β 1-4(Fuc α 1-3)GlcNAc) y un sialyl Lewis x (sLe x, Neu5Acc2-3Gal β 1-4(Fuc α 1-3)GlcNAc), como ligandos de 2 de las selectinas.

El término selectina, se propuso originalmente por la presencia del sitio lectina, así como para enfatizar la naturaleza selectiva de la expresión y función de esas moléculas. Se ha propuesto una nomenclatura estándar para designar a cada miembro de esta familia de acuerdo al tipo celular en el que fue originalmente identificado: E-selectina (endotelio), P-selectina (plaquetas) y L-selectina (leucocitos-linfocitos (37).

E-selectina

La E-selectina (CD62E) fue originalmente descrita como una IL-1, inducible en la superficie de las células endoteliales de la vena umbilical, capaz de mediar la adhesión de los neutrófilos.

La expresión de la E-selectina, se restringe a las células endoteliales y requiere de la síntesis de novo de RNAm y síntesis de proteínas, que puedan ser, transitoriamente inducidas in vitro por IL-1, TNF, pero no por IFN γ o IL-4. Su máxima expresión es inducida entre 4 y 6 hs, después de su estimulación y disminuye a niveles basales de 24 a 48 hs. La expresión de la E-selectina se ve, sobre regulada por la trombina en respuesta a la hipoxia/reoxigenación. El patrón de expresión de la E-selectina puede ser modulado por una

combinación específica de citokinas producidas en el sitio de inflamación. La expresión en vivo puede persistir por mucho más tiempo que la expresión transitoria, vista en el cultivo de células endoteliales.

La E-selectina, media la adhesión de los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y un pequeño subgrupo de células CD4 o linfocitos T.

P-selectina

La P-selectina (CD62P), fué inicialmente descrita sobre las plaquetas activadas y fué referida como un PADGEM (platelet activation dependent granule external membrane protein) o GMP-140 (granule membrane protein). La P-selectina se presenta en los gránulos α de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. La activación de las células por la trombina, histamina, bradicinas, leucotrieno C4, calcio, radicales libres o proteínas del complemento resultan en una rápida redistribución de la P-selectina desde el compartimiento intracelular a la superficie celular. La expresión de la P-selectina sobre las células endoteliales, es inducida in vitro después de 10 minutos de su activación y regresa a sus niveles basales, después de 20-30 minutos. La trombina o los radicales de oxígeno son capaces de inducir la adhesión dependiente de la P-selectina por varias horas.

Ambas interacciones plaquetas-leucocito y células endoteliales-leucocitos, pueden ser mediadas por la P-selectina. La P-selectina inducida por la histamina sobre el endotelio, actúa en una fase yuxtacrina promoviendo el anclaje de los neutrófilos, poniendo en contacto la superficie celular con el factor activador de plaquetas (PAF); que modula la adhesión dependiente de CD18. Al igual que la E-selectina, la P-selectina ha mostrado también, que media la adhesión de las células carcinomatosas in vitro.

Independientemente de su papel en el enrollamiento y anclaje de los leucocitos, las selectinas pueden proporcionar las señales de activación para la adherencia de nuevos leucocitos. La interacción de la P-selectina con ligandos sobre los monocitos o los linfocitos, es capaz de transducir una señal que resulta en activación celular. La unión de monocitos a la P-selectina, incrementa la secreción de proteína quimotáctica monocítica-1 (MCP-1) y de $\text{TNF}\alpha$ por células estimuladas con PAF. Esta selectina induce el factor de expresión tisular y la actividad procoagulante sobre los monocitos y juega un papel importante en la trombosis por daño vascular (37).

L-selectina

La L-selectina, la primera de las selectinas en ser estudiada, fué identificada como una molécula de adhesión usando anticuerpos monoclonales (MEL-14) contra el linfoma murino. Este anticuerpo, bloqueaba la adhesión linfocítica a las vénulas endoteliales de los nódulos linfáticos in vitro, y bloqueaba el acúmulo de linfocitos en los nódulos linfáticos, in vivo. La L-selectina fué identificada como un marcador de superficie celular (Leu-8, TQ-1), encontrado en la mayoría de los leucocitos, linfocitos y monocitos humanos.

LIGANDOS DE LAS SELECTINAS

El conocimiento de que las selectinas contienen sitios homólogos para las lectinas tipo C, ha conducido la investigación hacia los ligandos de carbohidratos. Las selectinas han mostrado, de forma individual que se unen a una variedad de estructuras de carbohidratos naturales y sintéticas. Esas estructuras se agrupan en 3 categorías generales: a) oligosacáridos relacionados a sLe x, y sLe a, b) mono y polisacáridos fosforilados; y c) polisacáridos sulfatados (38).

SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Los principales miembros de la familia de las inmunoglobulinas de las moléculas de adhesión incluyen: la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1 o CD54), la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), y la molécula de adhesión plaqueta-célula endotelial (PECAM-1 o CD31). Los bajos niveles de ICAM-1, son constitutivamente expresados por el endotelio vascular y puede ser sobre-regulado por las citocinas inflamatorias IL-1, y TNF α . Opuesto a las selectinas, la expresión de ICAM-1 toma mayor tiempo para alcanzar sus niveles máximos (16 a 24 h) y permanece elevada por un periodo de tiempo mayor (>48 h). VCAM-1 al igual que ICAM-1 no está constitutivamente expresada sobre las células endoteliales, pero igualmente está sobre-regulada por la IL-1 y el TNF α ; su máxima expresión es a las 6 y 12 h. y persiste por un periodo largo de tiempo. Un tercer miembro de la superfamilia de la Ig es la PECAM-1 (CD-31). Esta molécula está constitutivamente expresada por el endotelio, así como por las plaquetas y la mayoría de los leucocitos. Esta, es preferencialmente expresada por el endotelio en uniones intercelulares y participa en interacciones homofílicas que afectan la integridad y posiblemente la permeabilidad del endotelio. Ambas

ICAM-1 y VCAM-1 apoyan la adhesión de los leucocitos a través de interacciones con la tercera clase de las moléculas de adhesión: las integrinas.

