

11233 2  
24.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

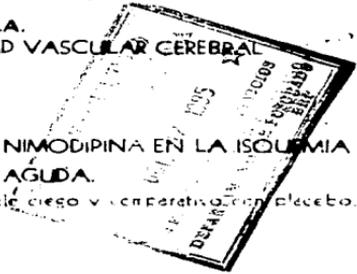
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

S.S.A.

CLINICA DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL



## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA NIMODIPINA EN LA ISQUEMIA CEREBRAL AGUDA.

Estudio prospectivo, al azar, doble ciego y cooperativo con placebo.

*[Handwritten signature]*



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA  
FONDO DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS  
CLINICA DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

# T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA

PRESENTA EL DOCTOR

DR. LUIS ENRIQUE AMAYA SANCHEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. FERNANDO BARINAGARREMENTERIA ALDATZ

DR. CARLOS CANTU BRITO



MEXICO, D. F.

## TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1997



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA NIMODIPINA EN LA  
ISQUEMIA CEREBRAL AGUDA.**

**Estudio prospectivo, al azar, doble ciego y comparativo con  
placebo.**

**DR. LUIS ENRIQUE AMAYA SANCHEZ.**

**Asesores de tesis:**

**DR. FERNANDO BARINAGARREMENTERIA ALDATZ**

**DR. CARLOS CANTU BRITO**

**CLINICA DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA  
"MANUEL VELASCO SUAREZ"**

**Dedicatorias:**

**A mis padres con todo cariño y respeto por su comprensión, paciencia y por todo el apoyo que me han brindado a través de toda mi vida profesional, esperando no haber defraudado toda la confianza que depositaron en mí,**

**MUCHAS GRACIAS.**

**A mis inseparables amigos Jorge, Rocío, Arturo, Verónica y muy especialmente a Paty por su apoyo, sus consejos, sus enseñanzas, por todos esos momentos felices que pasamos juntos pero sobre todo por su amistad.**

**A los doctores:**

**Fernando Barinagarrementeria y Carlos Cantú por la confianza que han tenido en mí, sus enseñanzas, sus consejos y esperando jamás defraudarlos**

**Guillermo García Ramos por haberme transmitido sus experiencias, sus conocimientos pero muy especialmente por su amistad así como por todos los momentos felices que con él he compartido.**

## INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Objetivos.....	10
Pacientes y métodos.....	11
Resultados.....	17
Discusión.....	29
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	34

## INTRODUCCION

El infarto cerebral constituye una de las patologías neurológicas más frecuentes, reportándose en los Estados Unidos 500,000 nuevos casos por año. A pesar de las nuevas tecnologías y tratamiento empleados, en la actualidad la mortalidad ocurre en aproximadamente la tercera parte de estos pacientes, otra tercera parte queda con secuelas incapacitantes y solo la restante tercera parte logra recuperar un estado funcional aceptable. (1)

En los países desarrollados el infarto cerebral actualmente ocupa el tercer lugar como causa de muerte anual, después de las enfermedades cardiacas y del cáncer. En nuestro país ocupa el cuarto lugar en sujetos mayores de 65 años. (2)

La isquemia cerebral es un fenómeno que es consecuencia de un aporte insuficiente de flujo sanguíneo, esta anomalía en el flujo sanguíneo tiene múltiples causas y mecanismos. Independientemente de la causa, en el cerebro se desarrollan una serie de procesos bioquímicos que de no revertirse terminan en la muerte neuronal de una área determinada del encéfalo. En condiciones normales el flujo sanguíneo cerebral normal es de 50 a 60 ml/100 gm de tejido por minuto. Conforme desciende el flujo se producen una serie de anomalías que incluyen cambios electroencefalográficos, supresión de los potenciales evocados somatosensoriales, anomalías de la bomba Na

y K y finalmente la muerte neuronal.(3) Cuando el flujo sanguíneo cerebral oscila entre 10 y 20 ml/100 gm/min, el cerebro se encuentra con una forma de lesión potencialmente reversible que ha sido denominada "zona de penumbra isquémica". Al analizar las anomalías presentadas en el encéfalo durante la llamada "cascada isquémica" es claro que posterior a la activación de los receptores del glutamato, se produce un incremento en el calcio intracelular, así como entrada de sodio; durante la llamada etapa de amplificación este aumento considerable en la cantidad de calcio intracelular activa sistemas enzimáticos a dos niveles principalmente. Por un lado se produce activación del ácido araquidónico que producirá agregación plaquetaria y vasoconstricción que perpetuará el fenómeno isquémico y por otro lado favorecerá la liberación de radicales libres que a su vez facilitará la peroxidación de lípidos con la consecuente destrucción de las membranas celulares, lo que produce mayor pérdida de calcio desde la mitocondria. Finalmente habrá inhibición de la respiración mitocondrial y muerte neuronal. En base a lo anterior y a la experiencia clínica que se detallará en el apartado de antecedentes parece viable la utilidad de agentes calcioantagonistas en las primeras horas de evolución de la isquemia cerebral.

## **ANTECEDENTES**

Fué hace aproximadamente un siglo cuando Sidney Ringer reconoció el papel crítico del calcio en la contracción del miocardio. Desde entonces se ha logrado determinar que este ión juega un papel vital en una variedad de procesos biológicos. Sin embargo fué Fleckenstein (1977) quién demostró que los antagonistas de los canales de calcio pueden modificar estos procesos al inhibir la entrada de calcio a las células.

