

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

36
2ej

Hospital General de México S S
División de Enseñanza e Investigación

TRATAMIENTO MEDICO DE LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
ROBERTO MANUEL NAVA KURI

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



[Firma manuscrita]

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CILINT.FICA

[Firma manuscrita]

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Dr. Jorge Lozano Flores
Asesor de Tesina
Dr. Jorge Lozano Flores



MEXICO, D. F.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S. A.
1993
DIRECCION DE INVESTIGACION CIENTIFICA

1993

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 está 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.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	8
PRESENTACION	10
CAPITULO I .- ACTITUD DEL MEDICO EN LA SALA DE URGENCIAS	11
CAPITULO II.- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ISQUEMICA CEREBRAL	13
II.- ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA (Déficit Neurológico Isquémico Reversible e Infarto Menor)	13
II.1.- MODIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO	13
II.2.- ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	14
II.2.1.- ASPIRINA	14
II.2.2.- SULFINPIRAZONA	14
II.2.3.- DIPIRIDAMOL	15
II.2.4.- TICLOPIDINA	15
II.2.5.- EXPECTATIVAS A FUTURO	15
II.3.- ANTICOAGULANTES	16
II.3.1.- CUMARINICOS	16
II.3.2.- HEPARINA	17
II.3.2.1.- HEPARINOIDES	17
II.4.- REVASCULARIZACION QUIRURGICA	18
II.4.1.- ENDARTERECTOMIA CAROTIDEA	18
II.4.2.- ANASTOMOSIS EXTRACRANEAL-INTRACRANEAL	19
II.5.- ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS	19
CAPITULO III.- INFARTO CEREBRAL AGUDO	21
III.1.- PRIMEROS PASOS: LO QUE NO SE DEBE HACER	21
III.2.- MEDIDAS GENERALES	22
III.2.1.- REPOSO	22
III.2.2.- APOYO VENTILATORIO	23

III.4.2.2.- SKF 10 047	36
III.4.2.3.- MEMANTINA Y AMANTADINA	37
III.4.2.4.- DEXTROMETORFAN	37
III.4.2.5.- PROPENTOFILINA	38
III.4.3.- LACTATO	38
III.4.3.1.- INSULINA	38
III.4.3.2.- DICLOROACETATO	38
III.4.3.3.- BARBITURICOS	39
III.4.4.- RADICALES LIBRES	39
III.4.4.1.- SUPEROXIDODISMUTASA	40
III.4.5.- GANGLIOSIDOS	40
III.4.5.1.- GANGLIOSIDO GM 1	40
III.4.6.- NALOXONA	41
III.4.7.- OTRAS MEDIDAS FARMACOLOGICAS	41
III.5.- EDEMA CEREBRAL	43
III.5.1.- ESTEROIDES	44
III.5.2.- MANITOL	44
III.5.3.- HIPERVENTILACION	45
III.5.4.- GLICEROL	45
III.5.5.- OTROS	46
III.6.- MEJORIA DE LA OXEMIA	46
III.6.1.- OXIGENO HIPERBARICO	47
III.7.- ESTRATEGIA TERAPEUTICA A SEGUIR	47
CAPITULO IV.- HEMORRAGIA INTRACRANEAL	49
IV.1.- HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (PARENQUIMATOSA)	47
IV.1.1.- MANEJO AGUDO	49
IV.2.- HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA	50

IV.2.1.- MANEJO AGUDO	51
CONCLUSIONES	53
APENDICE I	57
APENDICE II	61
APENDICE III	63
BIBLIOGRAFIA	64

INTRODUCCION

La Enfermedad Vascolar Cerebral (EVC) ocupa uno de los primeros lugares en frecuencia entre las enfermedades de indole neurológica que el Médico Internista enfrenta a menudo en su práctica diaria. En los Estados Unidos se registran aproximadamente 500 000 nuevos casos de Infarto Cerebral cada año, y representa la tercera causa de muerte después de las Enfermedades Cardiacas y el Cáncer (1, 2). En nuestro país se ubica como la séptima causa de mortalidad general. En el Servicio de Urgencias de este Hospital General de México, en un periodo comprendido entre los años de 1988 a 1992, 10 082 pacientes han sido ingresados en el área de Medicina Interna, de los cuales, el Diagnóstico principal de Enfermedad Vascolar Cerebral se ha realizado en B10, lo que representa un 8.03 % de incidencia global (Dr. Nieto de Pascual, comunicación personal). Aproximadamente la mitad de todos los individuos que sobreviven a un EVC quedan incapacitados debido a un déficit neurológico permanente de distinta magnitud y que en ocasiones los condena a una dependencia total para poder subsistir (2).

Pese a ser conocida desde la antigüedad la EVC han transcurrido muchos años desde que la medicina moderna se encarga de su atención y de sus cuidados sin que se tenga hasta el momento actual un manejo estandarizado, eficiente y exitoso para tratarla, es más, es frecuente que frente a este tipo de enfermedad el médico y el resto del equipo de salud manifiesten una actitud "negativista", desesperanzada con una tendencia a calificarla como a una enfermedad más que como a un síndrome el cual reviste diferentes etiologías y por lo tanto distintas potencialidades terapéuticas. A menudo la EVC se le aplica la nominación de "Accidente" Vascolar Cerebral, un término que supone un sentido fatalista, catastrófico y no previsible que origina el desencanto para realizar su manejo de tal forma que cuando el médico enfrenta un cuadro de EVC la primera idea que viene a su cabeza es de que "el daño está consumado y no hay nada más por hacer" (3).

Aunque el manejo médico primordial de toda enfermedad es prevenirla, y para la EVC existe mucho por hacer en este aspecto,

la presente monografía se enfocará especialmente a los aspectos médicos del tratamiento en el periodo agudo de la enfermedad. En los últimos 30 años la terapéutica se ha sometido a una intensa evaluación, sin embargo, es hasta la última década en que los conocimientos más exactos de los aspectos fisiopatogénicos, apoyados en una tecnología más desarrollada redundarán seguramente en una terapéutica más sensata y exitosa. No obstante, el tratamiento de la EVC, como mucho en medicina no escapa a las "modas" de mayor o menor duración, no siempre basadas en estudios serios, multicéntricos y prospectivos, ya que estos estudios enfrentan numerosas dificultades en su desarrollo, a saber, la dificultad para reunir grupos homogéneos de pacientes, la distancia no siempre bien salvada entre los modelos experimentales animales y los estudios en humanos, las dificultades éticas en el manejo de pacientes gravemente enfermos y en riesgo de morir o de quedar con secuelas permanentes desastrosas, así como lo intrincado del Sistema Nervioso Central con todos sus componentes y con todos los territorios susceptibles de afectación por un déficit circulatorio (4, 5).

Lo anterior nos hace llegar a un estado en el cual se ha logrado un adelanto sorprendente en el conocimiento de los cambios celulares y subcelulares que siguen al déficit circulatorio que no corresponde todavía a un éxito terapéutico equiparable. La literatura médica es copiosa en muchos aspectos clínicos y de laboratorio del EVC, pero contrastantemente sobria en las publicaciones referentes a la terapéutica. De acuerdo a los datos del estudio de Rochester tanto la EVC como su mortalidad han declinado más del 50% y la sobrevida a largo plazo ha mejorado en más del 70% comparando los años 1945-1949 y 1970-1974, explicándose esto por un mejor control de las enfermedades cardiovasculares que continúan siendo uno de los factores de riesgo mayores para la EVC; no obstante, la sobrevida a 3 días de instalada la enfermedad no mostró ningún cambio y la sobrevida a 30 días se redujo muy poco; esto refleja que la mortalidad en la fase aguda prácticamente no ha cambiado (6).

P R E S E N T A C I O N

Definiremos, sin que esto sea fácil, a la EVC como un síndrome caracterizado por la instalación más o menos súbita de una disfunción del Sistema Nervioso Central ocasionada por una enfermedad o alteración en su circulación sanguínea principalmente de tipo isquémico (Trombosis o Embolia) o hemorrágico (7). Pocos síndromes son más difíciles de clasificar que la EVC (8) y hasta la actualidad las clasificaciones se siguen dando así como las modificaciones a las mismas. Rebasaría la intención del presente trabajo detallar este tópico, el que sólo abordaremos con el fin de proponer esquemas terapéuticos a las entidades de más frecuente presentación. De igual manera el amplísimo campo de la fisiopatología sólo se tocará en función de los medicamentos o las medidas terapéuticas aquí tratadas. El abordaje diagnóstico y el cuadro clínico de la EVC precisarían de un tratado de los que por fortuna se han hecho varios, por lo que en el primer capítulo sólo se tratará un esbozo de la actitud médica de principio ante este tipo de Síndrome. Como el trabajo se intitula, se describirán aspectos Médicos del Tratamiento de la EVC, no los quirúrgicos. A partir de la presentación de los esquemas terapéuticos mayormente aceptados, se comentarán también los aspectos de vanguardia reportados en la literatura más reciente, aun cuando no se tenga todavía para ellos estudios clínicos sólidos en humanos.

Tomando en cuenta la epidemiología brevemente comentada en la introducción, salta a la vista que la presentación aguda de la EVC significa todo un reto al clínico para el cual debe poner en práctica lo mejor de su saber y de su hacer, pues se encuentra verdaderamente ante una Emergencia. Por ésta razón la información recopilada en este trabajo pretende ofrecer una contribución al quehacer médico en beneficio de tantos pacientes que día a día se ven expuestos ante esta devastadora realidad.

CAPITULO I

ACTITUD DEL MEDICO EN LA SALA DE URGENCIAS

El Médico Internista es frecuentemente llamado para realizar la evaluación inicial de pacientes con sospecha de EVC, con el fin de darle pronto diagnóstico y manejo. Al igual que en otros casos, y diríamos, muy especialmente en estos, el primer paso es obtener una Historia Clínica de los aspectos sobresalientes. De especial interés se determinará la actividad del paciente al inicio de los síntomas, el patrón de progresión de los mismos y los síntomas acompañantes. Cualquier historia de EVC o de Ataque Isquémico Transitorio (AIT) debe ser conocida, así como los antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, sangrado o coagulopatías, hiperlipidemias y cáncer, entre los principales. La exploración física es esencial, en cuanto muchos pacientes serán incapaces de aportar datos por sí mismos, por lo que debe hacerse en forma completa, no sólo desde el punto de vista neurológico. Los exámenes de laboratorio se solicitarán a continuación, dirigidos especialmente a los hallazgos positivos encontrados en el interrogatorio y exploración física, así como los mínimos necesarios que incluyan los siguientes: Biometría hemática completa, pruebas de tendencia hemorrágica, velocidad de sedimentación globular, electrolitos, y electrocardiograma, así como telerradiografía de tórax. Finalmente, después de haber hecho el mejor esfuerzo por determinar la etiología de la E. V. C., se procederá a los estudios más específicos, tales como la Tomografía Computada, la Resonancia Magnética Nuclear o la punción lumbar. Después de determinar la naturaleza de la EVC, esto es, isquémico, infarto o hemorragia, así como su localización (ver el resumen de los principales síndromes en el Apéndice II), se deberán considerar las mejores posibilidades terapéuticas (9). La tendencia en algunos países desarrollados es canalizar a este tipo de pacientes a unidades específicas de Cuidados Neurológicos y establecer políticas de información y organización de servicios a la comunidad específicamente para estas entidades (10, 11), pues se ha detectado en este tipo de países que hasta un 66.6 % de individuos afectados ignoran lo que en realidad les está ocurriendo y el tiempo promedio entre la instalación de los síntomas y la llegada al servicio de Urgencias se ha calculado en 24.1 hrs (12), lo cual influye notablemente en la oportunidad que

tiene el médico para ejercer acciones terapéuticas que en realidad "rescaten" el tejido potencialmente recuperable (zona de penumbra isquémica) y de esta forma el pronóstico sea más favorable. Otros de los aspectos que se deben evaluar para el manejo más certero de cada caso, serán, las posibilidades socioeconómicas del enfermo y los familiares, así como los recursos disponibles de cada Unidad Clínica a fin de tener una aproximación lo más cercana sobre un pronóstico real y las expectativas de éxito que cada caso particular encierre, pues es de todos conocido que en la gran mayoría de los casos la ayuda familiar actual y futura, así como el factor cultural y económico, entre otros, son bastante desfavorables en nuestro medio para abrigar expectativas ambiciosas, pues la familia busca en realidad un "asilo" que la libre de la "carga" social y económica de tener en casa un desvalido que les exigirá cambios en su dinámica como grupo, muchas de las veces, insuperables.

CAPITULO II

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ISQUEMICA CEREBRAL

II.- ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA (ICT)

Un ataque isquémico transitorio es un factor predictivo y predisponente muy importante del desarrollo de un evento vascular cerebral oclusivo que genere un infarto cerebral agudo. Si no se instituye ninguna terapéutica, un tercio de los pacientes desarrollarán un infarto cerebral. Se caracteriza por un episodio corto de déficit de la función cerebral, focal, no convulsivo causado por la interrupción reversible del flujo sanguíneo hacia un área del encéfalo que se instala habitualmente en forma abrupta sin causa desencadenante aparente y que persiste de 2 a 20 minutos y en raras ocasiones hasta 24 hrs, con la recuperación íntegra del estado previo de función cerebral. Cuando el déficit funcional se resuelve en un período promedio de 3 semanas se le considera como un Déficit Neurológico Isquémico Reversible, o un Infarto Menor (13).

II.1.- MODIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO

La isquemia cerebral es una enfermedad compleja con factores genéticos y medioambientales que interfieren en su patogénesis. Los primeros de más difícil comprobación que los segundos, dentro de los cuales destacan la hipertensión, la enfermedad cardíaca (fibrilación auricular, enfermedad valvular mitral), diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo e hiperfibrinogenemia, así como la edad avanzada, el sexo masculino y la historia familiar positiva para la EVC. Aunque algunos de ellos han sido cuestionados (tabaquismo, abuso de alcohol, cafeína y dieta) la atención de estos factores merece una atención crucial en la prevención y en la reducción en la incidencia del ataque isquémico cerebral y/o infarto cerebral (14-23). Una combinación de medicamentos, medidas higiénico dietéticas y cambios en el estilo de vida son por el momento las estrategias más recomendables para disminuir la morbilidad.

11.2.- ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

11.2.1.- ASPIRINA

El papel de la aspirina para reducir el riesgo de la EVC ha sido reconocido en los últimos 40 años pero los estudios en gran escala en esta área se iniciaron desde los últimos años de la década de los setentas. Aún cuando los estudios han variado en diversa medida en sus criterios de inclusión y en las dosis utilizadas, los resultados conjuntos demuestran que una dosis diaria desde 300 hasta 1500 mg de aspirina reduce el riesgo de la recurrencia de un ataque isquémico en pacientes con ICT de un 20 a 25%. Los primeros estudios sugerían que la disminución del riesgo de isquemia o muerte se restringía al sexo masculino, sin embargo los estudios más recientes no han logrado corroborar este supuesto. La mayoría de los estudios han usado dosis diaria de 900 a 1200 mg, sin embargo, el análisis de los resultados no concluye aún diferencias significativas entre las distintas dosis utilizadas e inclusive, cantidades tan pequeñas como 30 mg han mostrado tanta efectividad como 300 mg, aunque, desde luego, con muchos menores efectos gastrointestinales secundarios que son, junto con la tendencia al sangrado algunas de las pocas limitantes que existen para su utilización (amén de los pacientes alérgicos). La dosis más efectiva permanece aún en controversia (24-27). El principal mecanismo por el que actúa la aspirina es mediante la inactivación de la ciclooxigenasa especialmente en plaquetas y en el endotelio vascular acetilándola en forma irreversible hasta que se forman nuevas plaquetas, ya que las afectadas, por ser células primitivas, ya no sintetizan nuevas proteínas; de esta forma la aspirina detiene la producción del tromboxano A₂ y de ahí, inhibe la agregación plaquetaria. Mientras que a nivel endotelial, un efecto similar disminuye transitoriamente la producción de prostaciclina, vasodilatador y antiagregante natural, porque el epitelio puede regenerar su producción metabólica y síntesis protéica (28).

11.2.2.- SULFILPIRAZONA

Por su efecto de inhibir diversas funciones plaquetarias, incluyendo la reacción de liberación y adherencia a las células subendoteliales así como la inhibición en la síntesis de

prostaglandinas (200 mg 4 veces al día) se utilizó para la prevención de la muerte súbita después de un infarto al miocardio, y aunque algunos textos describen su uso en la prevención de la ICT, no se dispone de estudios recientes que avalen su uso y está demostrado que la aspirina es muy superior (28).