INTEGRINAS

Las integrinas son heterodímeros que consisten de una cadena α y una cadena β . LFA-1, Mac-1, y p150,95, están compuestas por una cadena común β y diferentes cadenas α . Ambos, monocitos y neutrófilos constitutivamente expresan los 3 tipos de integrinas antes mencionadas; mientras que la mayoría de los linfocitos solamente expresan Mac-1. La expresión de las integrinas, puede ser sobre-regulada por estímulos tales como la IL-8. Interesantemente, la participación de las integrinas constitutivamente expresadas en interacciones adhesivas con ligandos, requiere la activación que induzca cambios conformacionales en las moléculas. Factores tales como IL-8 y el factor activador de las plaquetas (PAF), se sabe que inducen rápidamente la activación de esas moléculas.

PAPEL DE LAS MOLECULAS DE ADHESION EN LA ISQUEMIA Y REPERFUSION

Los miembros de la familia de las selectinas, de las moléculas de adhesión celular, disminuyen la velocidad de las células que viajan a través de los vasos sanguíneos, iniciando el anclaje y el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio activado. Esto hace que la células se pongan en contacto con la pared de los vasos donde ellas son activadas por citoquinas, quimoquinas, o quimoatrayentes que se producen localmente. La activación de las integrinas leucocíticas conduce a una mayor interacción con los miembros de la familia de las inmunoglobulinas de las moléculas de adhesión, resultando en una firme y estable adhesión. Después de la firme adhesión a la pared de los vasos, los leucocitos se someten a una migración transendotelial desde la luz del vaso, a la superficie y atraviesan la matriz extracelular subendotelial, para acumularse, en los sitios de inflamación. La combinación específica de las señales moleculares provistas por la diversidad de citoquinas, moléculas de adhesión y quimoquinas han sido propuestas como un mecanismo para regular la especificidad y la selectividad del reclutamiento de los leucocitos en vivo.

El papel pivote jugado por la familia de las selectinas, en la iniciación del proceso de extravasación de leucocitos, apoya el razonamiento para el desarrollo de antagonistas de las selectinas, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Estudios en animales, particularmente en isquemia y

reperusión, han arrojado resultados alentadores con tratamientos que utilizan una diversidad de antagonistas de las selectinas, incluyendo carbohidratos, anticuerpos monoclonales, y formas solubles de las proteínas de las selectinas. Los ratones transgénicos deficientes de selectinas han probado ser una estrategia importante y efectiva para la evaluación potencial del papel de las selectinas en el tráfico de los leucocitos y en la inflamación.

Después de la activación, la firme adherencia de los leucocitos al endotelio, es mediado por una $\beta 2$ integrina (CD18) y sus ligando endotelial; una molécula de la superfamilia de las inmunoglobulinas: la ICAM-1.

La infiltración leucocítica al cerebro, se ha demostrado que ocurre, en la isquemia experimental del SNC, tan temprano como a las 4hrs y se eleva a las 24hrs, con una marcada infiltración, vista durante la reperusión, la mayor infiltración de leucocitos al lecho vascular se aprecia a las 12hrs, mientras que la máxima invasión de leucocitos al tejido isquémico se aprecia a las 24hrs después de la oclusión reversible de la arteria cerebral media (39)

ESTRATEGIAS PARA LA REDUCCION DEL DAÑO CELULAR EN EL SNC

Se ha demostrado mediante estudios que los factores que disminuyen o antagonizan a las moléculas de adhesión disminuyen el daño por reperusión mostrando que la depleción de leucocitos mejora el flujo sanguíneo en un modelo de infarto embólico, y que reduce el tamaño del infarto en un modelo de tromboembolismo (39,40).

Matsuo, Chen, Lindsberg, Chopp, usando anticuerpos monoclonales específicos en ratones y en ratas, dirigidos contra varios componentes del complejo CD18, en modelos de oclusión temporal de la arteria cerebral media, han demostrado que hay una reducción del tamaño del infarto y la infiltración leucocítica a las 24 hrs.

Estudios previos usando anticuerpos monoclonales para ICAM-1, en modelos animales han mostrado una reducción del proceso inflamatorio en asma y en el rechazo renal, así como en el daño pulmonar. En 1995, Zhang y colaboradores reportaron, que la terapia con anticuerpos monoclonales para ICAM-1, reducía la infiltración neutrofilica y reducía el tamaño del infarto después de la reperusión. Interesamente,

el efecto de esta terapia era insignificante, si había isquemia permanente; indicando, que la adhesión neutrofilica y el daño al tejido inflamatorio, eran más importantes cuando se establecía la reperfusión.

Morikawa y colaboradores observaron que la administración de un oligopéptido sintético de las selectinas, disminuye el tamaño del daño isquémico después de isquemia transitoria, pero no después de isquemia permanente (41).

TABLA 2. DATOS QUE INDICAN QUE LA NEUTROPENIA REDUCE EL DAÑO POR ISQUEMIA Y REPERFUSION (40)

Series	Animal	Sistema experimental	Hallazgos
Dutka et al,1989	perro	Embolismo aéreo ACI,1h. reperfusión variable.	La granulocitopenia mejora los PESS,durante la reperfusión,- reduce áreas de bajo flujo.
Grogaar et al,1989	rata	Oclusion carotidea bilateral, 15m;reperfusión una hora.	El suero anti-PMN condujo a mejorar el rFSC después de reperfusión.
Vasthare et al,1990	rata	Oclusión carotidea bilateral, 15min;reperfusión variable.	Animales leucopénicos tuvieron mayor amplitud en el EEG durante la reperfusión.
Bednar et al, 1991	conejo	Inyección de coágulo autólogo en la ACI mas hipotensión 45 min.reperfusión con transfusión sanguínea 4hrs.	El suero antineutrofilico permite mejor recuperación del FSC y disminuye el tamaño del infarto durante la reperfusión.
Schurer et al,1990	rata	Isquemia cerebral más hipotensión,15min.decapitación,1 hrs.después de retransfusión de sangre.	El suero antineutrofilico redujo la depresión del flujo sanguíneo.
Shiga et al,1991	rata	OACM,1h; reperfusión 24hrs.	Pretratamiento con Ab-antiPMN condujo a reducir el edema cerebral durante la reperfusión.
Shiga et al,1992	rata	OACM 1 h. reperfusión 24hrs.	Pretratamiento con ciclosporina redujo el edema cerebral y el tamaño del infarto durante la reperfusión
Heinel et al,1994	rata	OCB, 15min; reperfusión 1.25hrs.	Animales leucopénicos tuvieron mejor actividad en el EEG y en los PESS y menor tamaño del infarto.
Matsuo et al, 1994	rata	OACM 1h; reperfusión variable.	La MPO reflejó infiltrado de PMN, Ab antiPMN, redujo la actividad de la MPO y el tamaño del infarto.
Connolly et al, 1996	ratón	OACM, 45 min. reperfusión 24 hrs.	La neutropenia mejoró la reperfusión del flujo sanguíneo y redujo el volumen del infarto, el déficit y la mortalidad.