Los calcioantagonistas constituyen un grupo de fármacos con estructura química muy variada y tiene en común la propiedad de reducir la entrada de calcio al interior de la célula. Las acciones terapéuticas a nivel de corazón y circulación periférica son sobradamente conocidas mientras que su acción sobre el sistema nervioso central ha demostrado que previene el daño hipóxico a las neuronas (Amery 1983), reduce la contracción del músculo liso vascular (Peroutka y col. 1984) e inhibe las enzimas dependiente de calcio en la formación de prostanoïdes (Fozard 1987). La diversidad de los efectos farmacológicos de los calcioantagonista está en relación al grupo farmacológico al cual pertenecen: fenilalkilaminas, dihidropiridinas, benzodiazepinas y difenilpiperazinas.

La mayoría de los bloqueadores del calcio evaluados con fines neurológicos son del tipo de las dihidropiridinas (4) las cuales incluyen:

nifedipina, nicardipina, nimodipina, isradipina (solo disponible en E.U.A) nitrandipina, felodipina y amlodipina. Todas estas dihidropiridinas tienen efectos sobre la musculatura lisa vascular lo cual resulta en una vasodilatación; consecuentemente, con excepción de la nimodipina, todas ellas han sido desarrolladas primariamente para el tratamiento de la hipertensión y angina de pecho (5,6).

El uso de agentes calcioantagonistas en el manejo de la isquemia cerebral se remonta al principio de la década de los años ochenta (7,8,9,10,11,12,13). Debido a que estos fármacos son potentes vasodilatadores de la circulación arterial sistémica, es lógico suponer que las dihidropiridinas pueden disminuir la isquemia cerebral a través de la vasodilatación arterial cerebral e incremento consecuente del flujo sanguíneo. Sin embargo, la vasodilatación no es la mejor forma de incrementar el flujo sanguíneo cerebral ya que existen diversos ensayos clínicos de otros vasodilatadores como la prostaciclina los cuales no han resultado ser efectivos después del infarto agudo cerebral (14). El flujo sanguíneo cerebral se reduce en las primeras horas posterior a un infarto y el grado de su disminución correlaciona inversamente con la evolución clínica del paciente., sin embargo, dentro de pocas horas la obstrucción arterial es frecuentemente removida por actividad trombolítica endógena o por circulación colateral y las regiones infartadas pueden llegar a tener un flujo sanguíneo incluso mayor que el habitual. A pesar de lo antesmencionado, la mayoría de los estudios experimentales

calcioantagonistas administrados después de isquemia global o focal han mostrado incremento en el flujo sanguíneo cerebral (15,16,17,18). Es desconocido si esto es debido a un efecto vasodilatador directo o si es indirecto por inhibición de la actividad plaquetaria. Sin embargo, un importante punto a tener en mente que resulta de los estudios experimentales es que en modelos focales de infarto cerebral la reperusión que se observa a más de 2 a 3 hrs después del ictus no permitirá una reducción en el tamaño del infarto(19,20). Por lo tanto, si los calcioantagonistas primariamente incrementan el flujo sanguíneo cerebral, entonces, estas drogas deberán ser iniciadas dentro de las primeras horas después de que se haya presentado el ictus.

El segundo mecanismo de acción de los antagonistas del calcio después de la isquemia cerebral es el bloqueo de los canales lentos de calcio dependientes de voltaje en la membrana postsináptica neuronal. Normalmente, la concentración de calcio extracelular es aproximadamente 10,000 veces más alta que la intracelular. Actualmente existe abundante evidencia que la entrada excesiva de calcio a las neuronas y liberación de calcio en sitios de almacenamiento durante la isquemia cerebral aguda son factores críticos en la determinación de una muerte neuronal irreversible (21,22,23,24,25,26). El disparador para la entrada de calcio a las neuronas es desconocido, sin embargo, el calcio libre puede incrementar en las neuronas a través de varias vías activadas por diversos estímulos que incluyen isquemia, como ya ha sido mencionado, pero también convulsiones y traumatismos (27).

Un importante conducto para el acceso de calcio a la neurona son los canales L dependiente de voltaje. Estos canales son bloqueados por las dihidropiridinas y la flunarizina y se encuentran ampliamente representados en las membranas postsinápticas de las neuronas del hipocampo, corteza, tálamo, sustancia negra y bulbo olfatorio (28). La otra puerta importante de entrada de calcio son los canales operados por receptor, predominantemente aquellos activados por N-metil-D-aspartato (NMDA) (29,30). El principal agonista para este receptor en el cerebro de los mamíferos es el neurotransmisor glutamato por lo cual varios antagonistas competitivos y no competitivos del mismo limitan la entrada de calcio y reducen el daño neuronal.

El influjo de calcio libre intracelular guía a la depleción de fosfatos de alta energía, activación de proteasas y fosfolipasa A y C, las cuales atacaran a los fosfolípidos de la membrana celular con la consecuente producción de ácidos grasos libres así como la degradación de la membrana celular neuronal. Esta pérdida de los fosfolípidos de membrana incrementará la permeabilidad de las membranas neuronal y mitocondrial alterando aun más la homeostasis del calcio con adicionales efectos nocivos sobre la fosforilación oxidativa. Por otra parte, los ácidos grasos libres acumulados, principalmente el ácido araquidónico pueden ser oxidados a través de la vía de la lipoxigenasa y ciclooxigenasa y el resultado final es la producción y acumulación de radicales libres citotóxicos, leucotrienos y prostaglandinas (31,32,33) recordando que el tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor, que los leucotrienos alteran aun

más la permeabilidad membranal y causan también vasoconstricción y los radicales libres perpetúan aun más el daño a la membrana celular neuronal.

En vista a todos los mecanismos citados con anterioridad y que están ampliamente implicados en el daño neuronal irreversible, se ha postulado el uso de calcioantagonistas como terapia alternativa dentro del manejo de la isquemia cerebral aguda y de todos ellos la nimodipina es la que ha demostrado mayores efectos sobre los vasos sanguíneos en la circulación cerebral y con menores efectos sistémicos (34).