II.2.3.- DÍPIRIDAMOL

Hasta mediados de los ochenta el dipiridamol se utilizó ampliamente en combinación con la aspirina para potencializar su efecto inhibitorio de las plaquetas. Sin embargo estudios posteriores demostraron que su utilización no agregaba mayor ventaja al uso de aspirina. En la actualidad el uso rutinario de dipiridamol en la EVC es empírico y no se tiene evidencia directa de su eficacia que avale su utilización (24, 26, 29).

II.2.4.- TICLOPIDINA

Es un agente antiplaquetario relativamente nuevo cuya utilidad se ha estudiado en la prevención de la ICT (500 mg diarios) reportándose una ligera superioridad a la aspirina en la prevención tanto primaria como secundaria de la ICT así como la prevención de muerte. Sin embargo, su alto costo en comparación con la aspirina y la presencia de algunos efectos adversos como la neutropenia cuestionan esta superioridad (15% mejor que la aspirina) (24, 30-32). Previene la agregación plaquetaria a través de un efecto directo en la membrana de la plaqueta e inhibe su unión con el fibrinógeno. No parece afectar el metabolismo del araquidonato ni tampoco inhibe la producción de prostaciclina (15).

II.2.5.- EXPECTATIVAS A FUTURO

Se están desarrollando actualmente experimentos con compuestos antiagregantes plaquetarios que bloquean sus receptores naturales, impidiendo de esta manera su acción y, a diferencia de la aspirina, no interfieren con el metabolismo y producción de los derivados del Acido Araquidónico, dándose por hecho el gran beneficio que resulta al no impedir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras tales como la Prostaciclina, pero si bloquear los efectos de agregación plaquetaria, vasoconstricción y broncoconstricción del tromboxano A2 uniéndose competitivamente a sus

receptores. Dichos compuestos (Sulotroban, Daltroban, GR 32191, S-145, BAY U3405) pueden aplicarse por vía oral y ya se encuentran en estudios preliminares en humanos (33-35). Existe también un reporte del uso de un agente antiplaquetario análogo de la prostaciclina (TRK-100) que inhibe el depósito de plaquetas en las lesiones carotídeas ateromatosas (36).

II.3.- ANTICOAGULANTES

Los fármacos anticoagulantes pueden prevenir la ICT y el infarto inminente. También pueden detener el avance de un evento trombótico progresivo, pero no en todos los casos. No tienen ninguna utilidad en el infarto completamente desarrollado. La incidencia de complicaciones hemorrágicas (2 a 22%) limita considerablemente el valor de su uso. Los que se ocupan con mayor frecuencia son los derivados de la cumarina y la heparina. No deben prescribirse a pacientes irresponsables o a los que por sus condiciones no puedan asistir a un control periódico de laboratorio. Están contraindicados en pacientes con tendencia al sangrado, úlcera péptica, uremia o enfermedad grave del hígado e igualmente no se recomiendan en aquellos pacientes propensos a traumatismos (15, 37, 38). Debido a que el clínico no puede en base a la evaluación inicial predecir en realidad que pacientes desarrollarán un curso progresivo hacia el establecimiento de un infarto y cuales no, algunos autores recomiendan el uso rutinario de anticoagulación una vez demostrado que el evento isquémico no es hemorrágico o no hay contraindicaciones para la misma (24). Deben conocerse las medidas de emergencia necesarias para revertir el efecto anticoagulante en forma precoz si se presenta alguna complicación hemorrágica (39).

II.3.1.- CUMARINICOS

La efectividad de la anticoagulación oral aún no está totalmente probada en la prevención de la EVC, y no debe considerarse como tratamiento de primera línea excepto en circunstancias especiales (v.gr. prevención del embolismo en fibrilación auricular y prótesis valvulares cardíacas). Hidroxicumarina (75 mg/día) o Warfarina (2-15 mg/día) son de utilidad si mantienen el tiempo de protrombina de 1.5 a 2 veces el control basal. En pacientes con enfermedad reumática valvular cardíaca, con fibrilación

auricular crónica o con cardiomiopatía dilatada la anticoagulación debe mantenerse de por vida, o hasta que surja una contraindicación para su uso (13, 15, 24, 37, 38, 40).

II.3.2.- HEPARINA

La anticoagulación por corto tiempo con heparina intravenosa para prevenir el infarto cerebral después de un episodio de ICT puede estar indicada en pacientes con un riesgo elevado, tales como estenosis carotídea o vertebrobasilar con formación de trombos o una fuente embolígena cardíaca. La dosis habitual es de una inyección inicial en bolo de 5 a 10 mil U. seguida de una infusión continua de mil a 2 mil U/hora, o en forma alternativa, bolos repetidos de 5 a 10 mil U cada 4 horas (para revertir su efecto, Sulfato de Protamina 1 mg por cada 100 U.). El deterioro neurológico progresivo se redujo en forma mínima (de 19.5 a 17%) cuando se usó heparina comparada contra placebo (Ann Intern Med; 105:825-8. 1986). La hemorragia cerebral es la complicación más temida con el uso de heparina en la isquemia cerebral pero se ha encontrado que su incidencia es mayor cuando el infarto es amplio y en embolias de origen cardíaco. La transformación hemorrágica secundaria de un infarto agudo isquémico puede ocurrir en ausencia de terapia antitrombótica, pero es más severa y se asocia con un deterioro clínico mayor en los pacientes que la reciben (13, 15, 24, 37, 38, 41).

II.3.2.1.- HEPARINOIDES

Las fracciones de heparina de bajo peso molecular y sus afines sintéticos (glicosaminoglicanos) llamados heparinoides son agentes antitrombóticos clínicamente efectivos que tienen la ventaja de producir menos eventos de sangrado que la heparina normal. Debido a que tienen menor efecto en las plaquetas y una actividad anticoagulante restringida. Su rango es más amplio entre la prevención de la trombosis y la posibilidad de sangrado. Han sido empleados con relativa utilidad y eficacia en el tratamiento de la trombosis venosa profunda en pacientes con infarto cerebral agudo mostrando una baja incidencia (aproximadamente 2%) de hemorragia cerebral secundaria. Aún ameritan de estudios prospectivos bien diseñados a fin de evaluar su verdadera utilidad (24, 42).

II.4.- REVASCULARIZACION QUIRURGICA

La enfermedad vascular aterosclerótica extracraneal es importante desde el punto de vista clínico por dos razones. Primero, porque es una señal común de lesiones ateroscleróticas en otras arterias del cuerpo, particularmente las coronarias, lo cual se asocia a un mayor riesgo de infarto miocárdico y muerte, y, segundo, porque es una causa potencial de infarto cerebral que a largo plazo incapacita o mata, especialmente a las personas ancianas. La ICT se asocia en gran medida a estos defectos vasculares que se localizan en los 2 cm proximales de la arteria carótida interna, en la arteria vertebral o en la carótida común en orden de frecuencia (43). Por estas razones, la resolución quirúrgica o mejoramiento de estas lesiones, teóricamente redundará en un menor riesgo de producir isquemia o infarto cerebrales. Cuando se ha producido infarto total, aunque se restablezca la luz del vaso afectado, el resultado es ineficaz (37).

II.4.1.- ENDARTERECTOMIA CAROTIDEA - VERTEBRAL

PACIENTES ASINTOMATICOS.- Cuando el paciente es portador de enfermedad carotídea oclusiva, pero no tiene síntomas, el manejo médico se impone para el mejor control de los factores de riesgo (ver II.1). La eficacia del tratamiento antiagregante plaquetario (ver II.2) en estos pacientes aún es incierto, pero debe intentarse. Dos son los factores principales que incrementan el riesgo de isquemia: el grado de estenosis y el tamaño y la ulceración de las placas ateromatosas. Ante estos factores, algunos autores recomiendan el procedimiento quirúrgico siempre y cuando no coexistan angina inestable o activa, infarto reciente del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (43). No obstante los estudios comparativos entre el tratamiento médico y quirúrgico en este tipo de pacientes no han sido concluyentes (44).

PACIENTES SINTOMATICOS.- En los pacientes que no esté contraindicada la cirugía y que tengan síntomas relacionados con la estenosis carotídea (ICT) pueden resultar beneficiados por la endarterectomía carotídea aunada al control de los factores de riesgo y a la terapia con aspirina. En los pacientes sintomáticos de alto riesgo quirúrgico conviene el tratamiento con anticoagu-

lantes por corto tiempo (3 meses) seguido de terapia antiagregante plaquetaria. Debido a que el riesgo de las complicaciones en los pacientes con estados agudos de infarto cerebral es alto, la endarterectomía en caso de estar indicada, se recomienda posponerla de 3 a 6 semanas. En los pacientes con enfermedad aterosclerosa de la arteria vertebral la terapia con antiagregantes plaquetarios o anticoagulación es el primer paso para su manejo. Si éste falla, la cirugía se deberá considerar en los raros casos en que la lesión se encuentra muy cercana al origen de la arteria vertebral (15, 43).

II.4.2.- ANASTOMOSIS EXTRACRANEAL - INTRACRANEAL

Se puede realizar un puenteo quirúrgico entre 2 vasos con la idea de mejorar el flujo sanguíneo en el que está afectado, colocando el puente por delante del segmento estenótico, por ejemplo, de la arteria carótida común a la arteria vertebral, o entre una rama de la carótida externa hacia un vaso intracraneal, ya sea por anastomosis directa o interponiendo un puente venoso. Los estudios hasta el momento no han demostrado el éxito esperado y las complicaciones pueden ser de mayor riesgo que el beneficio deseado, por lo que aún no se cuentan con estrategias seguras para incluir pacientes en esta modalidad de tratamiento, sin embargo, los mejores candidatos serán aquellos cuyas lesiones ateroscleróticas no sean accesibles a la endarterectomía (13, 38, 45, 46).

II.5.- ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

El objetivo principal del tratamiento médico es la prevención del infarto cerebral. Idealmente se deberían descubrir a los pacientes en la fase asintomática de la aterosclerosis y modificar o controlar al máximo los factores de riesgo que en ellos coexistieran. El paciente con ICT habitualmente se le conoce durante la fase aguda y se le etiqueta como tal después de las primeras 24 hrs. del evento agudo, una vez que ha alcanzado la recuperación íntegra del déficit neurológico. Sin lugar a dudas, podemos decir que este grupo de pacientes es el que más exige la participación activa del médico en vistas a un diagnóstico integral lo más preciso posible y al logro de actitudes terapéuticas y preventivas para evitar que ocurran nuevos eventos isquémicos

transitorios, o en caso contrario, lo que sería peor, la instalación o progresión hacia un déficit circulatorio con daño neurológico secundario permanente. Este es el grupo de pacientes en el que se deberán invertir los mejores recursos diagnósticos y terapéuticos, pues después de un "primer aviso" mal haríamos en desatenderlo, ya que no todos los pacientes correrán con esta "suerte" de un evento inicial de casi nula repercusión neurológica.

- ICT en los primeros 10 días de evolución: internar al paciente para estudios diagnósticos completos, valorando la utilidad de la heparina (5 000 U SC c/12 hrs.) o el uso de aspirina (100 - 300 mg/día) en forma precoz.

- ICT mayor de 10 días de evolución: iniciar terapia con aspirina (100 - 300 mg/día) y sus estudios de escrutinio como paciente externo.

- Si los estudios demuestran una lesión aterosclerótica del sistema vertebrobasilar o carotideo de alto riesgo o no accesible para la terapia quirúrgica, mantener la aspirina (100 - 300 mg al día) y modificar los factores de riesgo.

- Si se demuestran una estenosis carotídea mayor del 50% o una placa ulcerada, o ambos, y no hay contraindicación para la cirugía, intentar la endarterectomía carotídea además de la terapia con aspirina así como la modificación de los factores de riesgo.

CAPITULO III

III. INFARTO CEREBRAL AGUDO (I C A)

III.1.- PRIMEROS PASOS: LO QUE NO SE DEBE HACER.

Ante la gravedad de esta emergencia (equiparable en su debida proporción al infarto agudo del miocardio), la actitud del médico debe ser eficaz y oportuna para proponer la mejor estrategia en el diagnóstico y manejo de esta devastadora enfermedad. Valga pues iniciar su comentario terapéutico con algunos tópicos referentes a las actitudes que deben evitarse una vez enfrentados al problema.

a).- La EVC en su etapa aguda es tributaria de manejo en la sala de urgencias o terapia intensiva siempre que se cuente con ella, para la que no se debe asumir una actitud fatalista o derrotista que retrase o impida su adecuado manejo. No existe una definición precisa sobre el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el periodo a considerar como "agudo" en esta enfermedad. Si recordamos que un ICA puede ser progresivo hasta 48 horas después de iniciado si afectó la circulación cerebral anterior y en ocasiones hasta 96 horas en los que afectan la circulación posterior, y que un déficit neurológico isquémico puede revertir en la primera semana, el criterio para el manejo intrahospitalario no podrán ser unicamente las primeras 24 horas pues aún quedan comprendidas dentro del la ICT. Por lo anterior, y sin olvidar la evaluación integral de cada caso, internar al paciente durante la primera semana de establecido el cuadro agudo puede ser de ayuda diagnóstica y terapéutica.

b).- Evitar las "rutinas". Al igual que otras entidades en medicina, en el ICA existen "enfermos, no enfermedades". El establecimiento de protocolos es de suma utilidad en vías de un mejor conocimiento del éxito o fracaso de la terapéutica aplicada, pero no deben estar "por encima" del paciente, sobre todo en estas situaciones de sumo peligro para la vida o para la integridad funcional a futuro. Aunque con fines académicos y de organización debe existir un "ABC", las peculiaridades de cada enfermo son prioridad al momento de la atención.

c).- No utilizar medicamentos de eficacia no probada por los estudios multicéntricos o que no han demostrado utilidad real, pese a la "costumbre" o a la influencia de modas o de personas avezadas en el tratamiento de la isquemia cerebral (v.gr. esteroides a todos los casos, vasodilatadores, hipotensores, entre otros).

d).- No engañar ni engañarnos con falsas expectativas o con futurismos las mas de las veces inexactos, y sin perder el optimismo, trabajar con todos los elementos pronósticos acequibles para presentar "su realidad" al enfermo y a la familia en los términos mas comprensibles, derecho que, por otro lado, les asiste en forma prioritaria.

III.2.- MEDIDAS GENERALES

Como ya se ha sugerido, toda enfermedad vascular cerebral en su etapa aguda es tributaria del internamiento en la sala de urgencias o la unidad de cuidados intensivos neurológicos. Valorar las excepciones a esta conducta además de controversial es sumamente difícil, por lo que deberá hacerse siempre un análisis integral de cada caso y sólo ante la seguridad de un daño devastador e irreversible (v.gr. estado de coma y daño al tallo cerebral) en un paciente senil, el regreso a su domicilio por máximo beneficio debe ser propuesto a sus familiares. Las medidas generales aqui sugeridas deberán tenerse en cuenta independientemente de la variedad o tipo de EVC, pero es por demás recordar que cada caso exigirá una adecuación personalizada de las mismas. Ningún tratamiento ha mostrado eficacia contundente en limitar el daño neuronal asociado a la EVC la cual sólo en raras ocasiones es secundaria a una enfermedad de base potencialmente tratable, por lo que los cuidados generales y la prevención de las complicaciones toman un carácter destacado en la atención de todos estos pacientes pues pueden llegar a ser determinantes en su recuperación y en las secuelas (11).

III.2.1.- REPOSO

Como en todo paciente gravemente enfermo deberá considerarse un espacio adecuado, y una posición que no se contraponga a la buena evolución del cuadro. La posición sentada, de pie o la

cabeza elevada en la cama pueden incrementar los síntomas isquémicos de algunos pacientes debido a la mayor reducción del flujo cefálico que producen, por lo que es de esperarse que el decúbito supino y en ocasiones las piernas discretamente elevadas sean la mejor posición para estos pacientes en los cuales se ha demostrado una disregulación ortostática del flujo cerebral en relación a los sujetos sanos (45, 47-49). Esta medida no debe mantenerse obligadamente por tiempo prolongado, debido al peligro de neumonía o trombosis venosa profunda secundarias a la inmovilización, por lo que, en cuanto la mejoría del paciente lo permita se le deberá incorporar y movilizar en vistas a su rehabilitación precoz. El vendaje de miembros inferiores, o mejor aún, el uso de medias elásticas para disminuir la estásis venosa de los miembros inferiores es de controversia en la actualidad, pero no deja de considerarse una medida adecuada. Para este fin también pueden emplearse las dosis bajas de heparina, o la heparina de bajo peso molecular si no existe contraindicación para su uso (5, 50). Si la inactividad del paciente se prolonga, son convenientes los cambios de posición cada 2 a 3 horas al decúbito lateral para prevenir las úlceras por decúbito. Dentro de las primeras 24 a 48 horas en que el evento agudo se ha estabilizado se iniciarán ejercicios motores pasivos 3 a 4 veces al día para prevenir el desarrollo de contracturas (38).