ACI, arteria carótida interna; PESS, potenciales evocados somatosensoriales; rFSC, flujo sanguíneo cerebral regional; EEG, electroencefalograma; OACM, oclusión arteria cerebral media; OCB, oclusión carotidea bilateral; MPO, mieloperoxidasa

Otros autores han demostrado que la heparina puede reducir la acumulación de leucocitos durante la reperusión cerebral, a través de su relación con glicosaminoglucanos que interfieren con las células de adhesión, posiblemente actuando a través de las selectinas o bien de las integrinas.

IMPLICACIONES CLINICAS

El daño cerebral secundario a un infarto isquémico focal o transitorio, es producido por una combinación de procesos, que incluyen daño por amino ácidos excitatorios, liberación de radicales libres, apoptosis y reacciones inflamatorias.

En base a datos de estudios experimentales, es evidente, que el daño por reperusión y la inflamación asociada, pueden limitar la eficacia de la terapia en el tratamiento del infarto agudo; a últimas fechas el uso de la terapia trombolítica.

El daño a la vasculatura durante la reperusión, puede ser una razón muy importante para incrementar la frecuencia de hemorragia intracraneal que se observa después del tratamiento con rTPA, en algunos pacientes. Aunque no hay estudios clínicos para el tratamiento del daño, por reperusión cerebral, agentes como el magnesio y anticuerpos contra moléculas de adhesión: anti-integrinas; se han estado probando para establecer el daño clínico en la isquemia y reperusión a nivel cardíaco (42-43)

Dado que la inflamación es el componente mayor del daño cerebral por isquemia y reperusión, los agentes que tienen como blanco las moléculas de adhesión o las citoquinas, pueden ser usados en conjunto con la rTPA, para maximizar la recuperación funcional y disminuir el riesgo de hemorragia. En el laboratorio la administración de anticuerpos anti ICAM-1, después de la isquemia temprana, se ha visto que prolonga la ventana terapéutica para el uso de rTPA (44). En el estado clínico, los anticuerpos contra ICAM-1, integrinas, y TNF α , ya están siendo probados para el tratamiento del rechazo de órganos y condiciones tales como artritis reumatoide (45-46), sería lógico también pensar, que esos agentes son eficaces, en el tratamiento del daño por isquemia y reperusión cerebral.

Otros autores han demostrado que la heparina puede reducir la acumulación de leucocitos durante la reperusión cerebral, a través de su relación con glicosaminoglucanos que interfieren con las células de adhesión, posiblemente actuando a través de las selectinas o bien de las integrinas.

IMPLICACIONES CLINICAS

El daño cerebral secundario a un infarto isquémico focal o transitorio, es producido por una combinación de procesos, que incluyen daño por amino ácidos excitatorios, liberación de radicales libres, apoptosis y reacciones inflamatorias.

En base a datos de estudios experimentales, es evidente, que el daño por reperusión y la inflamación asociada, pueden limitar la eficacia de la terapia en el tratamiento del infarto agudo; a últimas fechas el uso de la terapia trombolítica.

El daño a la vasculatura durante la reperusión, puede ser una razón muy importante para incrementar la frecuencia de hemorragia intracraneal que se observa después del tratamiento con rTPA, en algunos pacientes. Aunque no hay estudios clínicos para el tratamiento del daño, por reperusión cerebral, agentes como el magnesio y anticuerpos contra moléculas de adhesión: anti-integrinas; se han estado probando para establecer el daño clínico en la isquemia y reperusión a nivel cardíaco (42-43)

Dado que la inflamación es el componente mayor del daño cerebral por isquemia y reperusión, los agentes que tienen como blanco las moléculas de adhesión o las citoquinas, pueden ser usados en conjunto con la rTPA, para maximizar la recuperación funcional y disminuir el riesgo de hemorragia. En el laboratorio la administración de anticuerpos anti ICAM-1, después de la isquemia temprana, se ha visto que prolonga la ventana terapéutica para el uso de rTPA (44). En el estado clínico, los anticuerpos contra ICAM-1, integrinas, y TNF α , ya están siendo probados para el tratamiento del rechazo de órganos y condiciones tales como artritis reumatoide (45-46), sería lógico también pensar, que esos agentes son eficaces, en el tratamiento del daño por isquemia y reperusión cerebral.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

TITULO

PAPEL DE UN BLOQUEADOR DE LAS SELECTINAS (TBC-1269),
EN LA ISQUEMIA CEREBRAL, MEDIANTE OCLUSION
CAROTIDEA BILATERAL, EN RATAS.

OBJETIVOS

Demostrar que los neutrófilos juegan un papel importante en el daño por isquemia y reperfusión cerebral.

HIPOTESIS

Las selectinas juegan un papel importante en la activación y reclutamiento de los leucocitos, durante la isquemia y reperfusión, por lo tanto, el bloqueo de la activación de las selectinas puede ayudar a disminuir el daño tisular en la isquemia cerebral global.

El uso de TBC-1269, bloquea de forma efectiva a las selectinas, en la isquemia cerebral global.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio se realizó en ratas machos, Sprague-Dawley, que pesaron entre 275-300 gr. Para el estudio de sobrevida a 7 días, se utilizaron 50 ratas que fueron divididas en tres grupos: SHAM n=10, CONTROL n=30, TRATADO n=10 (tabla 1) y para el estudio histopatológico se utilizaron 4 ratas por grupo.