La nimodipina, como ha sido mencionado, pertenece al grupo de las dihidropiridinas, es un fármaco liposoluble que por consiguiente penetra fácilmente la barrera hemato-encefálica (35), demostrando que ejerce un efecto significativo tanto en los vasos arteriales cerebrales como en las neuronas (36), incluso actualmente tiene un papel bien reconocido en el tratamiento del vasoespasmó secundario a hemorragia subaracnóidea (37, 38, 39). Experimentalmente ha sido demostrado que el uso de la nimodipina durante las primeras horas del infarto cerebral en ratas disminuye el tamaño del infarto así como el grado de edema cerebral en comparación con el producido a ratas que no habían recibido el fármaco. (40,41).

Desde el punto de vista clínico los primeros ensayos fueron realizados por Gelmers y col. (42) quien realizó un estudio con 60 pacientes de los cuales 31 recibieron terapia habitual para el infarto y 29 recibieron terapia habitual más nimodipina a dosis de 120 mg/día por un periodo de 4 semanas, en este estudio

la escala de Mathew fué utilizada para la valoración neurológica y la tensión arterial así como la frecuencia cardiaca para la tolerancia clínica. Los resultados demostraron que desde la primera semana el déficit neurológico en los pacientes mejoró más rápida y efectivamente en los pacientes que recibieron nimodipina más la terapéutica convencional que aquellos que unicamente recibieron esta última. Posteriormente , en 1988, este mismo autor realizó un nuevo estudio prospectivo, doble ciego, placebo controlado, al azar en 186 pacientes con infarto cerebral de menos de 24 hrs de evolución. En este, los resultados mostraron una reducción en un 58% de la mortalidad a las 4 semanas, así como una mejor evolución para aquellos pacientes quienes inicialmente tenían déficit neurológico de moderado a severo en el grupo tratado con nimodipina (43). En 1989, Paci y col. (44) realizan un pequeño estudio en 41 pacientes con infarto cerebral de menos de 12 hrs de evolución, en donde se demostró que los pacientes tratados con nimodipina tenían una mejor evolución comparado con el grupo control. Estudios posteriores como el realizado en España por Martínez-Villa y col. (45) y el estudio Germano-Austriaco (46) incluyeron pacientes con infarto cerebral de menos de 24 hrs de evolución obteniendo resultados similares a los observados por Paci y col. En 1991 se publica el estudio Cooperativo Americano de Nimodipina (47) en infarto cerebral agudo, este fué un estudio multicéntrico, al azar y doble ciego que incluyó 4 grupos: nimodipina en dosis de 60, 120 y 240 mg y un grupo con placebo administrándoseles a pacientes con isquemia de menos de 48 hrs de

evolución. El análisis primario del estudio no demostró superioridad de la nimodipina en contra del placebo, sin embargo en un análisis secundario se demostró que los pacientes que recibieron la droga en las primeras 18 hrs de evolución tenían una mejor evolución clínica de acuerdo a la escala de Toronto. En el año de 1992 en la reunión del Consejo Europeo de enfermedad Vascular Cerebral en Leuvsane, se presenta un estudio meta-analítico que presenta los resultados de los 9 estudios realizados con nimodipina oral en el tratamiento del infarto cerebral (48), los resultados obtenidos demuestran claramente que los pacientes tratados con nimodipina dentro de las 12 primeras horas de evolución tuvieron una mejor recuperación que los pacientes tratados con placebo o incluso con el fármaco pero administrado después de ese lapso de tiempo de iniciado el ictus.

## **OBJETIVOS**

- **Demostrar la utilidad de un calcioantagonista (Nimodipina) en pacientes en la etapa aguda del infarto cerebral con evolución menor de 12 hrs.**
- **Valorar la tolerancia a la nimodipina en pacientes con infarto cerebral agudo.**
- **Mejorar la calidad de vida de los pacientes con infarto cerebral.**

## **PACIENTES Y METODOS**

Se incluyeron a pacientes admitidos al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con el diagnóstico de infarto cerebral agudo y que además cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con evidencia de infarto cerebral corroborado por valoración neurológica adecuada adecuada y con evolución menor de 12 hrs.
- Tomografía de cráneo que descartara la presencia de hemorragia cerebral.
- Que se contara con el consentimiento del paciente ya sea personalmente o a través de su representante legal, frente a 2 testigos.

Pacientes confiables en lo concerniente a la ingestión del medicamento y que contaran además con la cooperación de un familiar para un seguimiento adecuado de acuerdo a la evolución del paciente.

Por otro lado se excluyeron a todo aquel paciente que tuviera más de 12 hrs de evolución del infarto cerebral, que por tomografía de cráneo se documentara la presencia de hemorragia, con evidencia clínica de afección a territorio vertebro-basilar, o con datos clínicos que apoyaran el diagnóstico de isquemia cerebral transitoria, además de pacientes en coma, con antecedente de sensibilidad demostrada a las dihidropiridinas, pacientes embarazadas así como todo aquel paciente que presentara datos de insuficiencia cardíaca, renal

o hepática y por último pacientes con hipotensión arterial severa (TA diastólica < 50 mmHg).

Una vez ingresado el paciente al estudio se asignó a cada uno de ellos en forma aleatoria a recibir la medicación (nimodipina) o placebo. El grupo en estudio recibió nimodipina en dosis de 30 mg c/6 hrs administrada vía oral y por un lapso de 8 días, mientras que el grupo control recibió una tableta de las mismas características de placebo, también vía oral y proporcionada por el mismo lapso de tiempo.