III.2.2.- APOYO VENTILATORIO

El primer paso en todo paciente gravemente enfermo es el mantenimiento de la vía aérea permeable. De igual manera en el paciente despierto con problemas respiratorios, para lo cual la posición, la aspiración de secreciones orofaríngeas cuantas veces sea necesario y en raras casos el apoyo ventilatorio mecánico son medidas a considerarse; sin embargo, no existen por el momento pruebas absolutas que apoyen la oxigenación de rutina por lo cual esta debe considerarse siempre en base a los parámetros clínicos y a la gasometría (5, 50).

III.2.3.- MONITORIZACION

Como en todo paciente gravemente enfermo, parte esencial de su manejo es la monitorización de sus signos vitales y del estado de vigilia, tan frecuente como la urgencia lo amerite, en términos

generales cada hora. Como bien sabemos, todos los parámetros vitales (pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura, y en menor proporción presión venosa central y diuresis horaria) pueden alterarse en el paciente con EVC y su cambio evidencia la progresión o mejoría durante la fase aguda, por lo que es obligado su determinación periódica. La evaluación del estado de vigilia es otro parámetro de suma importancia para conocer el comportamiento de la enfermedad. También es conveniente reportar los cambios en el déficit neurológico sensitivo y/o motor en relación al cuadro clínico con el que el paciente ingresó, ya que estos también nos darán parámetros objetivos válidos tanto para evaluar la respuesta al tratamiento como el pronóstico. Se han diseñado escalas para medir la afectación neurológica en los pacientes afectados por EVC y los estudios intentan relacionar sus resultados con el pronóstico a futuro de los pacientes que sobrevivan el evento agudo; no todas son aplicables durante la etapa aguda, y desafortunadamente no se utilizan en forma habitual, por lo que recomendamos se incluyan en el manejo del paciente para su evaluación y seguimiento (51). El control estricto en el balance de líquidos se deberá realizar con la periodicidad que el caso lo amerite, y el uso de sonda Foley se deberá reservar en aquellos pacientes verdaderamente incontinentes o que por su déficit neurológico sean incapaces de cooperar. La instalación de la sonda nasogástrica se valorará con el fin de lograr el vaciamiento gástrico e impedir la broncoaspiración en el paciente estuporoso o comatoso, así como para la administración de medicamentos útiles por vía oral, pero en cuanto el paciente pueda manejar adecuadamente la vía oral deberá retirarse (10, 51-58).

III.2.4.- EQUILIBRIO HIDRICO Y METABOLICO

Debe lograrse un adecuado balance hidroelectrolítico de cada paciente. La deshidratación aumenta la viscosidad sanguínea y puede agravar la isquemia cerebral regional (50). Aunque la hipotensión es un problema raro en el estado agudo no complicado, debe corregirse prontamente ya que la perfusión regional depende pasivamente de la presión sanguínea sistémica; por otro lado, la hipertensión moderada que se presenta en forma mucho más frecuente, no deberá corregirse por lo antes expuesto en los primeros 10 días, a menos de que la cifra diastólica sea mayor de 120 en

forma persistente o la hipertensión arterial descontrolada esté siendo la causa del cuadro agudo, pero aún en este último caso, el descenso de la presión no deberá ser mayor a 20 mm de Hg (13, 59). La hipoglicemia puede simular con cierta frecuencia un déficit sensorio-motor indistinguible de una EVC en etapa aguda, por lo que su conocimiento y manejo son medidas prioritarias. No obstante, la hiperglicemia agrava el daño celular isquémico al aumentar la acidosis láctica, por lo que ningún extremo en el rango de glucosa sérica debe ser permitido. La poliglobulia por aumentar la viscosidad sanguínea debe recibir tratamiento específico. La secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) no es frecuente hasta pasados varios días por lo que la hiponatremia al ingreso suele depender de exceso de soluciones parenterales y los niveles bajos de potasio deben corregirse oportunamente. El mantenimiento líquido y energético pueden mantenerse por soluciones endovenosas en las primeras 72 hrs, pero el apoyo nutricional posterior debe ser considerado si el paciente no es capaz de recuperar la vía oral en este tiempo (ver III.2.7) (5, 50).

III.2.5.- SEDACION

La sedación rara vez está indicada pues la confusión o agitación pueden ser consecuencia del propio cuadro agudo o bien de alteraciones electrolíticas o estados postictales, pero se podrá considerar una sedación farmacológica leve si ésta contribuye a la mejoría del paciente o a favorecer su manejo. Emplear un ansiolítico de vida media corta, ya que los barbitúricos pueden tener respuesta impredecible y agravar el déficit del estado neurológico con funestas consecuencias (5).

III.2.6.- CONVULSIONES

Algunos pacientes con infarto cerebral desarrollan crisis convulsivas, aunque generalmente se presentan como complicaciones tardías. El uso de anticonvulsivos, muy frecuente en nuestro medio aún en forma profiláctica, no es una medida que se recomiende en forma indiscriminada, ya que las convulsiones sólo se desarrollarán en el 4% de los pacientes, por lo que, en caso de haber convulsiones, es conveniente su manejo con diazepam en bolos de 10 mg IV para yugularlas y continuar con difenilhidantoína 125 mg

IV cada 8 horas. En el caso que se diagnostique una hemorragia cerebral, la posibilidad de convulsiones aumenta ligeramente del 4 al 5% y algunos autores favorecen el uso profiláctico de estas drogas en ambos eventos, ya que la presencia de cualquier crisis convulsiva genera mayor hipoxia y aumento de la lesión cerebral ya existente. Se tendrá especial cuidado en determinar que las convulsiones no sean secundarias a desequilibrios electrolíticos (SIADH) (5, 38, 50, 60).

III.2.7.- NUTRICION

Siempre que el paciente sea capaz de mantener la vía oral, el ayuno no esta justificado más allá de las primeras 24 horas si el evento agudo se ha estabilizado. Se preferirá dietas ricas en fibra para evitar la constipación intestinal y se adecuará a las condiciones particulares de cada enfermo y a las patologías concomitantes con que curse, aunque el hecho mismo de la EVC no exige un tipo de dieta especial. Si el paciente está incapacitado para la masticación y/o deglución pero sus condiciones se han podido estabilizar, se instalará una sonda nasogástrica a fin de administrar la dieta líquida que cubra sus requerimientos y se adecue a los problemas intercurrentes antes mencionados. De especial importancia será el cuidado en que el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal no tengan alteraciones que predispongan a la broncoaspiración o a un retardo de las evacuaciones que origine esfuerzo para pujar y aumento de la presión intracraneal, con los inherentes riesgos. Aún cuando el uso de laxantes no se contempla como medida habitual, deberá considerarse en vistas a que el reposo prolongado y la hipoactividad generan problemas en el vaciamiento intestinal.

III.2.8.- TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INTERCURRENTES

Cuando se tocó el tema de los factores de riesgo para la EVC quedó de manifiesto que el paciente con infarto cerebral agudo con frecuencia es portador de otras patologías preexistentes que favorecieron el desarrollo del cuadro agudo. Salta a la vista la importancia y la necesidad de instituir un tratamiento adecuado para el control de estas otras patologías que seguramente redundará en beneficio del manejo integral. Destacan por su importancia las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la hiperli-

pidemia, para cada una de las cuales se deberá instalar el manejo adecuado para su control. La neumonía y las infecciones urinarias son posibilidades que el clínico siempre debe tener presentes en este tipo de pacientes y tratar en forma oportuna (5, 50, 60).

III.2.9.- OTRAS MEDIDAS

El aseo del paciente y el cuidado de la piel no deberán postergarse una vez resueltos los puntos prioritarios. Los analgésicos deben considerarse en aquellos pacientes que cursen con cefalalgia de intensidad suficiente que impida el confort. Cuando el estado nauseoso condicione emesis o cuando existe vértigo incapacitante deberán considerarse los antieméticos y/o frenadores laberínticos. Es recomendable también el uso profiláctico de protectores de la mucosa gástrica, en especial los inhibidores H₂ (45).

III.3.- MEJORIA DE LA PERFUSION

El objetivo primario de la terapia en el infarto cerebral agudo es proporcionar un substrato metabólico adecuado o normal al tejido cerebral, mediante el restablecimiento de la perfusión de la zona isquémica. No hay que olvidar que el organismo posee mecanismos homeostáticos que intentan este mismo fin y que si no los tenemos del todo conocidos, será conveniente al menos no entorpecerlos, por lo que como antes se decía, las medidas generales tienen una relevancia especial. Por otro lado, no olvidar que aún cuando el conocimiento de la fisiopatología del infarto cerebral agudo crece día a día, aún no se cuenta con un esquema terapéutico universalmente aprobado y eficaz para lograr este objetivo, por lo cual abordaremos los distintos grupos de fármacos que se han utilizado y se comentarán también aquellos en etapa de experimentación que probablemente estarán en uso dentro de corto tiempo. Conviene también recordar en este momento que el tejido potencialmente rescatable se encuentra en la llamada zona de penumbra isquémica (ver apéndice III) y es ahí donde se desarrollan los mayores esfuerzos de la investigación médica con el fin de disminuir o limitar esta zona de daño e impedir su progresión, ya que hasta el momento la zona central de tejido afectado se considera necrótica y por lo tanto irrecuperable, y aún

si se lograra su reperusión, agregaría mas daño que beneficio.

III.3.1.- TERAPIA TROMBOLITICA

Desde el punto de vista teórico, toda medida que actúe directamente en la zona ocluida que causó el infarto cerebral y que sea capaz de dar solución a este obstáculo a la circulación y a la restablezca, sería de primordial importancia y de primera elección, desde luego en las etapas más tempranas del establecimiento del daño isquémico cerebral. Por esta razón, la utilización de la trombolisis con medicamentos debería estar a la cabeza de las medidas terapéuticas específicas. No obstante, la experiencia durante la pasada década tuvo como consecuencia graves complicaciones hemorrágicas que desaprobaron su utilización rutinaria, ya que los primeros medicamentos (estreptoquinasa, uroquinasa) producían una fibrinólisis sistémica altamente riesgosa para este tipo de pacientes. Con el desarrollo del activador del plasminógeno tisular con técnicas genéticas de recombinación, ha renovado el interés en este terreno debido a que su actividad se limita a la fibrina del trombo recién formado in situ con un menor efecto en el fibrinógeno sistémico (15). Sin embargo, la experiencia y éxito en la utilización de estos medicamentos es menor si se compara al uso de los mismos en el Infarto Agudo del Miocardio.

III.3.1.1.- ACTIVADOR DEL PLASMINOGENO TISULAR

La seguridad y eficacia del activador recombinante del plasminógeno tisular en el infarto cerebral agudo están siendo evaluadas en estudios multicéntricos administrado en forma intravenosa dentro de las primeras 8 horas que siguen a la instalación de los síntomas y signos. Se impone la documentación angiográfica de la oclusión así como el seguimiento de sus resultados a través de tomografía computada. Las dosis aún no se estandarizan y las complicaciones hemorrágicas se siguen presentando por lo cual el riesgo contra beneficio de esta terapia está pendiente aún de determinarse pero a nivel experimental muestra ventajas en relación a la estreptoquinasa y algunos reportes indican que el tratamiento concomitante con heparina intravenosa logra una eficacia mayor al prevenir las recurrencias. La incidencia de hemorragia fué menor al 10% al utilizarse en forma conjunta y a una dosis de 100 mg de activador del plasminógeno tisular dentro de las prime-

ras 6 horas del evento agudo. También se ha utilizado para la remoción de coágulos secundarios a hemorragia intracraneal insuflado en forma directa notándose también mejoría en el manejo del vasoespasmo (24, 61-71). 16 centros clínicos en 2 países (EEUU y Gran Bretaña) están realizando un estudio prospectivo para valorar la seguridad y eficacia así como la dosis sobre el activador del plasminógeno tisular recombinante (de 2 cadenas) en infarto cerebral agudo trombótico y tromboembólico. El resultado preliminar con 71 pacientes tratados en 7 diferentes grupos de dosis, ha mostrado recanalización completa y parcial bien documentada aún cuando no se ha podido determinar la dosis respuesta más eficaz, en todos los grupos se han documentado infartos hemorrágicos y hematomas cerebrales independientes de la dosis empleada (72), la cual no será mayor de 150 mg, de manera similar a lo aceptado en el Infarto Agudo del Miocardio (75 - 100 mg promedio) (73).

III.3.1.2.- UROQUINASA

Por lo comentado anteriormente, los estudios recientes sobre trombolisis se basan en el uso del activador del plasminógeno tisular por ser el de menores efectos colaterales. Las hemorragias sistémicas e intracerebrales que se produjeron durante la terapia con estreptoquinasa y uroquinasa durante el infarto cerebral trombótico hicieron que su empleo se considerara prontamente contraindicado (1965,1975) (5). Algunos reportes recientes mencionan la utilidad de la uroquinasa en la disolución de coágulos secundarios a hemorragia intraventricular para lograr la lisis de los mismos y favorecer el drenaje del líquido cefalorraquídeo; los grupos son muy pequeños y no son estudios controlados, pero se menciona al menos este uso potencialmente benéfico (74, 75).

III.3.1.3.- ESTREPTOQUINASA

No existen reportes recientes de su utilidad en el infarto cerebral agudo por lo ya comentado en los puntos anteriores.

III.3.2.- HEMODILUCION

A pesar de numerosos estudios experimentales y clínicos la

utilización de Hemodilución en la terapia del infarto cerebral agudo permanece en controversia. Los estudios han mostrado una relación inversa entre el flujo sanguíneo cerebral y el hematocrito (el determinante principal de la viscosidad de la sangre) al bajar el hematocrito de 30 a 33% hemodiluyendo a sujetos controles normales se obtiene un incremento en el flujo sanguíneo cerebral y una oxigenación máxima del tejido cerebral, pero el mecanismo exacto no es claro y el hematocrito óptimo en el caso de isquemia cerebral no ha sido establecido. Debido a que los pacientes con infarto cerebral a menudo llegan al hospital en un estado de depleción de volumen la hemodilución hipervolémica con un expansor del plasma (dextrán de bajo peso molecular o hidroxietil) parecer ser la técnica más razonable, pero existe otro método en el cual se extrae sangre del paciente por flebotomía (500 ml si el hematocrito es mayor de 40 y 300 si es menor) y se repone la misma cantidad con un expansor de plasma (hemodilución isovolémica). Otra posibilidad es la hemodilución hipervolémica hipertensiva (terapia "Triple H") y está reportado su uso aún en caso de hemorragia subaracnoidea (76). Estas técnicas habitualmente mejoran el gasto cardíaco pero exigen de un monitoreo hemodinámico estricto de los pacientes, de manera especial si son cardiopatas o tienen riesgo de desarrollar edema cerebral. El procedimiento no es tan simple como pareciera y exige la intervención de expertos en unidades de cuidados intensivos neurológicos. Aún no existe consenso sobre una técnica precisa y los reportes consultados son contradictorios y habrá que esperar nuevos resultados para conocer el valor verdadero y aplicabilidad de esta técnica (15, 77-82).

III.3.3.- PENTOXIFILINA

La deformabilidad del glóbulo rojo es otro determinante importante de la viscosidad sanguínea y puede incrementarse por la acción de la Pentoxifilina, sin embargo los reportes a este respecto sólo han visto mejoras transitorias, no constantes y sin diferencias entre el grupo control y el grupo tratado después de un mes. Reportes recientes de otro derivado xantínico (Propentofilina) resultan promisorios, aunque el mecanismo de acción es diferente (ver III.4.2.5) (15).

III.3.4.- PROSTACICLINA

La resistencia cerebrovascular es inversamente proporcional al calibre de los vasos, pero el uso de vasodilatadores no incrementa el flujo sanguíneo del tejido cerebral isquémico en forma predecible y pueden tener de hecho un efecto de "robo" del torrente circulatorio hacia las zonas normalmente vasoactivas, creando con esto un mayor déficit al tejido dañado, por lo que no se ha encontrado ningún beneficio en la mayoría de estudios clínicos; sin embargo, reportes de 1975 y 1981 mostraron entusiasmo en el uso de esta substancia debido a su potente efecto vasodilatador y a su capacidad para prevenir la agregación plaquetaria incrementada en los pacientes con infarto cerebral. Otros reportes (1983-84) señalaron grandes beneficios que no pudieron demostrarse en estudios controlados prospectivos aleatorios (1985-87)(15, 38).