Al grupo sham solamente se le realizó disección de ambas arterias carótidas comunes a nivel cervical y registro de la presión arterial. El grupo control se sometió a oclusión carotídea bilateral a nivel cervical por espacio de 20 minutos más choque hemorrágico controlado, hasta alcanzar una presión arterial media de 50

mm de Hg. El grupo control se sometió a oclusión carotídea bilateral más choque hemorrágico controlado (47), y administración de un inhibidor de las selectinas (TBC-1269) a dosis de 25 mg/kg.

Los animales fueron anestesiados con ketamina (Ketalar, Parke Davis) intraperitoneal a dosis de 100mg/kg. y xylazina (Rompun, Milles Inc.) intramuscular a dosis de 16mg/kg. Para mantener la temperatura corporal a 37°C, se colocó al animal, sobre una almohadilla térmica. Se rasuró la cara ventral del cuello y se realizó una incisión media y utilizando técnica microquirúrgica, se disecaron ambas arterias carótidas comunes. A nivel de la región inguinal se realizó otra incisión y utilizando técnica microquirúrgica se identificaron la vena y la arteria femorales, las cuales se canularon para la administración de medicamentos y el registro de la presión arterial y producción de choque hemorrágico, respectivamente. El choque hemorrágico se produjo mediante la extracción de sangre a través de la línea arterial hasta alcanzar una presión arterial media de 50mm de Hg, tal como lo describen Smith y cols. (47), posteriormente, se procedió a la oclusión de ambas arterias carótidas comunes por espacio de 20 minutos.

Los animales del grupo sham se sometieron solamente al procedimiento quirúrgico, sin ser sometidos a oclusión ni choque hemorrágico. Los animales del grupo control fueron sometidos a oclusión carotídea por espacio de 20min. y choque hemorrágico más la administración de solución fisiológica, hasta alcanzar una presión arterial media de 80mm de Hg. Los animales del grupo tratado fueron sometidos al mismo procedimiento y además se les administró inmediatamente después del período de oclusión, inmediato a la reperusión un inhibidor de las selectinas (TBC-1269), a dosis de 25mg/kg de peso.

Para el estudio histopatológico y determinación de la actividad de la mieloperoxidasa oxidativa (MPO), los animales fueron sacrificados a las 10 hrs. de reperusión, siendo las muestras incluidas en parafina, para histopatología y en nitrógeno líquido para la determinación de MPO.

RESULTADOS

En nuestro modelo de isquemia cerebral asociado con choque hemorrágico controlado y tratamiento con TBC-1269, hubo una significativa mejoría en cuanto a la supervivencia de los animales, a 7 días, comparada con el grupo control ($p < 0.05$), tabla 2. Además, pudimos apreciar, que se alcanzaba una mejor supervivencia si la droga se administraba inmediatamente después de la reperusión. El grupo control tuvo una mortalidad

significativamente alta (60%), comparada con el grupo sham (0%), así como el grupo tratado (20%). No hubo diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo sham (gráfica i).

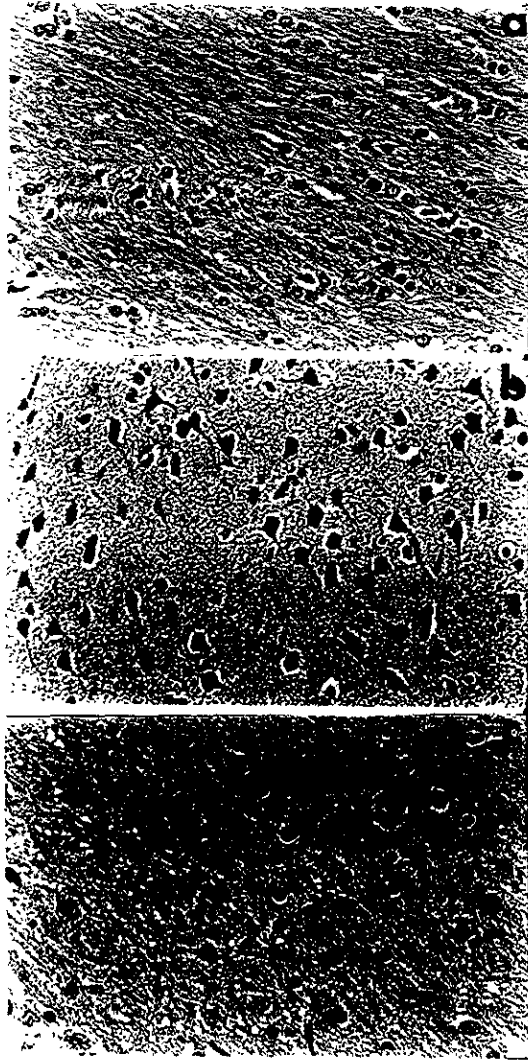


FIGURA 1. Fotomicrografía de cortes tisulares de la corteza frontoparietal de la rata teñidos con hematoxilina y eosina, a: sham, b: control y c: tratado. Se puede apreciar el daño hipoxico causado a las neuronas de los animales del grupo control.