Durante el estudio se realizaron un total de 6 visitas a cada uno de los pacientes. En la visita 1 (V1) se estableció el diagnóstico de infarto cerebral agudo mediante valoración clínica neurológica aplicándose la escala de severidad de infarto cerebral descrita por los Institutos Nacionales de Salud de los E.U.A. (NIH) (21) así como la escala Canadiense SAS (Stroke Assessment System) las cuales evalúan numéricamente el déficit neurológico del paciente, además se realizó la tomografía de cráneo para descartar hemorragia y también se practicaron exámenes de laboratorio los cuales incluyeron: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, perfil de lípidos, electrolitos séricos así como examen general de orina y fué en esta visita en que se solicitó la firma de consentimiento del paciente o su representante legal para el ingreso al estudio.

En las visitas 2 y 3 (V2 y V3) realizadas a las 24 y 72 hrs después de ingreso al estudio, se valoró clínicamente al paciente aplicando las escalas NIH

y SAS antes mencionadas. En la visita 4 (V4) efectuada a los 8 días además de la valoración clínica con la aplicación de las escalas correspondientes, se solicitaron nuevamente exámenes de laboratorio (todos los mencionados) así como una nueva tomografía de cráneo para ver la evolución del infarto desde el punto de vista de imagen, es importante señalar que era en esta visita cuando el paciente llegaba al término en lo que a la toma de la medicación se refiere. En la visita 5 (V5), a los 30 días después del ingreso al estudio, además de la valoración clínica se realizó nuevamente exámenes de laboratorio, y por último a los 90 días posteriores de la visita inicial se efectuó la última valoración clínica (V6) en la cual además de la aplicación de de la escala Canadiense y la NHI se repitieron los exámenes paraclínicos (TAC de cráneo y laboratorio).

La adherencia al tratamiento fué registrada mediante el conteo de tabletas devueltas en cada visita, esto en pacientes que sus condiciones permitieron continuar en el estudio en forma ambulatoria, sin embargo en pacientes hospitalizados el investigador personalmente verificaba que las tabletas se administraran corroborándolo con el número de pastillas restantes en el frasco tomando en cuenta los días transcurridos desde su ingreso.

Los eventos adversos fueron investigados por interrogatorio dirigido y estructurado, sin sugerir respuestas, o por referencia espontánea del paciente, esto en las visitas 2,3 y 4. En caso de presencia de reacciones adversas se pregunto sobre su severidad, duración y procedimientos de control y se evaluó

estrechamente su relación a la medicación en estudio. En cuanto a la mortalidad esta fué registrada por grupo de tratamiento.

Fueron considerados como parámetros primarios de eficacia las escalas NIH y SAS las cuales como se ha mencionado evalúan numéricamente el déficit neurológico del paciente comparándolo siempre con la evaluación previa o basal. En base a lo anterior y mediante la escala de NIH, los datos fueron categorizados como sigue:

**MEJORIA:** Disminución de por lo menos 2 puntos en la escala NIH.

**NO MEJORIA:** Cuando la mejoría no sea de por lo menos 2 puntos.

**EMPEORAMIENTO:** Si incrementa la puntuación del déficit.

La escala SAS Canadiense, se consideró como variable ordinal y aquí la mejoría se determinó en base al incremento del puntaje en comparación con la evaluación inicial. Como parámetros secundarios se tomaron la evolución tomográfica de la lesión (tamaño y localización), de acuerdo al tratamiento.

Todos los eventos adversos o inusuales se describieron en la Forma de Eventos Adversos. La tolerabilidad fué medida por la frecuencia de eventos adversos, su intensidad, (leve, moderado o severo) y su relación al tratamiento (probable, posible, improbable y no evaluable).

En lo que respecta a manejo concomitante, fué permitido cualquier tratamiento no incluido dentro de los criterios de exclusión (vasodilatadores cerebrales, hemorreológicos como la pentoxifilina u otros calcioantagonistas selectivos del SNC como la nicardipina). Se permitió administrar cualquier otra

medicación necesaria para el control o cura de enfermedades concomitantes, captándose en las formas de registro el nombre, dosis, fecha de inicio y de terminación.

La medicación en estudio o placebo se interrumpieron en forma prematura cuando el paciente fuera incapaz de continuarla, cuando no deseara continuar en el estudio, o que no haya regresado a la clínica de Vascular para la valoración del seguimiento. Otras condiciones para suspender el tratamiento fueron: en caso de enfermedad interrecurrente que por su severidad, duración o cambio terapéutico necesario que implicará violación de las condiciones de estudios, aparición de eventos adversos severos, aparición de resultados de laboratorio inaceptables, insuficiente efecto terapéutico, agravación de síntomas o signos que hagan injustificable el mantener al paciente en el estudio (falla terapéutica), cumplimiento insuficiente del tratamiento (menos del 80% de la dosis prescrita) así como confusión de tratamientos o dosis.

**Análisis estadístico:** Todas las variables fueron descritas por los métodos adecuados: tablas de frecuencia y porcentajes para las variables nominales; medias, desviaciones estándar y valores máximo y mínimo con el 95% de intervalo de confianza para las variables continuas. Las variables analizadas en la evaluación de eficacia fueron: calificación de la escala NIH entre la visita inicial (V1), la visita a los 8 días (V4) que corresponde al periodo final de tratamiento y V6 que corresponde al periodo final de la evaluación (a los 90 días).

Los valores de calificación de la escala SAS entre la fase final de tratamiento (V4) y la fase final del estudio (V6) fueron comparadas utilizando la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, para la comparación intratratamiento, y la de Wilcoxon-Mann-Whitney para la comparación intertratamiento.

La mortalidad fué analizada utilizando análisis de sobrevida con prueba de Logrank, tomando como tiempo inicial la entrada del paciente al estudio (V1) y como limite final a los 90 días (V6). La evaluación del parámetro secundario se hizo mediante la prueba de Fisher.