III.3.5.- ANTICOAGULANTES

Los anticoagulantes más utilizados en la EVC son los cumáricos y la heparina (ver II.3). La anticoagulación con heparina intravenosa seguida de anticoagulación oral puede estar indicada en pacientes de alto riesgo, portadores de estenosis carotídea o vertebrobasilar con formación de trombos o con una fuente embolígena cardíaca conocida o sospechada. Para su utilización deben cubrirse los siguientes criterios: -diagnóstico preciso del tipo de EVC, -laboratorio adecuado para los controles, -ninguna contraindicación, -cooperación absoluta del paciente y de sus familiares, -control satisfactorio si hay hipertensión arterial, -mínimo riesgo de caídas (ausencia de ataxia, alcoholismo o vida solitaria)(13, 15, 37, 38, 50).

III.4.- BLOQUEO DE MEDIADORES QUÍMICOS DE LA CASCADA ISQUÉMICA

La expectativa para salvar el tejido cerebral isquémico después de una oclusión arterial estriba en la comprensión de que un infarto cerebral es un proceso más que un evento. A partir de que el flujo sanguíneo desciende por abajo de 20 ml/100 g por minuto se inicia una cascada de alteraciones funcionales, siendo la primera la deficiencia de la función eléctrica neuronal (y por lo tanto clínica) con flujos menores de 15 ml/100 g por minuto hay

una falla progresiva de las bombas iónicas dependientes de energía que mantienen el medio ambiente interno de la neurona y por abajo de 10 ml/100 g por minuto existe un flujo dramático de iones que penetran a través de la membrana neuronal y una cascada de eventos destructivos llevan a la muerte celular irreversible. La deficiencia de oxígeno detiene la fosforilación oxidativa con la cual la producción de ATP se reduce impidiendo el transporte de iones o neurotransmisores a través de la membrana celular así como la biosíntesis de proteínas. Este déficit de ATP es especialmente destructivo por sus efectos en el intrincado control sobre la entrada de calcio y su distribución en el interior de la célula. La entrada incontrolable del calcio hacia la neurona y a sus mitocondrias se asocia con activación destructiva de lipasas, proteasas y endonucleasas. Durante esta cascada propiciada por la entrada de calcio se liberan radicales libres de oxígeno, altamente reactivos que contribuyen también al daño isquémico, con una producción importante de superóxido e hidroxilo por el metabolismo del ácido araquidónico durante la isquemia por vía de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, existiendo también producción mediante la autooxidación de catecolaminas y la reacción de la Xantinoxidasa. Los radicales libres por sí mismos ocasionan daño neuronal, a la glia y al endotelio vascular, pero hasta el momento no se ha dilucidado si tal producción es lo suficientemente importante como para vencer los mecanismos antioxidantes normales del cerebro. Si existe algún remanente de glucosa al tejido isquémico cierta cantidad de ATP se puede producir por un mecanismo anaerobio, pero este proceso genera acidosis que exacerba el proceso isquémico incluyendo la generación de radicales libres (83-85).

III.4.1.- CALCIO

Por todo lo anterior, uno de los enfoques terapéuticos que más se han desarrollado es el bloqueo farmacológico de la entrada del calcio a las células, pretendiéndose con esto una limitación o prevención del daño celular mediado por calcio. Por otro lado estos medicamentos también mantienen o mejoran el flujo sanguíneo minimizando así la severidad del subsecuente daño cerebral (86). La propiedad más importante de los antagonistas del calcio es su selectividad para inhibir la entrada de calcio en aquellos tejidos donde su acción es fundamental, como en el músculo liso

vascular. Los antagonistas del calcio son un grupo químico heterogeneo de agentes que tienen diversos grados de especificidad para actuar en los canales celulares voltaje-dependientes del calcio interfiriendo así con el fenómeno excitatorio que sigue a la entrada de calcio a la célula. La capacidad que tienen de antagonizar la entrada de calcio en el sistema cardiovascular es predominante en sus aplicaciones terapéuticas actuales, sin embargo su uso en otras áreas incluyendo el músculo liso no vascular y el sistema neuronal se encuentra bajo activa investigación. Los canales del calcio voltaje-dependientes se pueden considerar como una familia de receptores con características electrofisiológicas y farmacológicas. Entre las segundas es posible que contengan sitios específicos de unión a los medicamentos lo cual se ha demostrado en los canales de tipo L y abre perspectivas en la identificación de antagonistas que actúen selectivamente uniéndose a otras clases de canales, incluyendo a los de tipo N del tejido neuronal (87).

III.4.1.1.- NIMODIPINA

En un reporte que analiza el resultado de 5 estudios sobre el uso de 120 mg de nimodipina por vía oral comparados contra placebos en 781 pacientes se encontró una reducción de la mortalidad del 36% y una disminución significativa de la incapacidad funcional neurológica al final del periodo de tratamiento (de 21 a 28 días). Este efecto fué mayor en los pacientes con infarto moderado y si la administración del fármaco se iniciaba dentro de las primeras 12 horas después de la instalación de los síntomas o si el paciente tenía más de 65 años de edad. Las reacciones adversas fueron relativamente modestas, destacando una hipotensión media como la más frecuente, pero en menos del 3% de los pacientes, en ninguno el descenso fué brusco ni ameritó suspensión del medicamento (88). Otro reporte demostró que el tratamiento con nimodipina en infusión continua de 48 mg/día seguida de 30 mg cada 6 horas por 16 días mejoraba el metabolismo de la glucosa en las áreas próximas al centro de la lesión isquémica (89). Aún cuando los estudios sobre este medicamento continúan a lo largo del mundo, y se están afinando las características clínicas para su aplicación, es indiscutible su utilidad terapéutica real al momento actual (90, 91).

III.4.1.2.-LIDOFASINA

La lidoflasina es un calciomodulador que fué probado en 520 pacientes que tuvieron paro cardiaco y estado comatoso persistente secundario. Recibieron 3 dosis intravenosas, la primera de 1 mg/kg de peso y las dos siguientes de .25 mg/kg 8 y 16 horas después de la reanimación cardiaca y se siguieron durante 6 meses sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados contra placebo, por lo que los autores no recomiendan su uso rutinario en pacientes comatosos que sobreviven al paro cardiaco (92).

III.4.1.3.- NICARDIPINA

La infusión intravenosa de nicardipina iniciada en las primeras 12 horas del infarto cerebral y mantenida durante 72 horas a razón de 3 mg/hr hasta un máximo de 7 mg/hr se probó en 57 pacientes. La dosis máxima se limitó por un decremento en la presión arterial del 10% o un aumento del pulso a 20 latidos por minuto. La terapia se continuó por vía oral 3 días más. Los efectos adversos consistieron principalmente en hipotensión. La evaluación a 3 meses demostró mejoría evidente en los 41 pacientes que completaron el estudio aún cuando no hubo correlación entre las dosis y el resultado final, pero los 11 pacientes en que se inició la terapia en las primeras 6 horas de instalado el cuadro clínico tuvieron la mejor evolución (93). En contraste un estudio en 26 pacientes con infarto cerebral agudo el efecto de nicardipina en los potenciales evocados somato-sensoriales demostró un empeoramiento de la función neuronal en la zona isquémica (94). Otro reporte demostró el mejoramiento de la hemodinamia cerebral con el uso de nicardipina en el infarto cerebral agudo por medio de estudios con radioisótopos, recomendando un cuidadoso monitoreo de la presión arterial sistémica. Utilizaron una dosis de 10 mg/hr IV (95, 96).

III.4.1.4.- NITRENDIPINA

Ante la evidencia de que la instalación del infarto cerebral tiene mayor incidencia durante las primeras horas de la mañana y esto es de especial relevancia en el paciente hipertenso, en el cual la hipertensión también tiene un comportamiento circadiano

con elevación de predominio matutino. En dos reportes breves, 24 pacientes hipertensos con infarto cerebral y 20 hipertensos con isquemia cerebral transitoria fueron tratados con 20 mg de nifedipina diario por las mañanas, encontrando que esta dosis fué efectiva para rectificar tanto el incremento matutino como la caída nocturna de la tensión arterial por lo cual se concluye que esta modalidad terapéutica tenga especial aplicación en la prevención de la isquemia cerebral en el paciente hipertenso (97, 98), aunque no señalan la evolución del daño vascular cerebral.

III.4.1.5.- ISRADIPINO

En un estudio experimental con modelo animal, se comparó el efecto del isradipino en el infarto cerebral embólico comparado con otros calcioantagonistas como la nimodipina, la nicardipina y la flunaricina encontrando un efecto más potente y eficaz al reducir el tamaño del infarto en más de un 50% y al permanecer su acción citoprotectora sin cambio por más de 2 semanas; encontrándose un incremento del flujo sanguíneo cerebral dosis dependiente de forma más evidente en el hemisferio isquémico; la dosis óptima de citoprotección fué de 2.5 mg/kg de peso (99). Se ha iniciado un estudio multicéntrico en 600 pacientes para evaluar el mejoramiento neurológico y funcional comparado con placebo en el cual la recomendación especial es de que la terapia se inicie no más de 12 horas de ocurrido el evento agudo (100).

Otros calcioantagonistas de reciente creación están siendo probados en modelos experimentales de isquemia cerebral con resultados prometedores a corto plazo (101-103).

III.4.2.- GLUTAMATO

El papel del glutamato, un neurotransmisor excitatorio, en el daño isquémico, despertó un especial interés al observar que durante la isquemia existe un incremento en su concentración extracelular. Este incremento puede estar causado por una entrada inapropiada de calcio dentro de las terminales presinápticas que causa un decremento del ATP requerido para el realmacenaje del glutamato dentro de las neuronas y los astrocitos. En la membrana postsináptica, existen 3 principales subtipos de receptores de glutamato activados en forma selectiva por el N-metil-D-aspartato

(NMDA), kainato (K) y quisqualato (Q) respectivamente. K y Q operan mediante un canal que conduce iones monovalentes de sodio en intercambio con potasio. Los NMDA operan por medio de canales del calcio, que son bloqueados por magnesio en una forma voltaje-dependiente. La despolarización de las neuronas lleva a la entrada de calcio via los canales NMDA lo cual amplifica la cascada isquémica. Las neuronas que son especialmente sensibles a la isquemia (p.e. células piramidales del hipocampo) tienen una alta densidad de receptores de glutamato, el cual, al aumentar su concentración durante el daño isquémico, daña predominantemente a estas zonas. Lo anterior ha conducido al desarrollo de estudios tanto en el bloqueo selectivo de los canales del calcio (ver III. 4.1.) como en el desarrollo de bloqueadores específicos de los receptores del glutamato (83, 104, 105).

III.4.2.1.- N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) ANTAGONISTA, MK-801

El incremento del glutamato extracelular debido en parte a la interrupción en su proceso de reentrada dependiente de energía llevará a la activación de sus receptores NMDA durante la isquemia. Sin embargo, cuando se inicia una recirculación suficiente los niveles de glutamato y aspartato regresan a los valores normales con lo cual la activación de los receptores NMDA probablemente termine (106, 107).

El calcio puede entrar a la neurona isquémica tanto por canales operados por receptores de NMDA como por canales voltaje-dependientes. El MK-801 es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA que en estudios experimentales en modelos animales ha demostrado eficacia en la reducción del daño isquémico neuronal solo o en combinación con Nimodipina (108). Se ha utilizado en dosis de 5 mg/kg IV mostrando una reducción importante de la necrosis neuronal, que fué máxima cuando se administró a los 20 minutos de iniciado el experimento, demostrando una protección máxima en las principales regiones extrahipocámpicas del cerebro (109, 110).

III.4.2.2.- SKF 10 M047

Este es otro compuesto probado a nivel experimental en modelos

animales que tiene un efecto similar al MK-801 pero con la ventaja de que el déficit motor evaluado en el modelo experimental se recuperó 5.5 veces más rápido que con el uso del MK-801 a dosis de 60 mg/kg de peso (111).

Estas 2 sustancias se encuentran aún en etapas experimentales debido a la incidencia elevada de efectos tóxicos, pero se espera en corto plazo el inicio de su aplicación en estudios clínicos con humanos una vez superados estos efectos indeseables (112).

III.4.2.3.- MEMANTINA Y AMANTADINA

La Memantina y la Amantadina son drogas antivirales congéneres, usadas paliativamente como potenciadoras de la liberación de Dopamina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, situación que se descubrió accidentalmente en 1972. Tienen la ventaja de haber sido aprobadas y seguras en su aplicación clínica desde hace mucho tiempo y pueden tener un efecto benéfico fundamental al proteger las neuronas dopaminérgicas contra el daño citotóxico. Su actividad neuroprotectora la desarrollan al bloquear los canales de calcio activados directamente por los receptores NMDA en forma similar al MK-801, por lo que merecen una evaluación especial de su utilidad en la EVC, con la ventaja ya mencionada de su buena tolerancia y aplicabilidad clínicas, pero necesitan por el momento de estudios controlados prospectivos para avalar su utilidad (112, 113).

III.4.2.4.- DEXTROMETORFAN

Modelos experimentales de isquemia cerebral han demostrado que el dextrometorfan es un antagonista NMDA con propiedades neuroprotectoras. Los estudios se encuentran en sus primeras etapas. En un reporte se trataron 10 pacientes con una historia de infarto cerebral reciente o isquemia cerebral transitoria con 60 mg cada 6 horas por vía oral, durante 3 semanas para probar su tolerancia, en contra de un placebo, concluyendo que no existió evidencia de toxicidad a estas elevadas dosis aún cuando los niveles séricos variaron considerablemente entre los pacientes. Los estudios en cerebro de rata han demostrado que las concentraciones cerebrales de dextrometorfan son 10 a 35 veces más altas que las concentraciones séricas. Lo anterior abre un campo especial de u-

tilidad terapéutica en pacientes con infarto cerebral (114, 115).

III.4.2.5.- PROPENTOFILINA

Es un derivado xantínico que ha demostrado proteger las neuronas del hipocampo después del daño isquémico y por reperfusión. Administrada en un modelo animal neonato a dosis de 10 mg/kg intraperitoneal 15 minutos antes del inicio de la isquemia, suprimió en forma importante catabolitos de las purinas y el aumento del glutamato, reduciendo igualmente el tamaño del infarto en un 50% con lo cual se demostró un efecto neuroprotector en este modelo de isquemia hipóxica neonatal (116, 117).

III.4.3.- LACTATO

Ya se comentó anteriormente que la generación de lactato a través de la glicólisis anaerobia es uno de los fenómenos causantes de acidosis y de un mayor daño en la EVC. Esto lo convierte en uno de los objetivos de la estrategia terapéutica a seguir, mediante la disminución o bloqueo de su producción o de sus efectos. La hiperglicemia propicia un mayor sustrato para la producción de lactato en zonas mal perfundidas.

III.4.3.1.- INSULINA

Existe evidencia en trabajos experimentales en rata que la infusión de insulina para mantener niveles normales bajos de glucosa protegen la función cerebral, pero por el momento no hay una aplicabilidad clínica inmediata, excepto claro, para el control del diabético descompensado y con una EVC (83).

III.4.3.2.- DICLOROACETATO

El dicloroacetato facilita un decremento del lactato cerebral durante la reperfusión después de un evento isquémico incompleto. La producción del lactato es directamente proporcional a la duración de la isquemia y a la cantidad de glucosa disponible, por lo que, como ya se dijo antes, la hiperglicemia ejerce un mecanismo de mayor daño. Aún cuando el mecanismo de acción del dicloroacetato no es claro, experimentos en modelos animales a dosis de 25 mg/kg después de 30 minutos de isquemia han demostrado una reduc-

ción significativa del nivel de lactato (120, 121).

III.4.3.3.- BARBITURICOS

La anestesia con barbitúricos, al disminuir el metabolismo cerebral y bajar rápidamente la presión intracraneana, tienen la capacidad de reducir la lesión isquémica cerebral. Se conoce su efecto protector frente a la anoxia cerebral desde los años 60 y que a dosis masivas protegen también frente a la isquemia cerebral experimental, tanto focal como global. Esta acción es específica de los barbitúricos y no es compartida con otros anestésicos. Sólo los centros de cuidados intensivos especiales pueden llevar el control adecuado de estos pacientes y puesto que se pierde la respuesta neurológica del paciente, no existe método seguro para controlar la dosis eficaz del fármaco. Los niveles del medicamento en sangre y líquido cefalorraquídeo no son confiables y el electroencefalograma tiene una utilidad controvertida. El pentobarbital se administra de 3 a 5 mg/kg en infusión rápida intravenosa para continuar con 1 a 2 mg/kg por hora intentando mantener un nivel sérico de 2 a 4 mg/dl, para obtener una presión media de perfusión cerebral mayor de 50 mm Hg y una presión arterial media entre 60 y 90 mm Hg (5, 38). Los barbitúricos igualmente bloquean los canales de calcio neuronales. Desafortunadamente los estudios clínicos en pacientes con EVC y en pacientes con paro cardíaco han mostrado resultados negativos (15,115).