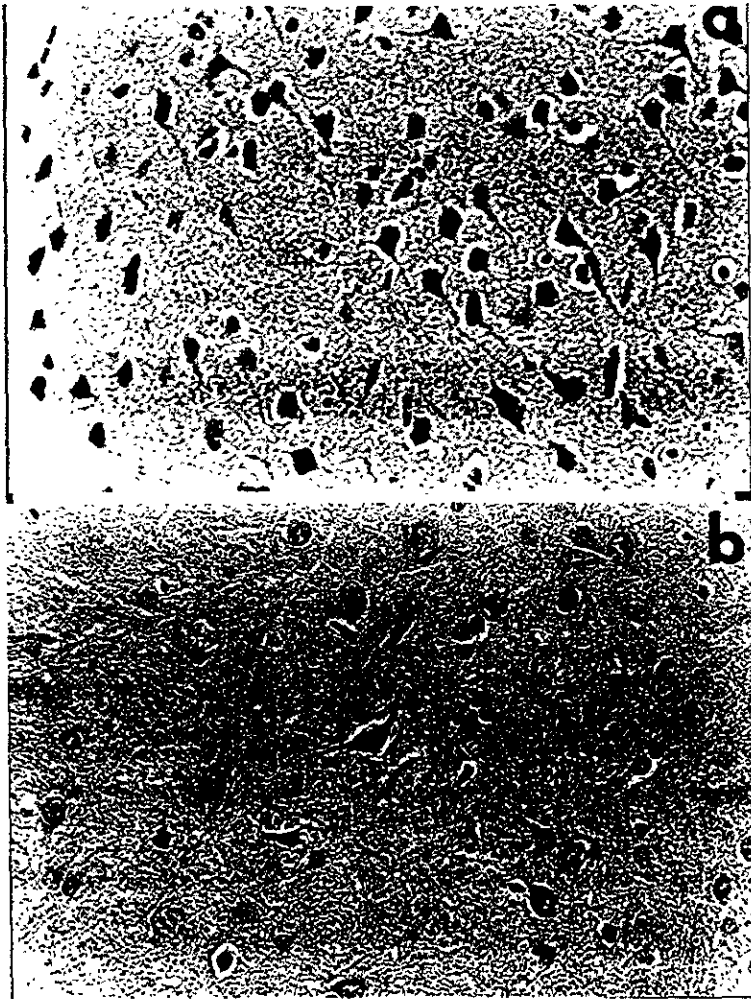


FIGURA 2. Fotomicrografía de cortes tisulares de la corteza frontoparietal de la rata, teñidos con hematoxilina y eosina, a: control, b: tratado. Se aprecia la disminución importante en el número de neuronas isquémicas en el grupo tratado.

No se apreció déficit neurológico, -contrario a lo descrito en la literatura utilizando este modelo de isquemia-(47); en los animales que sobrevivieron 7 días y en los animales que fueron sacrificados a las 10 hrs. de reperfusión para estudios de laboratorio e histopatología.

Los resultados de la actividad de la MPO, fueron negativos en los tres grupos de animales

Los resultados de histopatología, después de 10 hrs. de reperfusión, mostraron que el tratamiento con TBC-1269 disminuyó el número de neuronas isquémicas-observadas en un campo 40x- (fig. 1 y 2), comparada con el grupo control ($p < 0.05$). El número de neuronas isquémicas por rata, por grupo, fueron: sham 5.5 ± 0.5 , control: 35.6 ± 3.0 y tratado 18.1 ± 1.3 (gráfica 2 y 3).

DISCUSION

El objetivo de este estudio era demostrar, que las selectinas juegan un papel muy importante en el reclutamiento de los leucocitos, durante la isquemia cerebral y que la administración de un inhibidor de bajo peso molecular, (no un anticuerpo monoclonal), podría ser benéfico para el tejido afectado, disminuyendo daño por reperfusión.

Obtuvimos resultados favorables y quizá alentadores en cuanto a la sobrevida de los animales, apreciando que los del grupo tratado, tenían mejor sobrevida (80%), que los del grupo control (40%), y también pudimos ver que el número de neuronas isquémicas era significativamente menor en el grupo tratado que en el control (18.1 ± 1.3 y 35.6 ± 3.0), sin embargo, no demostramos un déficit establecido.

No apreciamos leucocitos en el tejido cerebral isquémico, en la microcopia de luz, lo cual fué confirmado por la actividad de la mieloperoxidasa oxidativa (MPO), la cual; fue negativa, en los grupos control y tratado.

En base a esto no podemos asegurar que los resultados obtenidos, hayan sido producto de la acción inhibidor de las selectinas, ya que no encontramos leucocitos en el tejido isquémico de los animales del grupo control. Podríamos tratar de explicar esto en base al tiempo de oclusión de las arterias carótidas, al tiempo en el que se sacrificó el animal para la realización de los estudios. O bien que el TBC-1269, tenga otro mecanismo diferente de acción, y permita que el daño tisular sea menor.

Es bien sabido que las selectinas median el papel inicial del rodamiento de los leucocitos y su unión al tejido endotelial activado y la extravasación hacia el tejido, por lo que es razonable postular, que el bloqueo

directo de éstas, disminuirá el daño asociado con la isquemia y la reperfusión. Este es un trabajo pionero utilizando este inhibidor de bajo peso molecular (TBC-1269), ya que los trabajos experimentales, previos sobre la inhibición de las selectinas, como ya se ha mencionado, han sido realizados utilizando anticuerpos monoclonales. Es necesario realizar estudios posteriores que continúen esta línea de investigación

CONCLUSION

Se han incrementado los esfuerzos clínicos, enfocados sobre los métodos de reestablecimiento del flujo sanguíneo en la fase aguda de la isquemia cerebral. Sin embargo, fuera del laboratorio, se ha puesto, relativamente, poca atención en la evaluación y disminución potencial de los efectos adversos, que pueden acompañar al reestablecimiento del flujo sanguíneo (daño por reperfusión). Una respuesta inflamatoria severa en el área de isquémica juega un papel importante en este daño por reperfusión.

Los compuestos diseñados para interferir con la función de las moléculas de adhesión y la citoquinas, parecen prometer moderar y/o disminuir la respuesta inflamatoria y el daño cerebral que ésta causa. Estos compuestos pueden aún alargar la ventana terapéutica, mientras que los agentes trombolíticos pueden ser seguramente administrados.

Estudiando y aprendiendo más y más de la respuesta inflamatoria, que inevitablemente acompaña a la reperfusión, el neurocirujano astuto puede ser capaz de aumentar la recuperación ante el daño potencialmente devastador del infarto agudo.