La homogeneidad fué evaluada mediante prueba de Fisher para las pruebas categóricas y la prueba t de student para grupos independientes para las variables continuas. Cuando la distribución no fué normal se empleó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney en lugar de t. Otras variables pronósticas se evaluaron mediante regresión múltiple.

El valor de p para considerar las diferencias observadas como significantes desde el punto de vista estadístico fué de  $< 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes en el estudio en el lapso comprendido de junio a octubre de 1994, 21 del grupo placebo y 21 del grupo de nimodipina. Las características demográficas en ambos grupos fueron: 18 (41.5%) eran hombres y 25 (58.5%) mujeres; 40 pacientes fueron mestizos; 26 (63.4%) pertenecían a un estrato socioeconómico medio bajo, 9 (22%) a medio alto y 7 (14.6) a bajo; en cuanto a la escolaridad 9 pacientes eran analfabetas, 16 tenían primaria, 6 secundaria, 4 bachillerato, 5 profesional y 2 sabían leer y escribir sin tener escolaridad alguna. Por lo que respecta a padecimientos concomitantes al infarto agudo cerebral observamos que 10 pacientes eran portadores de cardiopatía reumática inactiva todos ellos con doble lesión mitral, 11 pacientes tenían hipertensión arterial, 6 fueron diabéticos, 3 tenían fibrilación auricular no valvular, 3 contaban con antecedente de infarto agudo al miocardio, 2 pacientes presentaban obesidad exógena G IV, 1 paciente con hiperlipidemia y 8 pacientes eran portadores de bronquitis crónica todos ellos secundario a tabaquismo de moderada a severa intensidad. Es importante señalar que en 9 pacientes se contaba con antecedente de enfermedad vascular cerebral previa: 2 con ataques isquémicos transitorios, 1 con hemorragia talámica de etiología hipertensiva y 6 con infarto cerebral previo; en cuanto a ellos la recuperación clínica después del evento vascular fue "ad integrum" ya que funcionalmente

eran completamente independientes y no modificaban en nada la escala NIH a su valoración inicial en este ictus reciente.

En cuanto al análisis por grupos tenemos que de los 21 pacientes del grupo de nimodipina 8 eran hombres y 13 mujeres mientras que en el grupo placebo fueron 10 y 11 respectivamente. En lo que se refiere a las variables continuas (edad, talla, peso, signos vitales) no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Variables continuas por grupo de tratamiento.

VARIABLE	NIMODIPINA			PLACEBO		
	No.	Media	DS	No.	Media	DS
Edad (años)	21	57.9	18.74	21	60.61	18.35
Talla (cm)	21	162.19	8.46	21	161	8.66
Peso (Kg)	21	69.44	14.18	21	68.18	14.26
Temperal (°C)	21	36.43	0.58	21	36.32	0.33
Pulso (n)	21	84.67	12.18	21	84.33	13.21
Frec Resp (x)	21	19.95	1.91	21	20.48	2.75
TA sistólica	21	131.9	19.90	21	132.36	28.79
TA diastólica	21	89.43	12.36	21	83.61	13.59

\* No hubo diferencia estadísticamente significativa.

De los 42 pacientes originalmente ingresados al estudio fueron eliminados 3 por las siguientes razones: 1) el paciente 8 por mala inclusión ya que debutó con cuadro clínico compatible con infarto cerebral sin embargo durante su hospitalización se documentó que se trataba de un primer brote de esclerosis múltiple, pertenecía al grupo de nimodipina; 2) paciente 33 debido a que a pesar de que existía evidencia clínica aparente para un infarto cerebral

este nunca se documentó por tomografía y durante el seguimiento se corroboró que era paciente simulador, pertenecía al grupo placebo; y 3) paciente 7 a quien se eliminó por violación al protocolo ya que durante los primeros 5 días de ingresado al estudio recibió medicación con nifedipina (otro calcioantagonista), pertenecía al grupo placebo.

Al análisis final del estudio encontramos que solo un total de 25 pacientes lo completaron ya que de los 39 restante hubo 14 defunciones (35.9% de la población incluida): pacientes 2, 6, 15, 18, 23, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 40, 42 y 45. Es importante señalar que a pesar de que estos pacientes se tomaron en cuenta para el análisis de tolerancia a la medicación, no entraron al análisis de eficacia. Las causas de muerte analizadas por grupo se reportan en el cuadro 2. Al revizar esta tabla podemos advertir 2 puntos importantes: 1) de las 14 defunciones 8 fueron por causas no neurológicas, esto es, que si bien todas ellas pueden considerarse como secundarias o complicaciones del infarto agudo cerebral no guardan relación directa con el mismo como en el caso de las otras defunciones en las cuales todas ellas la causa de muerte principal fué edema cerebral severo. Incluso en la paciente 6 quien pertenecía al grupo de nimodipina y falleció por hemorragia cerebral, esta última se debió a una sobre anticoagulación ya que era portadora de valvulopatía mitral, su defunción fué 1 día antes de la visita 5 y tenía una evolución muy favorable. El 2o punto a considerar es que de las 6 defunciones por causa neurológica directa, 4 correspondieron a grupo de nimodipina y son por infarto cerebral severo, es

decir que comprometía todo el territorio vascular carotídeo de lo cual podemos suponer que los pacientes en grupo de nimodipina se encontraban más graves a su ingreso y esto efectivamente se corrobora si observamos la cuadro 3, la cual reporta la calificación de la escala de los Institutos Nacionales de Salud E.U.A al ingreso y en cada una de las visitas para ambos grupos.

Cuadro 2. Mortalidad por grupos de tratamiento.