III.4.4.- RADICALES LIBRES

La utilidad de los barredores de radicales libres es limitada debido a la falta de drogas que hayan demostrado tener actividad en el tejido cerebral. Ni la vitamina E, ni el extracto de ginko biloba tienen una acción de suficiente potencia. Otras sustancias, como el manitol, dimetil sulfóxido, tiopental y alopurinol se les han atribuido propiedades barredoras de radicales libres sin que esto haya quedado bien establecido a nivel encefálico. El uso de peróxido dismutasa, catalasa y vitamina C permanece aún en el terreno de especulación. Exifona (Adlone), una benzofenona, ha mostrado tener un gran poder de actividad barredora de radicales libres en el sistema nervioso central, usada en modelos de lesiones neurotóxicas. Esta droga no ha sido probada aún en isquemia.

Un compuesto recientemente desarrollado U74006 F, un aminoesteroides sin propiedades hormonales es de interés por causar un decremento en la mortalidad y necrosis neuronal en un modelo experimental animal. La participación del hierro como un catalizador de las reacciones que producen radicales libres ha sugerido el uso de un agente quelante, la deferoxamina, sin embargo, su paso a través de la barrera hematoencefálica es débil (113).

III.4.4.1.- SUPEROXIDODISMUTASA (SOD)

Un mecanismo peroxidativo de los lípidos de la membrana causado por los radicales libres ha sido implicado como uno de los factores favorecedores del daño cerebral isquémico y post-isquémico. En modelos animales se probaron distintas dosis de SOD recombinante humana para evaluar su acción encontrándose que sólo en el grupo de la dosis más alta (800 000 unidades/kg/hora) existió una atenuación del daño por reperfusión, explicada probablemente por la vida media corta de la SOD en sangre y la existencia de la barrera hematoencefálica (118, 119).

III.4.5.- GANGLIOSIDOS

Los gangliósidos, una familia de glicoesfingolípidos, son componentes normales de las membranas plasmáticas y son particularmente abundantes en el sistema nervioso central. Estas moléculas se insertan con su extremo hidrofóbico en la parte exterior de la membrana celular, mientras que su extremo carbohidrato protruye hacia el medio ambiente externo. Debido a su localización y orientación, así como su diversidad química, se cree que los gangliósidos son reguladores importantes de las funciones celulares mediadas por la membrana. La información actual indica que la administración in vivo de uno de estos gangliósidos (GM1) tiene efectos neuroprotectores en la fase aguda de la isquemia cerebral y puede promover la recuperación a largo plazo de los procesos que siguen a una amplia variedad de lesiones del sistema nervioso central (122).

III.4.5.1.- GANGLIOSIDO GM1

El daño neuronal que ocurre después de un daño anóxico al

cerebro se ha correlacionado al menos en parte, con una liberación incontrolada de aminoácidos excitatorios (AAE). Como un resultado de lo anterior, los receptores específicos de la membrana son sobre-estimulados en forma persistente provocando una cascada de eventos bioquímicos responsables de la muerte celular. Numerosos estudios sugieren que varios gangliósidos, incluyendo el GM1, limitan la neurotoxicidad mediada por AAE in vitro. Este efecto, a diferencia de los antagonistas competitivos o no competitivos de los AAE parece ocurrir solamente por la inhibición de las consecuencias que siguen a la cascada isquémica causada por la estimulación de los receptores de los AAE. Los estudios indican que el tratamiento sistémico con GM1 reduce las manifestaciones del daño hipóxico isquémico del cerebro de tipo morfológico, bioquímico, neurofisiológico y/o conductual. Ya se inician los reportes alentadores de su uso en humanos y seguramente en corto tiempo se convertirán en una herramienta terapéutica de primera línea en la EVC (122, 123).

III.4.6.- NALOXONA

No se conoce con seguridad si la inhibición de ciertos receptores opiáceos podría ser benéfica posterior al daño cerebral, pero estudios en animales y reportes anecdóticos en pacientes han sido alentadores. Un estudio piloto estableció que dosis muy altas (50 a 5 000 mg) de naloxona son bien toleradas y pueden ser efectivas en los infartos cerebrales agudos. Es posible que la naloxona provea beneficio al inhibir algunos de los péptidos excitatorios que se liberan en la cascada isquémica. En dosis mayores, por sí mismos pueden ser bloqueadores del calcio así como tener actividad antioxidante. La naloxona incrementa también el flujo sanguíneo cerebral y puede revertir la depresión postisquémica del metabolismo celular mediada por opiáceos (15). Sin embargo, su utilidad como tratamiento definitivo del infarto cerebral no ha sido demostrada, pese a que los primeros reportes se remontan a 1981 (5, 50).

III.4.7.- OTRAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Como hemos hecho notar, la gran mayoría de medidas farmacológicas destinadas al bloqueo, prevención o reparación del daño producido por la cascada isquémica en el infarto cerebral agudo

se encuentran aún en sus primeras etapas de experimentación por lo que su uso en humanos aún no se define, pero se ha tratado de presentar las estrategias más prometedoras o de mejor fundamento fisiopatogénico, que seguramente estarán en vigor a corto plazo. No obstante mencionaremos a continuación algunas otras medidas que aumentarán seguramente nuestro arsenal terapéutico por lo que es conveniente tenerlas presentes.

Se ha descrito un efecto benéfico secundario a la administración de perfluorocarbonos, compuestos que tienen la propiedad de transportar oxígeno. El uso de almitrina-raubasina (Duxil), aumenta la presión parcial de oxígeno en la sangre y puede causar un incremento del mismo en el tejido cerebral (115).

La lidocaína y la difenilhidantoina se consideran drogas estabilizadoras de membrana debido a su propiedad de disminuir la salida de potasio intracelular y cuando se usan en altas dosis pueden contribuir a su protección (115).

Aunque el antagonismo de las aminas biogénicas parece una estrategia atractiva no ha tenido un desarrollo suficiente en el tratamiento de la isquemia cerebral, la cual causa una liberación masiva de catecolaminas e indolaminas que bajo ciertas condiciones producen vasoconstricción que agrava la isquemia y prolonga la hipoperfusión. La serotonina probablemente juega un papel destacado en el desarrollo del edema y las catecolaminas hiperestimulan los receptores beta con sus correspondientes consecuencias metabólicas. Se ha demostrado que la depleción de los reservorios de serotonina por la paraclorofenilalanina disminuye la incidencia de infartos cerebrales en un modelo animal. Resultados similares se han obtenido con reserpina o con alfametilparatirosina que actúan a nivel tisular. La inyección dentro de la substancia nigra de 6-hidroxidopamina, antes de la producción del evento isquémico en un modelo animal, protege a estas neuronas de la muerte celular. Existen pocos estudios que describen el uso de antagonistas (metisergida y propanolol), por lo que los estudios a futuro son imperantes (115, 124).

La utilidad farmacológica para detener la cascada del ácido araquidónico es relativamente limitada. Solo la indometacina ha sido extensamente estudiada con resultados contradictorios y

parece de poco valor en la isquemia cerebral global (115).

Se ha descrito también la utilidad de una combinación de Almitrina/Raubasina (compuesto ya disponible en presentación farmacéutica) pues favorecen el incremento de la oxigenación arterial así como la utilización del oxígeno a nivel cerebral por activación de las cadenas respiratorias mitocondriales (115).

La Brovincamina, un alcaloide derivado de la vinca, ha demostrado un incremento del flujo sanguíneo cerebral en el hemisferio cerebral isquémico administrada en infusión intravenosa (20 mg en 100 ml de sol. salina) por espacio de 5 minutos en estudios en humanos (125).

El Dicalcifer (dímero de la 16,16'-Dimetil Prostaglandina B1) en un modelo animal demostró aumentar el índice de supervivencia del 39 al 68%, considerandole un papel promisorio en el tratamiento de la isquemia cerebral, al ejercer su efecto por el intercambio de calcio por sodio o potasio (126).

III.5.- EDEMA CEREBRAL

Después de que se ha producido un déficit circulatorio cerebral, aparece edema que va en relación al tamaño de la zona afectada. El proceso fundamental que dispara la aparición del edema no es del todo conocido, pero algunos datos indican que es la disfunción de las bombas de sodio que favorecen el edema del astrocito. El edema se inicia el primer día del infarto y alcanza su máxima severidad entre el segundo y cuarto día (50). El incremento resultante de la presión intracraneal (> 15 mmHg o 20 cm de agua) contribuye a una reducción del estado de alerta y puede favorecer en gran parte un mal pronóstico. Existen 4 procesos principales que edematizan el cerebro: congestión vascular, hidrocefalia, edema cerebral vasogénico y edema citotóxico. La capacidad de distensión del lecho capilar cerebral es grande. Cuando el paciente se encuentra inconsciente puede hipoventilar aumentando de esta manera la presión parcial de bióxido de carbono, que es un potente vasodilatador (fundamento del uso de hiperventilación mecánica para reducir el edema cerebral). La congestión vascular no es un problema frecuente en los pacientes con infarto cerebral pero puede complicarse con hemorragia subaracnoidea o intracere-

bral, especialmente en pacientes muy graves, donde la monitorización de los gases arteriales se impone. La hidrocefalia se puede causar por un bloqueo del drenaje ventricular o por falla en la absorción de líquido cefalorraquídeo más comúnmente en los problemas hemorrágicos aunque el drenaje ventricular se utiliza sólo en raras ocasiones en pacientes con hemorragia subaracnoidea o puede resolverse con diuréticos. Los 2 tipos principales de edema cerebral son los llamados edema vasogénico (agua en el compartimiento extracelular) y edema citotóxico (agua dentro de la célula). El primero responde a los diuréticos osmóticos (manitol o glicerol) y puede reducir con los corticoesteroides. Este edema frecuentemente rodea a los hematomas y algunos clínicos piensan que el uso de agentes hipertónicos puede hacer que ingresen al hematoma, si es grande, y favorezcan negativamente un incremento en el tamaño del hematoma. El segundo tipo predomina en el infarto cerebral y no responde al tratamiento con corticoesteroides, y es el edema que predomina las primeras 72 horas del infarto agudo (15, 45).

III.5.1.- ESTEROIDES

Durante mucho tiempo los principales medicamentos usados para el tratamiento del edema cerebral han sido los esteroides, sin embargo un gran número de estudios clínicos y experimentales al respecto concluyen que no existe evidencia alguna que demuestre que el uso de esteroides previene o reduce eficazmente el edema cerebral asociado a infarto cerebral. Adicionalmente, la hiperglicemia que frecuentemente se asocia a la terapia esteroidea puede tener efectos adversos al acentuar la acidosis láctica en el tejido isquémico como antes se dijo, y no deben usarse en el infarto cerebral a menos existan signos de incremento en la presión intracraneal tales como embotamiento, coma y signos de herniación porque su efecto en el control del edema vasogénico es mejor que en el citotóxico. En esta situación se puede usar un bolo inicial de 10 mg. de dexametasona IV o IM seguido de 4 mg. IV o IM cada 4 a 6 horas (5, 15, 35, 38, 50, 83).

III.5.2.- MANITOL

La terapia osmótica con manitol está indicada en forma inmediata para un aumento no controlado de la presión intracra-

neal, más común en los hematomas intracerebrales que en el infarto cerebral. La dosis se puede utilizar en forma repetitiva a 0.25 gr/kg de peso cada 4 horas. La presión intracraneal se debe monitorizar y la osmolaridad del suero se debe mantener entre 300 y 320 mOsm, ya que la terapia excesiva o prolongada se puede asociar a trastornos electrolíticos, edema cerebral y convulsiones (15), pues hay que recordar que el efecto osmótico se manifiesta en la reducción del tamaño del cerebro normal, ya que el cerebro infartado es osmóticamente inerte y se puede presentar horas después un efecto de rebote que extienda el área lesionada. Su efecto terapéutico es fugaz y debe reservarse en los casos en que son necesarios procedimientos diagnósticos posteriores y como medida preliminar a la cirugía descompresiva (5).

III.5.3.- HIPERVENTILACION

Como antes se mencionó la ventilación mecánica controlada puede ayudar a la reducción de la vasodilatación y edema cerebral al reducir en forma controlada por el clínico la presión parcial de bióxido de carbono que es uno de los más potentes vasodilatadores. Esta medida debe reservarse en los casos ciertos de hipertensión endocraneal que ponga en peligro la vida y puede utilizarse en forma conjunta con manitol (13, 37). Deberá mantenerse una presión parcial de bióxido de carbono de 25 a 30 mmHg, aunque debe tenerse en cuenta que una tos excesiva o la inquietud por la intubación se asocian con un incremento dramático en la presión intracraneal lo que se podrá manejar con sulfato de morfina intravenosa (2 a 10 mg) cada 2 horas en los pacientes que permanecen aún despiertos la cual es también útil en controlar la presión intracraneal al evitar la tos. La relajación muscular puede ser necesaria; metocuronio (0.3 mg/kg) es la mejor elección para este procedimiento más que el pancuronio el cual es simpaticomimético y puede causar hipertensión y taquicardia. En todos los pacientes con un incremento de la presión intracraneal la cabeza debe estar elevada 30 grados (15).

III.5.4.- GLICEROL

La principal causa de muerte temprana debida a infarto cerebral es el edema cerebral que produce una herniación transtentorial. En estos casos, el glicerol también ha sido utilizado por

su efecto osmótico en una dosis de 500 ml de solución al 10% diariamente, aunque también se ha utilizado en dosis mayores con éxito, hasta de 1600 ml por día durante 2 a 3 semanas procurando mantener la presión venosa central cercana de 10 mm Hg (123). Sin embargo, otro reporte en mayor número de pacientes no mostró ninguna justificación para el uso de glicerol en la hemorragia cerebral aguda (124). Debido a su corta vida media en la sangre (0.18-0.87 hrs) no siempre alcanza a modificar la osmolaridad sérica 10 mOsm/l que es necesaria para un efecto osmoterapéutico eficaz. Se puede utilizar por vía oral (1.5 gr/kg/24 hrs), aún cuando esta vía no siempre es aconsejable en el paciente con infarto o hemorragia cerebral agudos (5, 129, 130).

III.5.5.- OTROS

La terapia con diuréticos del tipo de la acetazolamida y la furosemida se ha utilizado también, aún cuando no existen reportes recientes al respecto ni estudios controlados de su aplicación en las lesiones cerebro-vasculares (60). Se ha publicado que la terapia con albúmina intravenosa reduce el agua cerebral y la acumulación de potasio y sodio en ratas bajo una oclusión experimental unilateral de la arteria cerebral media; el tamaño del infarto no se alteró. También se ha reportado que las hembras gerbils embarazadas y los machos pretratados con progesterona se recobraban más rápidamente en su mecanismo energético cerebral y en el pH, que los controles, al igual que el edema se redujo. Se ha probado también con relativo éxito en algunos experimentos con perros después del paro cardíaco el uso de hipotermia manteniendo el organismo a 34 grados por una hora durante la reperfusión (131-133).

III.6.- MEJORIA DE LA OXEMIA

Como ya se ha dicho, la perfusión inadecuada del cerebro en las enfermedades vasculares produce una reducción en la concentración celular de substratos esenciales que se traduce en el déficit de la función neurológica. La hipoxia es uno de los factores críticos principales en la supervivencia del tejido isquémico por lo cual un incremento en la entrega de oxígeno a ese tejido sufriendo podría resultar de valor terapéutico.

III.6.1.- OXIGENO HIPERBARICO

A partir de que la solubilidad del oxígeno en la sangre está en función lineal de su presión parcial, la inhalación de este gas en un medio ambiente hiperbárico podría incrementar la tensión de oxígeno arterial en forma proporcional al aumento de su presión atmosférica. Los experimentos en animales y sujetos normales han confirmado esta teoría, de ahí que desde la década de los sesentas se han realizado estudios tendientes a demostrar la utilidad del oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la isquemia y el infarto cerebrales. Los resultados han sido contradictorios y uno de los estudios más recientes (1991) tuvo que suspenderse al comprobar una tendencia a la mejoría en favor de los pacientes en el grupo control (134, 135). Puede haber una mejoría parcial mientras el paciente se encuentra en la cámara hiperbárica, pero este efecto se prolonga sólo algunas horas y su uso prolongado puede producir efectos tóxicos (5). La tecnología necesaria para esta modalidad de tratamiento no facilita su uso y por el momento es cuestionable.