TABLAS

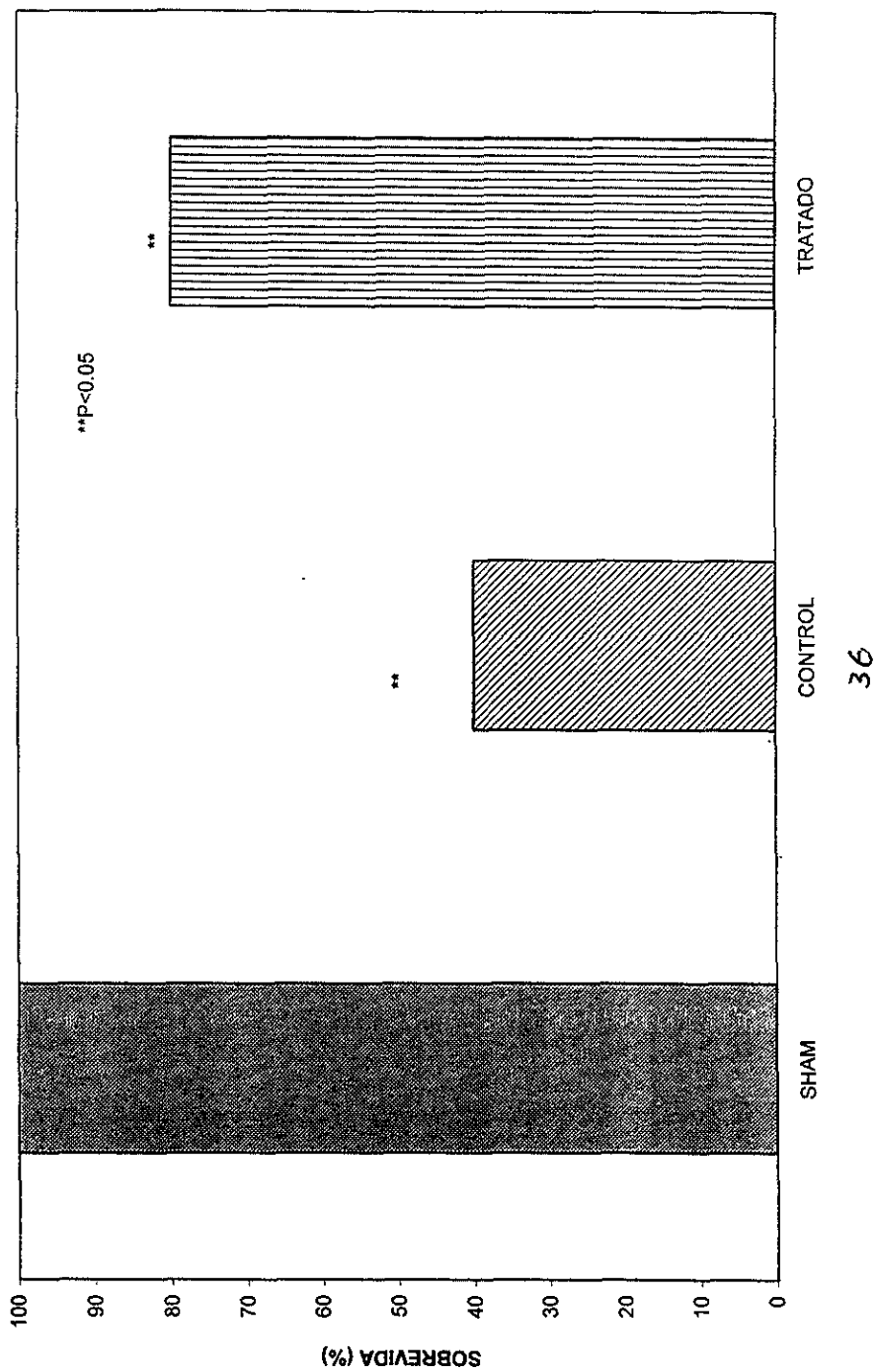
GRUPO	TRATAMIENTO	TIEMPO DE ADMINISTRACION
SHAM	Ninguno.	
CONTROL	Solución fisiológica. I.V.	Inmediato a la reperfusión.
TRATADO	TBC-1269 (25 mg/kg +sol. Fisiológica). *I.V.	Inmediato a la reperfusión.

TABLA 1. Grupos experimentales usados para el desarrollo del protocolo.
*I.V. Intravenoso.

GRUPO	No. DE ANIMALES	SOBREVIDA A 7 DIAS
SHAM	10	100%
CONTROL	30	40%
TRATADO	10	80%

TABLA 2. Esta tabla muestra el porcentaje de sobrevivida en cada uno de los grupos.

GRAFICA 1.