Paciente No.	Grupo de Tratamiento	Horas evolución desde ingreso	Días de duración en el estudio	Causas de defunción
36	nimodipina	6	1	Infarto cerebral severo
46	nimodipina	12	2	Fibrilación Ventricular
15	nimodipina	8	3	Infarto cerebral severo
23	nimodipina	8	4	Infarto cerebral severo
30	nimodipina	8	5	Infarto cerebral severo
29	nimodipina	8	8	Cardiopatía reumática
34	nimodipina	9	17	STDA/Ulcera gástrica
6	nimodipina	6	29	Hemorragia cerebral
2	nimodipina	9	58	Neumonía hipostática
18	placebo	10	2	Infarto cerebral severo
40	placebo	6	4	Infarto cerebral severo
42	placebo	8	4	Insuficién renal aguda
28	placebo	8	44	Sepsis/DM descontrol.
32	placebo	8	51	Neumonía nosocomial

Cuadro 3. Calificación escala NIH por visita y por grupo.

Visita	PLACEBO			NIMODIPINA		
	No.	media	DS	No.	media	DS
1	21	19.14	9.93	21	20.95	8.91
2	21	18.58	12.13	20	22.45	12.03
3	20	18.99	14.38	18	20.71	14.15
4	18	11.44	10.93	15	13.69	10.59
5	18	9.72	10.86	12	12.29	15.45
6	15	5.27	4.73	11	5.18	4.51

• No hay diferencia estadísticamente significativa

Como se mencionó anteriormente si analizamos la calificación de la escala NIH encontramos que los pacientes asignados al grupo de nimodipina tenían un puntaje más elevado comparados con los del grupo placebo, esto en la visita 1 y además podemos observar en la V2 es decir a las 24 hrs de ingreso el puntaje se eleva esto probablemente en estrecha relación a la severidad del infarto cerebral, destaca además que en la visita 4, esto es al final de la administración del medicamento aunque la calificación es mayor para el grupo de nimodipina (13.69 Vs 11.44 del grupo placebo) la diferencia entre la visita inicial y esta última valoración es similar en ambos grupos (7.7 para grupo placebo y 7.2 para nimodipina) y si comparamos la visita inicial con la visita final (V6) encontramos que los pacientes con nimodipina tienen un puntaje menor comparado con los de placebo (5.18 Vs 5.27) esto es que de V1 a V6 existe una diferencia de 15.77 para grupo de nimodipina comparado con 13.87 de placebo y aunque esto no tiene un valor estadísticamente significativo es evidente que los pacientes con nimodipina, a pesar de haber ingresado con mayor gravedad, tuvieron una mejor evolución.

Se puede pensar que como en el grupo de nimodipina hubo más infartos cerebrales severos esta sea la causa por la cual el puntaje NIH resulta más elevado y que los sobrevivientes de este grupo realmente no tuvieron gravedad extrema y por ello sobrevivieron, por lo anterior, analizamos el puntaje de la escala NIH únicamente en los pacientes sobrevivientes (14 de grupo placebo y 11 de nimodipina), esto de hecho ya como análisis de eficacia y encontramos

que a pesar de que se excluyeron las defunciones, obviamente con ello a los infartos cerebrales masivos, aun el puntaje de NIH es mayor en el grupo de nimodipina al ingreso (media 15.09 Vs 14.36 de placebo); igualmente en la visita 6, a los 90 días de ingresado al paciente, tenemos que nuevamente en el grupo de nimodipina la calificación es menor (media 4.81 Vs 4.9 de placebo),(cuadro 4). Los datos anteriores confirman que a pesar de excluir los infartos cerebrales masivos los pacientes que ingresaron al grupo de nimodipina tenían en general mayor severidad en su estado clínico a su ingreso y que al final ellos tuvieron una mejor evolución y por consiguiente una mayor recuperación traducido por un puntaje menor en la escala NIH.

Cuadro 4. Calificación de NIH por grupo de tratamiento excluyendo defunciones.

	P L A C E B O		N I M O D I P I N A	
Visita	Media	DS	Media	DS
1	14.36	4	15.09	5.5
2	13.07	1	14.36	5.09
3	10.83	1	11.81	4.9
4	8.14	1	10.18	5.45
5	6.5	0	6.54	4.9
6	4.9	0	4.81	4.51

\* No hay diferencia estadísticamente significativa.

A pesar de que los datos anteriores demuestran que los pacientes con nimodipina tuvieron una mejor evolución, al compararlo con placebo y realizar el análisis estadístico no se encontraron diferencias significativas sin embargo sin

analizamos las visitas entre sí tenemos que para nimodipina si hubo significancia estadística al comparar la calificación entre la visita 1 y 5 ( $p=0.002$ ) así como entre visita 1 y 6 ( $p=0.002$ ), aunque esto también fue válido para el grupo placebo ya que si comparamos entre visita 1 y 3 así como visita 3 y 6 obtenemos diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0005$  y  $p=0.0002$  respectivamente) demostrando que en ambos grupos hubo mejoría en los pacientes.