III.7.- ESTRATEGIA TERAPEUTICA A SEGUIR

Puntualizamos algunos aspectos sobresalientes del manejo del infarto cerebral a manera de conclusión.

- El diagnóstico oportuno del tipo o variante del infarto cerebral es obligado para el diseño de la estrategia terapéutica a seguir.
- Las medidas generales siguen siendo de gran valor en el manejo y predicción pronóstica del infarto cerebral.
- No deben utilizarse medidas terapéuticas que no hayan mostrado un efecto benéfico comprobado por medio de estudios clínicos de diseño inobjetable.
- Las enfermedades intercurrentes deben de controlarse en forma satisfactoria para mejorar la evolución y el pronóstico del ICA.
- El tratamiento debe ser individualizado a las característi-

cas fisiopatológicas de cada paciente.

_ La modificación o control de los factores de riesgo aparece como una medida a seguir en todos los casos y recomendada por todos los autores.

- El clínico podrá disponer en los próximos años de herramientas farmacológicas más eficaces y racionales para el control del daño isquémico cerebral o para la limitación de sus consecuencias, una vez que se completen los estudios multicéntricos que están en marcha para valorar su beneficio.

CAPITULO IV

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La decisión en el manejo de la hemorragia intracerebral debe estar basada en la evaluación clínica del estado agudo, el sitio de la hemorragia, la etiología de la hemorragia y los deseos del paciente (si es capaz de decidir) o de los familiares.

Durante los capítulos anteriores se delinearon ya algunas estrategias generales del manejo y se hizo incapié en algunas actitudes particulares en el tratamiento de la hemorragia cerebral aguda, por lo que a continuación se comentará el manejo más específico en lo referente al aspecto médico, ya que el detalle de los procedimientos quirúrgicos escapa a la intención del presente trabajo.

IV.1.- HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (PARENQUIMATOSA)

Se entiende por hemorragia cerebral parenquimatosa al sangrado originado dentro del parénquima cerebral. El sangrado puede ocurrir en la región supratentorial o en la infratentorial. En la primera puede ser en cualquiera de los lóbulos del cerebro, el putamen, la cápsula interna, el tálamo o la región subtalámica. En la región infratentorial, el sangrado suele ser en el cerebelo, el puente y raramente en el mesencéfalo. El tamaño puede variar desde pequeña y cursar asintomática, como de gran tamaño y producir alta morbilidad y mortalidad. Aún cuando hay varias causas, las más comunes son la hipertensión arterial, las malformaciones arteriovenosas, el uso de anticoagulantes, los trastornos de la coagulación, las enfermedades mieloproliferativas, el uso de drogas intravenosas (cocaína) y la angiopatía amiloidea. De menos frecuencia la hemorragia que sigue a un tumor primario o metastásico, la trombosis de senos venosos intracraneales y en algunas enfermedades de la colágena (59).

IV.1.1.- MANEJO AGUDO

Las medidas generales ya se han comentado (III.2). Mencionaremos a continuación el cuidado neurológico médico del evento hemorrágico parenquimatoso agudo.

a) El paciente debe ser intubado y conectado a un ventilador con hiperventilación para reducir la presión intracraneal. Las secreciones orofaríngeas o nasofaríngeas deben eliminarse cada una a 2 horas o más a menudo de ser necesario, y el lavado bronquial debe considerarse con las precauciones de rigor si es necesario.

b) Usar de preferencia dextrosa al 5% para mantener la terapia IV a razón de 2 litros en 24 hrs., vigilando que no se produzca hiperglicemia. La medición adecuada de la PVC será de gran ayuda en el manejo de soluciones parenterales.

c) Estabilizar la presión arterial en un nivel de 140-160/80-100. Si la presión es superior utilizar nitroprusiato de sodio con monitorización constante, en un rango de 3 mcg/kg/min.

d) Manitol al 20% (100 gr manitol en 500 ml de dextrosa al 5%) a un ritmo de 100 ml/hora o si la urgencia es mayor en bolos de 25 a 50 gr de manitol. El uso de la dexametasona como antes se comentó es controversial.

e) Los anticonvulsivos se deberán reservar hasta que la crisis se presente, aún cuando otros autores prefieren utilizarlos en forma profiláctica. Se puede utilizar la vía oral si el paciente es capaz o por medio de una sonda nasogástrica. Si existe contraindicación, se puede utilizar carbamezepina, 200 mg cada 8 hrs IV o por sonda nasogástrica.

f) Atender los trastornos primarios de coagulación según sea el caso (vitamina K 25 mg IM, plasma fresco congelado o concentrados plaquetarios, etc.) (13, 38, 59).

El clínico deberá estar siempre atento ante la severidad y pronóstico del paciente portador de una hemorragia cerebral, pues el abuso de medidas heroicas cuando no están justificadas más que prolongar la vida, prolongarán la muerte y el sufrimiento del enfermo o de sus familiares.

IV.2.- HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

El derrame de sangre que ocurre primeramente en el espacio

subaracnoideo se conoce como hemorragia subaracnoidea. Ocupa el cuarto sitio en frecuencia de la EVC y contribuye al 10% de todos los casos. Si excluimos los casos secundarios a traumatismo o de una hemorragia parenquimatosa que se abrió posteriormente al espacio subaracnoideo o a las cavidades ventriculares, las causas más frecuentes de hemorragia subaracnoidea son la ruptura de aneurismas (55%), hipertensión arterial (15%), malformaciones arteriovenosas rotas (6%), misceláneas (6%) y de causa desconocida (22%). En menores de 20 años la causa principal de hemorragia subaracnoidea son las malformaciones arteriovenosas (60).

El tratamiento debe estar encaminado a evitar el resangrado, prevenir o manejar las complicaciones tempranas o tardías y manejar quirúrgicamente si se requiere, la causa primaria del sangrado.

IV.2.1.- MANEJO AGUDO

Dentro de las medidas generales es imperante el reposo absoluto en cama en posición semisentado y evitar todo esfuerzo aún para orinar o defecar (ver III.2).

a) Se deberá monitorizar continuamente las alteraciones del ritmo cardíaco, pues son frecuentes en este tipo de hemorragia, como la taquicardia, bradicardia, extrasístoles o cambios electrocardiográficos (disminución del intervalo P-R, inversión de la onda T o alargamiento del intervalo Q-T) que son secundarios a hiperactividad simpática o parasimpática inducida por disfunción hipotalámica o a un incremento de las catecolaminas circulantes. El control de la presión arterial debe mantenerse.

b) La sedación con fenobarbital y diazepam deberá iniciarse para prevenir la excitación y la consecuente elevación de la tensión arterial si el paciente se encuentra agitado o extremadamente ansioso.

c) Está indicada la terapia anticomisial preventiva (ver IV.1.1 e).

d) Antifibrinolíticos. El ácido épsilon-aminocaproico y el ácido tranexámico reducen la incidencia de resangrado después de

una hemorragia subaracnoidea, sin embargo pueden aumentar la incidencia de infarto cerebral, debido presumiblemente a un efecto de vasoespasmo acentuado. Aunque estos agentes no son en realidad utilizados actualmente en forma rutinaria debe considerarse su uso después de que el paciente haya recibido un tratamiento eficaz para el vasoespasmo. Actualmente se cree que la mejor manera de evitar el resangrado es la cirugía temprana.

e) Se deben dar analgésicos con horario para aminorar la cefalea y en caso de vómito o tos deben tratarse con sintomáticos efectivos ya que el esfuerzo puede condicionarles aumento del sangrado.

f) La prevención y tratamiento del vasoespasmo sigue siendo un objetivo principal en la terapia de la hemorragia subaracnoidea debido a que el resultado final del vasoespasmo que le sigue redunde en un empeoramiento de la evolución y pronóstico. Uno de los medicamentos que ha demostrado mayor utilidad en los estudios es la nimodipina. También se han utilizado hipertensores del tipo de la dopamina o la fenilefrina o bien la derivación de líquido cefalorraquídeo o el uso de depletivos con el fin de mejorar la presión de perfusión cerebral (15, 60, 76, 136-139).

CONCLUSIONES

El mejor entendimiento de los procesos fisiopatológicos de la isquemia cerebral que se ha logrado en la última década, apoyado en una tecnología más desarrollada, está permitiendo un tratamiento mejor fundamentado de las consecuencias clínicas que siguen a un proceso vascular obstructivo o hemorrágico en el tejido cerebral. El momento actual puede considerarse aún, una etapa de transición en las modalidades terapéuticas de la Enfermedad Vascul ar Cerebral, por lo que no se puede mantener una actitud terapéutica dogmática o estática, sino, mas bien, se debe estar preparado al cambio dinámico de lo establecido, de acuerdo a la evaluación de sus resultados en estudios clínicos serios. No obstante, la realidad de enfrentarnos con un enfermo en periodo agudo de una EVC, nos plantea retos que exigen una solución "aquí y ahora", para lo cual se plantean como conclusión, los siguientes lineamientos:

- La EVC en su etapa aguda es una emergencia médica tributaria de atención en una sala de cuidados intensivos, siempre que se disponga de este recurso, pues en las primeras horas, la irrecuperabilidad del paciente es cuestionable.

- No se puede concluir un criterio fijo en tiempo para ingresar o no a un paciente y brindarle atención intrahospitalaria. La evolución de las manifestaciones clínicas y aún la sospecha de un cuadro reciente (menos de 10 días) de isquemia cerebral transitoria, darán la pauta que ayude a decidir en este punto, así como en la duración posterior de su internamiento. El límite de las primeras 24 hrs. que se ha tenido como práctica habitual, no es aplicable ni certero en todos los casos, pues, como decíamos al principio, el daño por isquemia cerebral se puede recuperar parcial o totalmente hasta una semana después de iniciada la etapa aguda, por lo que las primeras 24 hrs. no se pueden sustentar como válidas para recibir o no al paciente y brindarle los cuidados que pueden cambiar tremendamente su pronóstico. Por otro lado, no olvidamos la necesidad de optimizar los recursos y el desgaste moral del paciente o sus familiares, por lo que ante la seguridad de un final próximo e inexorable, en especial en pacientes ancianos, las medidas heroicas tampoco se justifican.

- La evaluación del enfermo debe ser integral, sin pasar por alto la dinámica familiar y social, así como su pronóstico real de recuperación, para brindarle una ayuda plena y justificada.

- El primer objetivo diagnóstico se encaminará a clasificar la EVC dentro de sus dos grandes modalidades: hemorrágica, o isquémica, ya que las medidas terapéuticas que sigan a una u a otra son fundamentalmente distintas. El cuadro clínico, apoyado en los estudios de imagen, son imprescindibles para lograr este fin.

- Reconociendo que al momento actual aún los mejores intentos terapéuticos están en periodos de prueba y que no siempre los tendremos a la mano, las Medidas Generales de atención al enfermo en etapa aguda revisten un carácter fundamental, pues gracias a su apoyo, la historia natural de esta enfermedad puede virar por sí misma a la recuperación, sin que esto aplique desafortunadamente a todos los casos.

- El control de las enfermedades intercurrentes y los trastornos hidroelectrolíticos asociados es fundamental.

- La corrección de los factores de riesgo no pertenece al campo del manejo agudo, pero no se deberá dejar a un lado dentro de la atención integral del paciente.

- Se debe contar con una escala objetiva de valoración del estado neurológico en forma protocolizada, ya que, ante la escasez de recursos de imagen o lo inaccesible por su costo, esta herramienta es válida y útil y no amerita de mayor costo o tecnología. La propuesta por el Instituto Nacional de Salud de los EEUU (NIH) puede servir como un modelo a seguir (51).

- La Isquemia Cerebral Transitoria (ICT) es indicativa de enfermedad carotídea o vertebrobasilar en el mayor número de casos, por lo que una vez reestablecido el periodo agudo, los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos se encaminarán a la evaluación y tratamiento específico de estas anomalías. Los criterios para el puenteo extracraneal-intracraneal o para la operación de las placas ateromatosas aún son controversiales, pero en cuanto las técnicas quirúrgicas mejoren, serán seguramente el manejo obligado a seguir, después de un episodio agudo de Isquemia Cerebral

Transitoria.

- La utilización de Acido acetilsalicílico ha demostrado utilidad para prevenir la recurrencia de la ICT, por lo que recomendamos su utilización en un rango de 100 a 300 mg/día, en tanto los estudios concluyan en demostrar el beneficio de la dosis mínima, la cual es deseable en todos los casos. La Ticlopidina (500 mg/día), en vista de sus resultados tan similares y su costo, solo se deberá considerar en pacientes que tengan contraindicación a la Aspirina.

- Se deben hacer esfuerzos para que los pacientes con cuadros oclusivos reciban el beneficio de los medicamentos trombolíticos, en especial del Activador del Plaminógeno Tisular en las primeras 6 hrs. de iniciados los signos y síntomas, de manera similar a la actitud terapéutica de un infarto agudo del miocardio, para lo cual se impone una actitud menos conformista del clínico y más dinámica de todo el equipo de salud.

- La enfermedad oclusiva de tipo embólico es tributaria además de una heparinización plena, si no hay contraindicación, seguida de un periodo de anticoagulación por VO permanente o temporal, según se logre o no el control de la fuente embolígena.

- Los pacientes con hemorragia cerebral subaracnoidea deben tener un monitoreo eficaz para la resolución quirúrgica de su cuadro, si procede, destacando en este campo el uso de la Nicardipina como manejo adecuado del vasoespaso.

- La hemorragia cerebral parenquimatosa plantea especiales retos al clínico y al cirujano, y dependerá su localización para abordarla en forma quirúrgica; no obstante, la cirugía debe intentarse si las condiciones del enfermo muestran datos de compresión al tallo cerebral, pues la cirugía descompresiva se convierte en el último recurso factible para influenciar el pronóstico.

- Las técnicas de recanalización percutánea, o el manejo de malformaciones arteriovenosas o aneurismas por esta vía son bastante promisorias y en un futuro cercano se espera que implementen una tecnología de menores riesgos y mas beneficios.

- Consideramos que se debe replantear el uso de los corticoesteroides y sólo aplicarlos en aquellos pacientes en que predomine el edema vasogénico (que en isquemia cerebral por oclusión no aparece antes de 72 hrs), en los que cursen con cráneo hipertensivo, o en aquellos pacientes con lesiones muy extensas, donde se espera que logren su mejor efecto.

- El empleo de vitaminas (p.e. C y E) como antioxidantes no aparece reportado en estudios recientes, pues al parecer su efecto es más bien débil. Dado que son medicamentos de utilización poco riesgosa, no hay por el momento un fundamento de peso para desaconsejar su uso.

- No hay acuerdo en el uso profiláctico de anticonvulsivos, pero su administración cuidadosa no implica riesgos graves y sí puede ofrecer beneficios directos al yugular o, mejor, prevenir, la extensión del daño isquémico por convulsiones reales o potenciales. Los pacientes con hemorragia cerebral deben recibir este beneficio.

- Los depletivos deben utilizarse en forma juiciosa y monitorizada, de modo especial como preparación a cirugía descompresiva.

- La hemodilución, aún cuando teóricamente puede ofrecer beneficios, ha tenido resultados contradictorios y exige una infraestructura tecnológica no siempre asequible.

- Todos los medicamentos reguladores o bloqueadores del daño provocado por la cascada isquémica tienen una perspectiva alentadora a corto plazo, destacando de entre ellos los bloqueadores de los canales del calcio (nimodipina 120 mg/día V.O. en las primeras 12 hrs), los bloqueadores de los neurotransmisores excitatorios (glutamato) y los gangliósidos. Los estudios a nivel internacional los avalan cada vez más y en cuanto se tengan disponibles en forma más amplia, se convertirán seguramente en indicación de primera línea en la EVC.

APENDICE I

GUIA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA

E.V.C.

INFARTO ATERO Trombotico:

- a) Una historia de AIT prodómicos.
- b) Una evolución intermitente o paso a paso del déficit neurológico, con recuperación o mejoría entre empeoramientos, en vez de una progresión uniforme.
- c) Relativa preservación de la conciencia, a menos que haya un infarto de la parte superior del territorio basilar.
- d) Líquido cefalorraquídeo normal, excepto una moderada elevación de las proteínas o pleocitosis ocasional en el infarto masivo.
- e) Comienzo durante el sueño o poco después de levantarse o durante un periodo de hipotensión.
- f) Signos de aterosclerosis en otras partes, sobre todo en las coronarias, vasos periféricos y en la aorta.
- g) La avanzada edad del paciente y presencia de trastornos habitualmente asociados con aterosclerosis (hipertensión arterial, diabetes mellitus y xantomatosis).
- h) Cefalea de intensidad moderada (sea como advertencia prodrómica o como acompañamiento del ataque cerebral).
- i) Soplo carotídeo en el cuello, indicador de estenosis carotídea.
- j) Oclusión de la carótida interna en el cuello, determinada por palpación, auscultación y Ultrasonido doppler.