GRAFICA 2

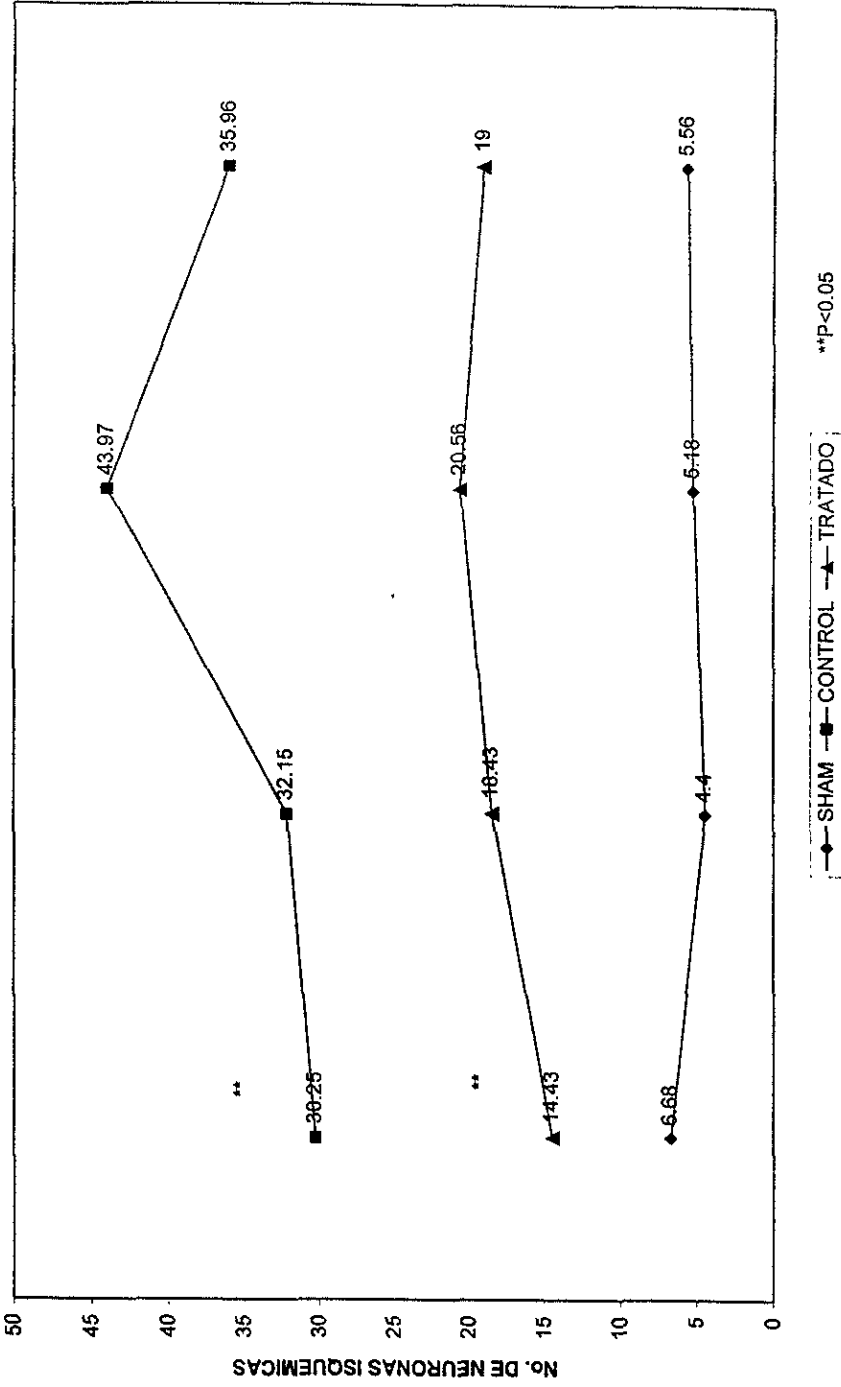
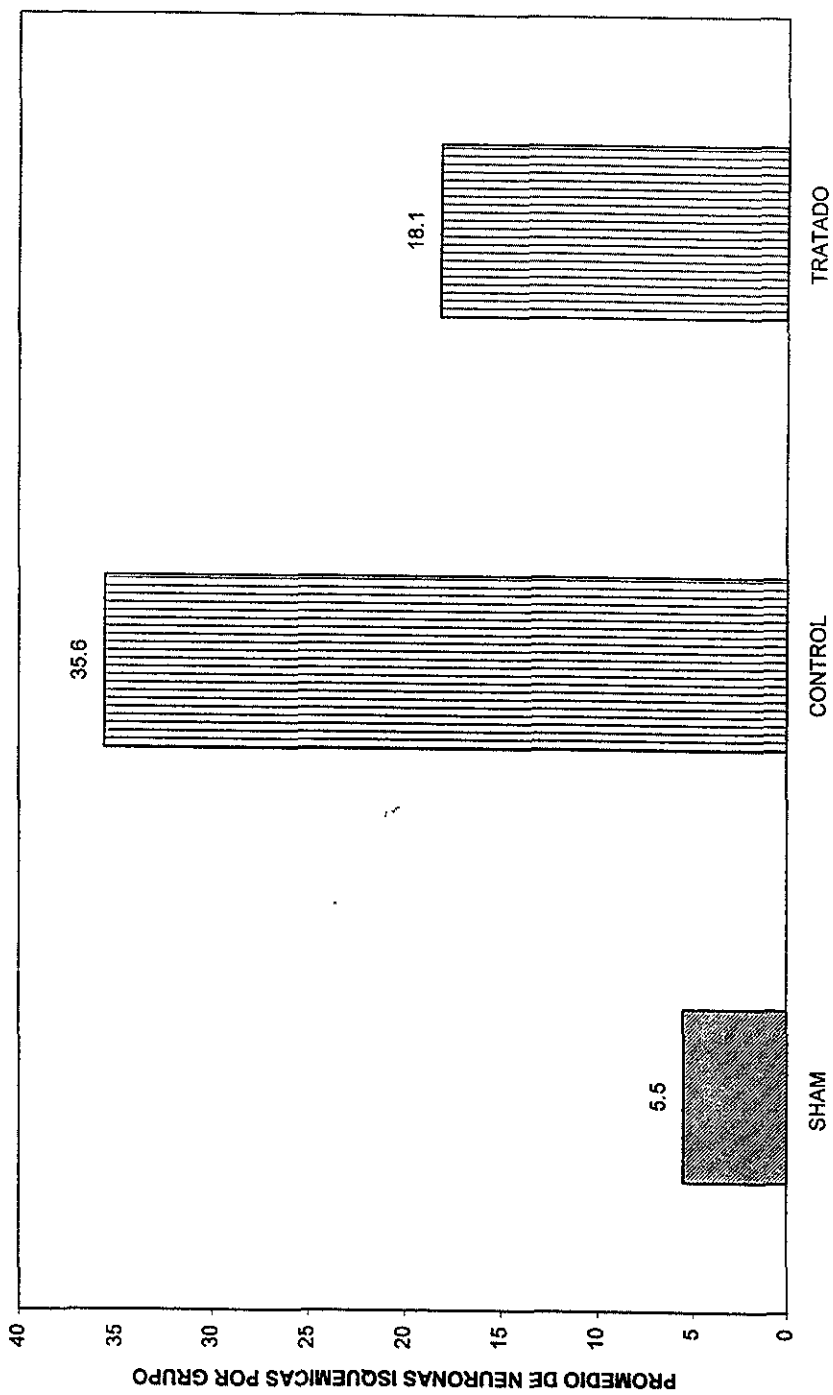