Por otro lado algo que observamos al realizar el estudio es la forma de calificar en la escala NIH y esto consideramos es importante señalarlo ya que en ocasiones el paciente no podía ser adecuadamente calificado, por ejemplo en el apartado de nivel de conciencia preguntas la escala señala: valor de 0 para si contesta ambas, 1 si contesta una y 2 si contesta incorrectamente, es decir que aquí el puntaje máximo es 2 sin embargo nosotros nos enfrentamos a la disyuntiva que al evaluar pacientes que como parte de su tratamiento para edema cerebral estaban intubados o en coma terapéutico no podíamos calificar adecuadamente este inciso, lo mismo sucedía con el punto de si obedece órdenes así como al evaluar si un paciente tenía hemianopsia o no (otro de los puntos) este último si estaba en coma o estaba afásico. Bajo estas circunstancias, al calificar a un paciente estos puntos los tomamos como 0 (así están reportados los valores de los cuadros 3 y 4), sin embargo dar esta calificación de 0 no es válido hablando estrictamente, ya que en el puntaje original de la escala 0 se toma como que no hay daño; dado lo anterior

realizamos una nueva calificación pero en esta tomando como valor 3 ó 4 (en el caso que el puntaje mayor fuera 2 ó 3) en los casos en que determinados puntos no pudieran ser evaluables (cuadro 5) y de esta forma tenemos que la gravedad en los pacientes que recibieron nimodipina se hace mucho más evidente (18 Vs 16.93 de placebo) pero, por otro lado, a diferencia de las calificaciones previas encontramos que por lo que respecta a mejoría, con esta modificación en la evaluación NIH, los pacientes del grupo placebo tuvieron puntaje más bajo (4.93 Vs 5.18 de nimodipina) dando la impresión de una mayor mejoría, sin embargo si tomamos en cuenta la diferencia de puntos entre visita 1 y 6 en ambos grupos, a pesar de la modificación realizada, esta fué nuevamente mayor para nimodipina (12.62 Vs 12 de placebo) traduciendo que efectivamente tuvieron una mejor evolución los pacientes que recibieron el medicamento.

Por lo que corresponde a la escala SAS encontramos que sus datos correlacionan con la calificación de NIH, aquí es importante señalar que a diferencia de la escala Americana, en esta la puntuación es a la inversa, es decir, los pacientes con mayor gravedad tienen puntuaciones más bajas y los de menor severidad tienen las calificaciones más altas (Cuadro 6), de esta forma observamos que los pacientes con nimodipina al ingreso tuvieron 4.21 Vs 4.5 de placebo y nuevamente al final del estudio, en la visita 6, presentaron cifras más altas comparadas con las de placebo (8.0 Vs 7.75 respectivamente) sin embargo estos resultados nuevamente no mostraron significancia estadística.

**Cuadro 5. Calificación NIH de ambos grupos tomando como 3 ó 4 los puntos no valorables**

	<b>PLACEBO</b>		<b>NIMODIPINA</b>	
<b>Visita</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>
1	16.53	6.4	18	7.72
2	14.5	7.95	19.82	11.81
3	11.26	6.12	18.82	12.58
4	9.96	10.14	12	8.04
5	6.5	5.0	8	7.97
6	4.93	4.7	5.18	4.51

\* No hubo significancia estadísticamente significativa.

**Cuadro 6. Calificación SAS en ambos grupos.**

	<b>PLACEBO</b>		<b>NIMODIPINA</b>	
<b>Visita</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>
1	4.5	2.38	4.21	1.77
2	4.64	2.09	4.39	2.00
3	5.75	1.92	4.91	2.79
4	6.0	2.49	5.95	2.59
5	6.69	1.91	7.09	2.27
6	7.75	2.03	6.0	2.19

\* No hubo diferencia estadísticamente significativa.

Al analizar los resultados encontramos que algunos pacientes habían ingresado al estudio antes de 6 hrs de haber transcurrido el evento por lo cual decidimos determinar si esto había sido una variable importante. Obtuvimos que de los 39 pacientes evaluados, 11 tenían tiempo de evolución igual o menor a 6 hrs al ingresar al estudio, y de estos el 72.7% sobrevivió, mientras que los pacientes que ingresaron con mayor tiempo, más de 6 y menos de 12

hrs, (28 pacientes) solo el 60.7% de ellos sobreviven (17 pacientes) sin embargo esto tampoco tuvo significancia estadística ( $p=0.713$ ). Realizando este mismo análisis pero ahora por grupo de tratamiento encontramos que en el grupo de nifedipina 6 pacientes ingresaron con tiempo igual o menor a 6 hrs y de ellos solo 2 murieron (33.3%) mientras que 14 lo hicieron con tiempo mayor a ese lapso y de ellos el 50% fallecieron ( $p=0.64$ ); por lo que toca al grupo placebo 5 pacientes ingresaron en tiempo igual o menor a 6 hrs de los cuales solo 4 sobreviven (80%) mientras que de los 14 que ingresaron con mayor tiempo el 71.4% (10 pacientes) logró hacerlo ( $p=1.0$ ), nuevamente en este punto al analizar los 2 grupos entre si no tenemos validez estadística alguna ( $p=0.152$ ), este análisis se encuentra resumido en el cuadro 7.

**Cuadro 7. Mortalidad en cada grupo según tiempo de evolución (mayor ó menor de 6 hrs).**

Tiempo de evolución	Nifedipina (20 pacientes)	Placebo (19 pacientes)
Menos de 6 hrs	6	5
Mortalidad	2 (33%)	1 (20%)
Mayor de 6 hrs	14	14
Mortalidad	7 (50%)	4 (28%)
Total	9 (45%)	5 (26%)
Muerte asociada a EVC	4 (25%)	2 (10%)

\* No hubo significancia estadística.

Por lo que se refiere a éxito terapéutico (Cuadro 8) observamos que el 74% de los pacientes del grupo placebo (14 pacientes) y solo uno no mostró

mejoría mientras que para grupo nimodipina la mejoría se observó en 9 pacientes (45%) no mejorando únicamente 2 (19%). En lo que respecta a mortalidad, como se puntualizó en el cuadro 8 observamos que esta se presentó en el 45% de los pacientes tratados con nimodipina comparado con el 26% del grupo placebo, a pesar de la aparente gran diferencia tampoco en estos resultados hubo significancia estadística alguna.