EMBOLIA CEREBRAL:

- a) Desarrollo súbito del déficit completo, en segundos o minutos
- b) Ausencia de AIT prodrómicos (raramente tienen lugar uno o dos episodios transitorios en las horas que preceden al ataque cerebral, especialmente si el émbolo se aloja en la carótida).
- c) Una fuente de émbolos, habitualmente localizada en el corazón, es decir, fibrilación auricular u otra arritmia, infarto miocárdico, endocarditis bacteriana subaguda, estenosis mitral, prolapso de la válvula mitral, valvulotomía o válvula protésica, endocarditis marásmica asociada a carcinoma.

- d) Signos de embolias reciente en otros órganos, como bazo, riñón, extremidades, tracto gastrointestinal o pulmones.
- e) Signos de reciente compromiso de varias regiones del cerebro en territorios cerebrovasculares diferentes.
- f) LCR claro y limpio, excepto en una pequeña proporción de casos de infarto hemorrágico extenso.
- g) Mejoría rápida (muchos ataques cerebrales embólicos producen déficits persistentes, pero no es infrecuente que un déficit focal extenso remita por sí mismo en minutos, horas o días).
- h) Relativa preservación de la conciencia en presencia de déficit neurológico extenso a menos que esté afectada la parte superior del territorio basilar o haya tenido lugar un edema cerebral masivo con herniación temporal-tentorial.
- i) Presentación de una edad en que la aterosclerosis no suele ser un factor y en ausencia de hipertensión, diabetes o arteritis.
- j) Cefalea localizada de intensidad moderada.

ARTERITIS:

- a) Signos de arteritis en alguna otra parte.
- b) En individuos jóvenes que no manifiestan hipertensión arterial ni signos de enfermedad cardiovascular.
- c) En individuos con una infección que podría afectar los vasos meningeos (sífilis, tuberculosis, etc.).

TROMBOSIS VENOSA CON INFARTO:

- a) Cuando se desarrollan signos neurológicos focales en el periodo siguiente a: un parto, una operación, infección meningea, supuración sinusal u ótica, pacientes caquéticos, miocardiopatía congénita, policitemia o enfermedad de células falciformes.

HEMORRAGIA CEREBRAL HIPERTENSIVA:

- a) Presencia de hipertensión arterial.
- b) Ausencia de fenómenos prodrómicos.
- c) Frecuente, pero no invariable, presencia de cefalea.
- d) Desarrollo gradual de un déficit neurológico a lo largo de un periodo de minutos o varias horas (algunas veces el comienzo es más abrupto).

- e) Presencia de hemorragia en la TAC o, si no se dispone de ésta, líquido cefalorraquídeo hemorrágico (tampoco esto es invariable).
- f) Profundización del estupor o coma.
- g) Comienzo durante las horas de vigilia, más que en el sueño.
- h) Rigidez de nuca, excepto cuando sobreviene coma profundo.

ROTURA DE ANEURISMA SACULAR:

- a) Comienzo repentino con cefalea intensa.
- b) Breve o prolongada pérdida de la conciencia al comienzo (en casos más graves, el coma persiste y el paciente fallece a las pocas horas).
- c) Líquido cefalorraquídeo muy hemorrágico y bajo presión creciente.
- d) Estado de alerta, relativo (después del episodio inicial) y ausencia de signos neurológicos focales (excepto las parálisis de los pares craneales tercero y sexto).
- e) Hemorragias prerretinianas (subhialoideas).
- f) Rigidez de nuca en la flexión hacia adelante, signos de Kerning y Brudzinski.
- g) Debilidad pasajera, entumecimiento, afasia o crisis convulsiva al comienzo.
- h) Habitualmente, ausencia de ataques de advertencia, aunque puede haber una historia de uno o más episodios pasajeros de cefalea (¿<minisangrados>?).
- i) Comienzo durante esfuerzo, relación sexual, etc..
- j) Ausencia de hipertensión arterial en muchos casos.
- k) Coartación de la aorta y enfermedad poliquistica de los riñones en algunos casos.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL POR MALFORMACION VASCULAR:

- a) Ictus en un paciente joven con LCR hemorrágico en ausencia de hipertensión arterial.
- b) Antecedentes de epilepsia, a menudo con parálisis postictal pasajera.
- c) Presencia de un soplo cervical o craneal a veces escuchado por el propio paciente.
- d) Hemorragias subaracnoideas repetidas.
- e) Calcificación en la región de la lesión en las radiografías de cráneo.

f) Signos neurológicos de lateralización que son más frecuentes que con el aneurisma.

APENDICE II

PRINCIPALES SINDROMES VASCULARES Y SU

SIGNOLOGIA

ARTERIA CEREBRAL MEDIA: SIGNOS Y SINTOMAS: Parálisis de la cara, brazo y pierna contralaterales; deterioro sensitivo de la cara, brazo, y pierna contralaterales; afasia motora; afasia <<central>>, sordera verbal, anomia, jergafasia, alexia, agrafia, acalculia, agnosia digital, confusión derecha-izquierda; apraxia agnoscica (amorfosintesis), anosognosia, hemiasomatognosia, olvido unilateral, agnosia para la mitad izquierda del espacio externo, <<apraxia del vestir, apraxia constructiva>>, distorsión de coordenadas visuales, localización imprecisa en medio campo visual, capacidad deteriorada de juzgar la distancia, lecturas de arriba abajo, ilusiones visuales; hemianopsia homónima (a menudo cuadrantonopsia superior homónima), parálisis de la mirada conjugada al lado opuesto, reacción de evitación de los miembros opuestos, ataxia de miembro(s) contralateral, apraxia de la marcha o ataxia de Burns, pérdida o deterioro del nistagmo optocinético, apraxia miembrocinética, movimientos en espejo, respiración de Cheyne-Stokes, hiperhidrosis contralateral, midriasis (ocasionalmente), hemipléjia motora pura.

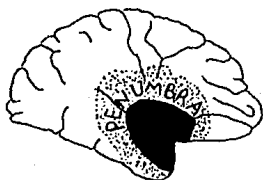
ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR: SIGNOS Y SINTOMAS: Parálisis del pie y pierna opuestos; un grado menor de paresia del brazo opuesto; pérdida sensitiva cortical sobre los dedos, pie y pierna; incontinencia urinaria; reflejo de presión contralateral, reflejo de succión gegenhalten (rigidez paratónica), [temblor frontal] abulia (mutismo acinético), lentitud, retraso, falta de espontaneidad, cuchicheo, inacción motora, distracción refleja a visiones y sonidos; deterioro del andar y la bipedestación (<<apraxia>> de la marcha); deterioro mental (obstinación y amnesia); diversos: dispraxia de los miembros izquierdos; afasia táctil en miembros izquierdos; paraplejia cerebral.

ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR Y VERTEBROBASILAR: SIGNOS Y SINTOMAS EN TERRITORIOS PERIFERICOS: Hemianopsia homónima; hemianopsia bilateral homónima, ceguera cortical, desconocimiento o negación de la ceguera; acromatopsia, incapacidad de ver movi-

mientos de vaivén, incapacidad de percibir objetos no colocados centralmente, apraxia de movimientos oculares, incapacidad para contar y enumerar objetos; dislexia verbal sin agrafia, anomia cromática; defecto de la memoria; desorientación topográfica y prosopagnosia; simultagnosia; alucinaciones visuales informes, metamortopsia, taleopsia, extensión visual ilusoria, palinopsia, distorsión de contornos, fotofobia.

SIGNOS Y SINTOMAS EN TERRITORIO CENTRAL: síndrome talámico: pérdida sensitiva (todas las modalidades), dolor espontáneo y disestesias, coreoatetosis, temblor intencional, espasmos de mano, hemiparesia moderada; síndrome talamoperforado: a) superior, ataxia cerebelosa cruzada; b) inferior, ataxia cerebelosa cruzada con parálisis del tercer par homolateral (síndrome de Claude); síndrome de Weber (parálisis del tercer par craneal y hemiplejia contralateral); hemiplejia contralateral; parálisis o paresia del movimiento ocular vertical, desviación oblicua, reflejo fotomotor lento, ligeras miosis y ptosis (pueden ir asociados nistagmo de retracción y fruncimiento de los párpados); temblor postural o atáxico, contralateral; crisis de descerebración.

MODELO PROPUESTO PARA LAS ZONAS DE ISQUEMIA CEREBRAL
Y ESTRATEGIAS PRINCIPALES DE MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS
UTILIZADOS EN LA EVC



ACCION

RECANALIZAR EL VASO OCLUIDO

PREVENCION O TRATAMIENTO DE
LA VASOCONSTRICCIÓN

REDUCCION DE VISCOSIDAD
SANGUINEA

INCREMENTO EN LA ENTREGA DE
OXIGENO A LOS TEJIDOS

REDUCIR EFECTOS DE NEUROEXI-
TADORES

REDUCIR METABOLISMO CEREBRAL

NEUTRALIZAR RADICALES LIBRES

PROTEGER MEMBRANA CELULAR

REDUCIR LACTATO

NEUTRALIZAR OPIOIDES ENDOGENOS

PREVENIR O REDUCIR EDEMA

PREVENIR O REDUCIR LA ADHERENCIA
DE LAS PLAQUETAS

EJEMPLOS

FIBRINOLISIS. RADIOLOGIA
INTERVENCIONISTA

BLOQUEADORES DEL CALCIO

EXPANSORES DE VOLUMEN

HEMODILUCIÓN

PERFLUOROCARBONOS

BLOQUEADORES DE RECEPTORES
NMDA

HIPOTERMIA, BARBITURICOS

VIT.C,E,SUPEROXIDODISMUTASA

GANGLIOSIDOS

CONTROL DE GLUCOSA SERICA

DICLOROACETATO

NALOXONA

MANITOL,GLICEROL,DIURETICOS

ESTEROIDES

ASPIRINA

B I B L I O G R A F I A

1. Garcia RGS. Epidemiología de la Enfermedad Vascul ar Cerebral. En Enfermedad Vascul ar Cerebral. Ediciones Instituto Syntex. México. Págs. 17-25. 1991.
2. Brandstater ME. An overview of stroke rehabilitation. Stroke 21 (suppl II):40-2. 1990.
3. Biller J, Love BB. Nihilism and stroke therapy. Stroke 22: 1105-6. 1991.
4. Goldstein LB. Pharmacology of recovery after stroke. Stroke 21 (suppl III):139-41. 1990.
5. Hachinski V. Ictus Agudo. ESPAXS Public. Barcelona. Págs. 261-78. 1987.
6. Fieschi C. Antithrombotic and protective therapy of stroke. Stroke 21 (suppl I):6-8. 1990.
7. Rangel GR. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica. En Enfermedad Vascul ar Cerebral. Ediciones Instituto Syntex. México. Págs. 55-95. 1991.
8. Hachinski V. Classification of stroke for clinical trials. Stroke 21 (suppl II):27-29. 1990.
9. Barnaby W. Stroke intervention. Emerg Med Clin North Am. 8: 267-80. 1990.
10. Hewer RL. Outcome measure in stroke a British view. Stroke 21 (suppl II):52-5. 1990.
11. Cline A, Drummond M, Ferriman A, et al. Treatment of stroke. BJM. 297:126-8. 1988.
12. Biller J, Shepard A. Delay time between onset of ischemic stroke and hospital arrival. Neurology 42 (Suppl III):250. 1992. Abstract.
13. Johnson RT. Current Therapy in Neurologic Disease 3. Philadelphia. B C Decker Inc. Págs. 173-201. 1990.
14. Alberts MJ. Genetics of cerebrovascular disease. Stroke 21 (suppl III):127-30. 1990.
15. Grotta J C. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. N Engl J Med. 317:1505-16. 1987.
16. Yamahita T, Kashiwagi S, Nakano S, et al. The effect of EC-IC bypass surgery on resting cerebral blood flow an cerebrovascular reserve capacity studied with stable Xe-CT and acetazolamide test. Neuroradiology 33:217-22. 1991.

17. Anderson DC, Asinger RW, Newburg SM, et al. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med.* 116:6-12. 1991.
18. Ellekjaer EF, Wyller TB, Sverre JM, et al. Lifestyle factors and risk of cerebral infarction. *Stroke* 23:829-34. 1992.
19. Lombardi B, Carriero MR, Colombo R, et al. Hemostatic function in relation to atherosclerotic ischemic events in cerebrovascular patients. *Neurology* 42 (suppl III):250. 1992.
20. Bornstein NM, Dotan I, Korczyn AD. The relative weight of risk factors (RF) for stroke. *Neurology* 42 (suppl III):380. 1992. Abstract.
21. Voll CL, Mosewich R, Senthilselvan A, et al. Sleep Apnea in symptomatic ischemic cerebrovascular disease: A prospective study; *Neurology* 42 (suppl III):426. 1992. Abstract.
22. Dunbabin DW, Sandercock PAG. Preventing stroke by the modification of risk factors. *Stroke* 21 (suppl IV):36-9. 1990.
23. Candelise L, Pinardi G, Morabito A, et al. Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. *Stroke* 22:169-74. 1991.
24. Rothrock JF, Hart RG. Antithrombotic therapy in cerebrovascular disease. *Ann Intern Med.* 115:855-95. 1991.
25. Lee TK, Chen YC, Lien IN, et al. The use of low-dose acetylsalicylic acid in ischemic stroke patients: Dissociation of inhibitory effects on thromboxane production and platelet aggregation. *Stroke* 21 (suppl I):158. 1990. Abstract.
26. Smets P, Laakso M, Lowenthal A. The European Stroke Prevention Study (ESPS): Results by arterial distribution. *Ann Neurol.* 29:596-600. 1991.
27. Barnett HJM. Aspirin in stroke prevention: An overview. *Stroke* 21 (suppl IV):40-3. 1990.
28. Opie LH, Phill D. *Drugs for the Heart.* Third Ed. Philadelphia. W B Saunders Company. Pags. 42-73, 217-46. 1991.
29. Sivenius J, Laakso M, Riekkinen P, et al. European Stroke Prevention Study: Effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 23:851-4. 1992.
30. Albers GW. Role of Ticlopidine for prevention of stroke. *Stroke* 23:912-4. 1992.
31. Ellie E, Durrieu C, Besse P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Ticlopidine. *Stroke* 23:922-3. 1992.

32. Grotta JC, Norris JW, Kamm B, et al. Prevention of stroke with ticlopidine: Who benefits most?. *Neurology* 42:111-5. 1992.
33. Patscheke H. Thromboxane A-2/Prostaglandin H-2 receptor antagonist: A new therapeutic principle. *Stroke* 21 (suppl IV): 139-42. 1990.
34. Perzborn E, Fieldler VB, Seuter F, et al. Characterization of Bay U 3405, a novel thromboxane A-2/endoperoxide receptor antagonist. *Stroke* 21 (suppl IV):143-5. 1990.
35. Braun M, Schrör K. Bay U 3405 inhibits cerebral vasospasm induced by authentic thromboxane A-2. *Stroke* 21 (suppl IV): 452-4. 1990.
36. Isaka Y, Imaizumi M, Mieno M, et al. Potency of TRK-100 (oral active prostacyclin analogue) as an antiplatelet agent as assessed by Indium 111 platelet scintigraphy. *Stroke* 21 (suppl I):158. 1990. Abstract.
37. Victor M, Adams RD. *Principios de Neurología*. 2ª Ed. Ed. Reverte McGraw-Hill. España. Págs. 581-654. 1988.
38. Samuels MA. *Manual Of Neurology, Diagnosis and Therapy*. Fourth Ed. Boston. Little Brown and Company. Pags. 197-212. 1991.
39. Fredriksson K, Norrving B, Strömblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral haemorrhage. *Stroke* 23:972-7. 1992.
40. Kistler JP. The Effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patient with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 323:1505-11. 1990.
41. Treiman RL, Cossman DV, Foran RF, et al. The influence of neutralizing heparin after carotid endarterectomy on postoperative stroke and wound hematoma. *J Vasc Surg*. 12:440-6. 1990. Abstract.
42. Serneri GGN, Amaducci L, Inzitari D, et al. Low-dose heparin in the prevention of ischemic stroke. *Haemostasis* 20 (suppl I):142-4. 1990.
43. Salgado ED. Extracranial atherosclerosis and cerebrovascular disease. *Postgrad Med*. 89:193-7. 1991.
44. The Casanova Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22:1229-35. 1991.
45. Caplan LR, Stein RW. *Stroke a Clinical Approach*. U.S.A.. Butterworth Publishers. Pags. 85-104. 1986.

46. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 22: 155-61. 1991.
47. Moskowitz MA, Macfarlane R, Tasdemiroglu E, et al. Neurogenic control of the cerebral circulation during global ischemia. *Stroke* 21 (suppl III):168-71. 1990
48. Stoica E. Norepinephrine and epinephrine responses to postural stimulus in orthostatic hypotension due to brainstem ischemic lesion. *J Neurol Sci.* 103:22-8. 1991. Abstract.
49. Hennerici M, Daffertshofer M, Diehl RR, et al. Cerebrovascular dysregulation after ischemic stroke. *Neurology* 42:950. 1992.
50. Barinagarrementeria F. Tratamiento de la Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica. En *Enfermedad Vascul ar Cerebral*. Ediciones Instituto Syntex. México. Págs. 123-45. 1991.
51. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurement of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 20: 864-70. 1989.
52. Pullicino P, Snyder W, Granger C. The N I H Stroke Scale and the F I M in Stroke Rehabilitation. *Stroke* 23:919. 1992. Letter.
53. Desmond DW, Tatemichi TK, Stern Y, et al. Cognitive dysfunction following first stroke. *Neurology* 42 (Suppl III):426. 1992. Abstract.
54. Longstreth WT. Predicting outcomes after intracerebral haemorrhage. *Stroke* 22:955. 1991. Letter.
55. Astrom M, Asplund K, Astrom T. Psychosocial function and life satisfaction after stroke. *Stroke* 23:327-31. 1992.
56. Granger CV, Hamilton BB, Fiedler RC. Discharge outcome after stroke rehabilitation. *Stroke* 23:978-82. 1992.
57. Tangeman PT, Banaitz DA. Rehabilitation of chronic stroke patients: changes in functional performance. *Arch Phys Med Rehabil.* 71:876-80. 1990. Abstract.
58. Tuhin S, Dambrosia JM, Price TR, et al. Intracranial haemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-days survival. *Ann Neurol.* 29:658-63. 1991. Abstract.
59. Estañol BB. Hemorragia Cerebral Parenquimatosa. En *Enfermedad Vascul ar Cerebral*. Ediciones Instituto Syntex. México. Págs. 147-57. 1991.

60. Penagos P. Hemorragia Subaracnoidea. En *Enfermedad Vascular Cerebral*. Ediciones Instituto Syntex. México. Págs. 159-67. 1991.
61. Ferbert A. An open multicenter trial of rt-PA in acute stroke. *Stroke* 21:136. 1990.
62. Fisher M, Phillips DA, Davis MA. Delayed treatment with a t-PA analogue and streptokinase in a rabbit embolism stroke model. *Stroke* 21 (suppl 1):135. 1990.
63. Herderschee D, Limburg M, Royen van EA, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: Evaluation with rCBF-SPECT. *Acta Neurol Scand*. 83:317-22. 1991. Abstract.
64. Yamamoto Y, Alexander LF, Al-Mefty O, et al. Efficacy of tissue plasminogen activator in the lysis of cerebral dural venous sinus thrombosis. *Stroke* 21 (suppl 1):181. 1990. Abstract.
65. Rapold HJ, Lu HR, Wu Z, et al. Requirement of heparin for arterial an venous thrombolysis with recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Blood* 77:1020-4. 1991.
66. Kummer von R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous Tissue Plasminogen Activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 23:646-52. 1992.
67. Brott TG, Haley EC, Levi DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I Pilot Study of Tissue Plasminogen Activator administered within 90 minutes. *Stroke* 23:632-40. 1992.
68. Haley EC, Levy DE, Brott TG. Urgent therapy for Stroke. Part II. Pilot study of Tissue Plasminogen Activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 23:641-5. 1992.
69. Yoshimoto T, Fujiwara S, Sugawara T, et al. Prevention of vasospasm by clot removal and intrathecal bolus injection of Tissue-Type Plasminogen Activator: Preliminary report. *Neurosurgery* 28:807-13. 1991.
70. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 42:976-82. 1992.
71. Findlay JM, Weir BKA, Stollery DE. Lysis of intraventricular hematoma with tissue plasminogen activator. *J Neurosurg*. 24: 803-7. 1991.
72. Zoppo GJ and the rt-PA Acute Stroke Study Group. An open multicenter trial of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in acute stroke: A progress report. *Stroke* 21 (suppl IV):174-5. 1990.

73. De Jaerge PP, Arnold AA, Balk AH, et al. Hemorragia intracranial asociada al tratamiento trombolítico: incidencia y factores clínicos predictivos. *J Am Coll Cardiol. Ed. Español.* 19:289-94. 1992.
74. Todo T, Usui M, Takakura K. Treatment of severe intraventricular haemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *J Neurosurg.* 74:81-6. 1991.
75. Ikeda S, Muraishi K. Prevention of vasospasm by cisternal and ventricular administrations of urokinase and sodium nitrite. *Stroke* 21 (suppl I):67. 1990. Abstract.
76. Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH. Sustained increase cerebral blood flow with prophylactic Hypertensive Hypervolemic Hemodilution ("Triple-H" Therapy) after subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery* 27:729-40. 1990. Abstract.
77. Mast H, Marx P. Neurological deterioration under isovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch in acute cerebral ischemia. *Stroke* 22:680-3. 1991.
78. Staedt U, Mannheim K, Mannheim FRG. Hemodilution in ischemic stroke. *Stroke* 23:438-9. 1992.
79. Hino A, Ueda S, Mizukawa N, et al. Effect of hemodilution on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Stroke* 23:423-6. 1992.
80. Strand T. Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:657-62. 1992.
81. Goslinga H, Eijzenbach V, Heuvelmans JHA, et al. Customtailored hemodilution with albumin and crystalloids in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:181-8. 1992.
82. Ueda M, Morinaga K, Matsumoto Y, et al. Indication of isovolemic hemodilution therapy in acute ischemic stroke - Comparison between effective and ineffective group. *Stroke* 21 (suppl I):159. 1990. Abstract.
83. Editorial. Treatment for stroke?. *Lancet* i:1029-31. 1991.
84. Greenberg JH, Uematsu D, Araki N, et al. Cytosolic free calcium during focal cerebral ischemia and the effect of Nimodipine on calcium and histologic damage. *Stroke* 21 (suppl IV):72-7. 1990.
85. Martínez RHR. Fisiopatología de la Isquemia Cerebral. En *Enfermedad Vascular Cerebral*. Ediciones Instituto Syntex. México. Págs. 27-53. 1991.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

86. Teasdale G, Mendelow AD, Graham DI, et al. Efficacy of Nimodipine in cerebral ischemia or haemorrhage. *Stroke* 21 (suppl IV):123-5. 1990.
87. Triggle DJ. Calcium antagonist history and perspective. *Stroke* 21 (suppl IV):49-58. 1990.
88. Gelmers HJ, Hennerici M. Effect of Nimodipine on acute ischemic stroke: Pooled results from randomized trials. *Stroke* 21 (suppl IV):81-4. 1990.
89. Heiss WD, Holthoff V, Hartmann-Klosterkötter U, et al. Nimodipine improves glucose metabolism after stroke. *Stroke* 21 (suppl I):158. 1990. Abstract.
90. Bayer AG, Horace W, et al. Clinical trial of Nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:3-8. 1992.
91. Fleckenstein-Grün G, Fleckenstein A. Prevention on cerebrovascular spasm with Nimodipine. *Stroke* 21 (suppl IV):64-71. 1990.
92. Brain resuscitation clinical trial II study group. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (Lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 324:1225-31. 1991.
93. Rosenbaum D, Zabramski J, Frey J, et al. Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke* 22:437-41. 1991.
94. Yao L, Ding D. Effect of Nicardipine on somatosensory evoked potentials in patients with acute cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 53:844-6. 1990.
95. Uematsu K, Watanabe S, Katayama T. Nicardipine improves cerebral hemodynamics in acute and subacute stroke. *Neurology* 42 (suppl III):251. 1992. Abstract.
96. Lozano R, Balaguer A. Nicardipine in the treatment of outpatients with cerebrovascular disorders. *Clin Ther.* 13:496-9. 1991. Abstract.
97. Lu J, Zhu Y. Nitrendipine may protect hypertensive patients from ischemic stroke onset. *Stroke* 23:290-300. 1992.
98. Decousus H, Boissier C, Perpoint B, et al. Circadian dynamics of coagulation and chronopathology of cardiovascular and cerebrovascular events. Future therapeutic implications for the treatment of these disorders?. *Ann N Y Acad Sci.* 618: 159-65. 1991. Abstract.

99. Sauter A, Wiederhold KH, Rudin M. Isradipine improves short- and long-term outcome of ischemic stroke in rat middle cerebral artery occlusion model: Mechanisms of action. *Stroke* 21 (suppl I):158. 1990. Abstract.
100. Azcona A, Lataste X. Isradipine in patients with acute ischemic cerebral infarction. An overview of the Asclepios Programme. *Drugs* 40:52-7. 1990. Abstract.
101. Sasaoka Y, Ishida Y, Sakaki T, et al. The effect of TA-3090 (a calcium antagonist) and Nizofenone on experimentally acute cerebrovascular ischemia. *Stroke* 21 (suppl I):158. 1990. Abstract.
102. Iida S, Kashiwagi F, Obo R, et al. The effect of a new calcium channel blocker (Piperaziny ethanol derivative) on ischemic brain damage. *Stroke* 21 (suppl I):158. 1990. Abstract.
103. Ginsberg M D, Lin B, Morikawa E, et al. Calcium antagonists in the treatment of experimental cerebral ischemia. *Arzneimittelforschung* 41:334-7. 1991. Abstract.
104. Koenig H, Goldstone AD, Lu ChY, et al. Brain polyamines are controlled by N-Methyl-D-aspartate receptors during ischemia and recirculation. *Stroke* 21 (suppl III):98. 1990. Abstract.
105. Cohan SL, Chen M, Getz R. Presynaptic glutamate release occurs by at least two mechanisms following cerebral anoxia/ischemia: An in-vitro study utilizing synaptosomes. *Neurology* 42 (suppl III):291. 1992. Abstract.
106. Diemer NH, Johansen FF, Jorgensen MB. N-Methyl-D-Aspartate antagonist in global cerebral ischemia. *Stroke* 21 (suppl III):39-42. 1990.
107. Meyer FB, Anderson RE, Friedrich PF. MK-801 attenuates capillary bed compression and hypoperfusion following incomplete focal cerebral ischemia. *Stroke* 22:420. 1991. Abstract.
108. Uematsu D, Araki N, Greenberg JH, et al. Dual blockade of Ca^{2+} entry using MK-801 and Nimodipine attenuates ischemic neuronal damage in cats. *Stroke* 21 (suppl I):133. 1990. Abstract.
109. Rod MR, Auer RN. Combination therapy with Nimodipine and Dizocilpine in a rat model of transient forebrain ischemia. *Stroke* 23:725-32. 1992.
110. Uematsu D, Araki N, Greenberg JH, et al. Combined therapy with MK-801 and Nimodipine for protection of ischemic brain damage. *Neurology* 41:88-94. 1991.

111. Lysko PG, Gagnon RC, Yue TL, et al. Neuroprotective effects of SKF 10,047 in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. *Stroke* 23:414-9. 1992.
112. Neubauer RA, Gottlieb SF. Stroke treatment. *Lancet* i: 1601. 1991.
113. Chen HSV, Pellegrini JW, Aggarwal SK, et al. Memantine blocks NMDA receptor-operated ion channels and prevents neurotoxicity. *Neurology* 42 (suppl III):291. 1992. Abstract.
114. Albers GW, Sáenz RE, Moses JA, et al. Safety and tolerance of oral dextromethorphan in patients at risk for brain ischemia. *Stroke* 22:1075-7. 1991.
115. Bentué D, Decombe FR, Reymann JM, et al. Progress in understanding the pathophysiology of cerebral ischemia: The Almitrine-Raubasine approach. *Clin Neuropharm.* 13 (suppl III):9-25. 1990. Abstract.
116. Grome JJ, Gojowczyk G, Hofman W. Effect of chronic intravenous administration of Propentofylline (HWA 285) on the volume of focal ischemic damage in the rat. *Stroke* 21 (suppl I):134. 1990. Abstract.
117. Hagberg H, Andiné P, Rudolph K. Effect of Propentofylline (HWA 285) on adenosine and glutamate during cerebral ischemia. *Stroke* 21 (suppl I):135. 1990. Abstract.
118. Uyama O, Shiratsuki N, Matsuyama T, et al. Protective effects of recombinant human superoxide dismutase on reperfusion injury of gerbil brain. *Stroke* 21 (suppl I):132. 1990. Abstract.
119. Armstead WM, Mirro R, Thelin OP, et al. Polyethylene Glycol Superoxide Dismutase and Catalase attenuate increased blood-brain barrier permeability after ischemia in piglets. *Stroke* 23:755-62. 1992.
120. Dimlich RVW, Nielsen MM. Facilitating postischemic reduction of cerebral lactate in rats. *Stroke* 23:1145-53. 1992.
121. Zhou D; Xi WH, Bao YD, et al. The effect of some drugs on ischemic brain tissue metabolism after recirculation. *Stroke* 21 (suppl I):134. 1990. Abstract.
122. Leon A, Lipartiti M, Seren MS. Hypoxic-ischemic damage and the neuroprotective effects of GM1 ganglioside. *Stroke* 21 (suppl III):95-7. 1990.

123. Karpiak SE, Wakade CG, Bharucha VA. GM1 ganglioside treatment in cortical focal ischemic injury: Reduce calcium loading and behavioral dysfunction. *Stroke* 21 (suppl 1):136. 1990. Abstract.
124. Oshima M, Sadoshima S, Yao H, et al. Myocardial blood flow in acute cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats-effects of alfa and beta-adrenergic blockade. *Stroke* 21 (suppl 1):132. 1990. Abstract.
125. Yamaguchi S, Fukuyama H, Harada K, et al. The effect of Brovincamine on cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with internal carotid artery occlusion. *Stroke* 21 (suppl 1):134. 1990. Abstract.
126. Lubitz von DKJE, Kalenak A, Devlin TM. Postischemic injection of Dicalciphor (Dimer of 16,16'-Dimethyl Prostaglandin B1) in gerbils: Improved survival of 20-minute cerebral ischemia. *Stroke* 21 (suppl 1):134. 1990. Abstract.
127. Tsuda Y, Ayada Y, Nagatsuka K, et al. Clinical outcome after intravenous infusion of large-dose Glycerol in patients with acute cerebral embolism accompanied with herniation. *Stroke* 21 (suppl 1):32. 1990. Abstract.
128. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, et al. Treatment of acute cerebral haemorrhage with intravenous Glycerol. *Stroke* 23:767-71. 1992.
129. Nau R, Prin F-J, Prange HW. Serum concentrations of glycerol with continuous or discontinuous intravenous administration. *Stroke* 22:693-4. 1991. Letter.
130. Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 8ª Ed. Editorial Panamericana. México. Pág. 467. 1991.
131. Sasaki M, Naritomi H, Kanashiro M, et al. Effects of sex hormones on cerebral energy recovery after transient global ischemia in the gerbil. *Stroke* 21 (suppl 1):134. 1990. Abstract.
132. Oku K, Safar P, Leonov Y, et al. Mild hypothermia during and after global brain ischemia mitigates outcome with cerebral damage after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 21 (suppl 1):133. 1990. Abstract.
133. Fisher M. Cerebral ischemia: Drug therapy. *Stroke* 21 (suppl 1):130-1. 1990.

134. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 22:1137-42. 1991.
135. Heyman A, Saltzman HA, Whalen RE. The use of hyperbaric oxygenation in the treatment of cerebral ischemia and infarction. *Circulation* 23 (suppl II):20-7. 1966.
136. Ryba M, Grieb T, Bidzinski J, et al. Cyclosporine A for the prevention of neurological deficit following subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 21:531. 1990. Letter.
137. Mathiesen T, Lindquist C. Delayed brainstem ischemia following rupture of a basilar artery aneurysm and its reversal by nimodipine. *Acta Neurol Scand.* 82:150-2. 1990.
138. Dhman J, Servo A, Heiskanen O. Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and surgery. *J Neurosurg.* 74:8-13. 1991.
139. Awad IA. Perioperative management and outcome after surgical treatment of anterior cerebral artery aneurysms. *Can J Neurol Sci.* 18:120-5. 1991. Abstract.