FIGURA 3



REFERENCIAS

1. Morgenstern BL, et al: Brain protection –Human data and potential new therapies. *New horinzons*. 1997. Vol 4, no. 5,397-405.
2. Kaplan B, Tanaba J, et al: Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22:22-1032-1039
3. Memezawa H, Smith ML, et al: Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992; 23:552-559
4. Heiss W-D, et al: Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 1983; 14:294-301
5. Jones TH, Morawets RB, et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54:773-782
6. Adams RD, Victor M. Principles of neurology , Sixth ed. New York, mcGraw Hill. 1997, 777-873
7. Fisher CM, ADAMS RD.: Observations in brain embolism with special reference to hemorrhagic infarction, in Furlan AJ(ed) : *The heart and stroke : exploring mutual cerebrovascular and cardiovascular issues*. 1987; Berling Springer-Verlag ;17-36
8. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke.: A classification and outline of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21:637-676
9. Fisher CM, Late life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 1980; 7,9-17.
10. Barnett HJM. Progress towards stroke prevention. Robert Wartenberg lecture. *Neurology (NY)*1980; 30:1212-1225
11. Easton JD, Hart RG, et al: Diagnosis and management of ischemic stroke: Part I, Threatened stroke and its management. *Cur Prob Cardiol* 1983; 8:1-76.
12. Millikan CH: Transient cerebral ischemic: definition on natural history. *Prog Cardiovasc Dis* 1980, 22:303-308
13. Ostrowski AZ, Webster JE et al: The proximal anterior cerebral artery: an anatomic study. *Arch Neurol* 1960; 3:661-664.
14. Jones HR Jr., Millikan CH. Temporal profile (clinical course) of acute carotid system cerebral infarction. *Stroke* 1976; 7:64-71.
15. Jones HR Jr, Millikan CH, et al. Temporal profile (clinical course) of acute vertebrobasilar system cerebral infarction. *Stroke* 1980; 11:173-177.
16. De Bono DP, Warlow CT. Potential sources of emboli in patients with presumed transient cerebral or retinal ischemia. *Lancet* 1981; 1:343-346.
17. Easton JD, Sherman DG. Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke* 1980; 11:433-442.
18. Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scan [suppl]* 1964; 9:1-83.
19. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology (NY)* 1982; 32: 871-876
20. Barinagarrementeria F, Cantú BC: Enfermedad vascular cerebral: diagnóstico y tratamiento. 1995; Syntex.
21. Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery*. Second edition. 1996.:2053-2065.
22. Astrup J, et al: Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12: 723-725.
23. Siesjo BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II. *Mechanisms of damage and treatment*. *J Neurosurg* 1992; 77: 337-354.
24. Benveniste H, et al: Elevation of extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. ; *J Neurochem* 1984; 43: 1369-1374.
25. Butcher SP, et al: Correlation between aminoacid release and neuropathological outcome in rat brain following middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1990; 21: 1727-1733.
26. Gill HC: Therapeutic approaches for clinical ischemia and reperfusion injury. *Shock*. 1997; Vol 8 No. 1: 26-32.
27. Tucker VL, Victorino GP: Methods for studying microvascular barrier function in ischemia reperfusion injury. *Shock*. 1997; Vol 8 No.1: 8-15.

28. Lefer, AM and Lefer D.J.: Pharmacology of the endothelium in ischemia reperfusion and circulatory shock. *Annu. Rev pharmacol. Toxicol.* 1993, 33,71.
29. Lefer, AM, Tsao ps, et al: Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of reperfusion injury following myocardial ischemia, *FASEB J.* 1991. 2029.
30. Schmid-Schonbein GW, et al: The interaction of leukocytes and erythrocytes in capillary and postcapillary vessels. *Microvasc Res* 1980. 19:45-70.
31. Peterson LP, Phillis JW.: Novel therapies for CNS injuries. Rationale and results. 1995.363-374.
32. Blixt A. Johnson P et al: Microscopic studies on the influence of erythrocyte concentration on the postjunctional radial distribution of leucocytes at small venular bifurcations. *Int J microcir Clin Exp* 1985. 4:141-156.
33. Mayrovitz HN, et al: *Leukocyte distribution to arteriolar branches: dependence of microvascular blood flow.* *Microvasc Res* 1985, 29:282-294.
34. Michael JE, et al: Ischemia/reperfusion-induced leukocyte endothelial interactions in postcapillary venules. 1997. *Shock*, vol,8,no.1, 16-25.
35. Springer TA, Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration- the multistep paradigm. 1994. *Cell* 1994; 76: 301-314.
36. Lasky LA, Selectins: interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. 1992. *Science*, 258: 964-969
37. Bevilacqua MP, Nelson RN: Selectins. 1993; *J Clin Invest* 91:379-387.
38. Peltz G. Leukocyte recruitment in inflammatory disease. 1996: 165-265. Springer.
39. Grace A. Pierce, Mathie Robert T., *Ischaemia-Reperfusion injury.* 1999:92-102, Blackwell Science.
40. Jean WC, et al.: Reperfusion injury after focal cerebral ischemia: the role of inflammation and the therapeutic horizon. 1998., *Neurosurg Vol.* 43 No. 6, 1382-1397.
41. Morikawa Eiharu et al, : treatment of focal cerebral ischemia with synthetic oligopeptide corresponding to lectin domain of selectin. 1996, *Stroke*, vol. 27, No5, 951-955.
42. Jang S, et al: Cell adhesion molecules in coronary artery disease. 1994: *J Am Coll Cardiol.* 24: 1591-1601.
43. Steurer G. et al: Acute myocardial infarction , reperfusion injury and intravenous magnesium therapy: Basic concepts and clinical implications *Am Heart J:*1996; 132:478-482.
44. Bowes MP, et al: Monoclonal antibodies preventing leukocyte activation reduce experimental neurologic injury and enhance efficacy of thrombolytic therapy. 1995; *Neurology* 45: 815-819.
45. Dinarello Ca, et al: Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993; 1829-1835.
46. Romer K, et al: Lack of in vitro synergy of clinical used antibodies specific for ICAM-1 and LFA-1. *Transplant Immunol.*1997; 5:162-164.
47. Smith Maj-Lis et al: Models for studying long term recovery following forebrain ischemia in the rat. 2. A 2-vessel occlusion model. *Acta Neurol Scand*, 1984; 69: 385-401.