**Cuadro 8. Clasificación de éxito terapéutico.**

	Mejoría	No mejoría	Mortalidad
Placebo	14 (74%)	1 (5.2%)	5 (26%)
Nimodipina	9 (45%)	2 (10%)	9 (45%)

\* No hubo significancia estadística.

Cuando se realizó el análisis por modelo de regresión múltiple se encontró que la única variable que presentó asociación significativa con el evento final "muerte" fue la calificación NIH cuando se consideraron a los valores perdidos o no valorables como 4 (ó 3 respectivamente) obteniendo un 24% de mayor riesgo de morir asociado al aumento de la calificación porcentual ( $p= 0.018$ ) y en lo que respecta a la calificación SAS se obtuvo un 58% de reducción en el riesgo de morir cuando su puntuación va descendiendo ( $p= 0.0395$ ). Al asociar las 2 escalas se encontró que el aumento de NIH en

conjunto con el descenso de SAS se asociaban significativamente a muerte ( $p=0.0066$ ).

En general durante todo el estudio no se observó efecto adverso alguno secundario a la administración del medicamento ni clínico (hipotensión, palpitaciones, ruboración, cefalea, etc) ni tampoco se encontró ninguna alteración en los exámenes de laboratorio como elevación de transaminasas, alteración en la coagulación, etc. En algunos pacientes se observaron leucocitosis y anemia pero se atribuyeron a su estado clínico en que se encontraban, es decir a la presencia de proceso infeccioso alguno, descontrol de su DM (en el caso de hiperglucemias) y la presencia de sangrado de tubo digestivo.

## DISCUSION

Como hemos podido observar en base a los resultados anteriores no se encuentra ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a estado funcional neurológico se refiere ya que practicamente el puntaje en la visita final de la escala NIH fué similar en ambos grupos (5.2 para grupo placebo y 5.1 para nimodipina), sin embargo lo que si es evidente es que existe una franca tendencia a mejor evolución en los pacientes que recibieron nimodipina ya que observamos detalladamente encontramos que a pesar de haber ingresado con mayor gravedad, la reducción promedio fué de 15.6 para nimodipina y 13.9 para placebo, es decir practicamente una diferencia de 2 puntos entre ambos grupos, lo cual indica, como hemos mencionado, que existe una tendencia franca a la mejoría en pacientes que recibieron nimodipina. El motivo por el cual esta tendencia a la mejoría no se pudo traducir en significancia estadística para darle validez probablemente está en relación a que la población estudiada es una muestra pequeña en relación a la patología estudiada, ya que incluso en el estudio presentado en la reunión del Consejo Europeo de Enfermedad Vascular Cerebral en 1992 (48) concluyen que la muestra idónea para que este tipo de estudios, es decir tratamiento para el infarto agudo cerebral, debe incluir por lo menos a 300 pacientes.

Por otro lado, es notorio tambien el gran número de defunciones que se presentaron en el grupo de nimodipina, aunque tampoco esto tuvo significancia

estadística. Lo anterior puede explicarse por dos razones, la primera es que, como se ha mencionado los pacientes que ingresaron a este grupo tuvieron mayor gravedad en sus condiciones clínicas comparado con el grupo placebo según podemos corroborarlo con las escalas de valoración neurológica utilizadas: NIH de 20.9 y SAS de 4.2 para nimodipina comparado con NIH de 19.1 y SAS de 4.5 para placebo, aunque nuevamente, debido a lo pequeño de la muestra no obtenemos validez estadística, además es importante mencionar que desde un panorama general el 60% de los infartos masivos se ubicaron, al azar, dentro del grupo de nimodipina. El segundo punto a considerar dentro de la mortalidad es que de las 9 defunciones en el grupo de nimodipina 5 se debieron a causas no neurológicas como neumonías, descompensación en cardiopatías, etc aunque esto también se observó en el grupo placebo en 3 casos, de esta forma tenemos que el 58% de las defunciones observadas en este estudio se debieron a causa no neurológica lo cual obliga a que estos puntos sean tomados en cuenta dentro de futuros criterios de inclusión en la realización de este tipo de estudios ya que esto puede "contaminar" los resultados obtenidos.

Otro punto a tomarse en consideración y que de hecho nos llamó la atención es la alta frecuencia de mejoría observada en los pacientes del grupo placebo (74%) para lo cual nosotros no tenemos una explicación precisa, pero al estar revizando la literatura para tratar de explicar este fenómeno encontramos dos citas bibliográficas (49,50) que podrían ayudarnos a tratar de

entender esto, en la primera Bonita en 1968 establece una mejoría de un 32% en cuanto al déficit motor se refiere en pacientes en fase aguda del infarto cerebral quienes no recibieron manejo al respecto, sin embargo el artículo que en lo personal considero más interesante es el de Biller en 1990 quien describe cual es la historia natural de pacientes con infarto agudo cerebral. En esta publicación el autor realiza un seguimiento de 29 pacientes que tuvieron déficit neurológico secundario a isquemia cerebral aguda y al igual que el presente estudio utilizó la escala NIH para valoración neurológica además que el seguimiento de dichos pacientes se efectuó dentro de las primeras 12 hrs de evolución, encontrando para nuestra sorpresa que el 52% de los pacientes presentaron mejoría clínica significativa dentro del lapso de tiempo mencionado, cabe hacer mención que aunque en algunos de esos pacientes hubo comportamiento clínico semejante al de una isquemia cerebral transitoria, el estudio tomográfico en el seguimiento corroboró la sospecha clínica de infarto cerebral, e incluso dentro de las conclusiones de este autor menciona que este es un fenómeno que aún no se ha estudiado completamente pero el cual debe de tomarse en cuenta en la realización de futuros estudios encaminados al tratamiento del infarto cerebral en su fase aguda ya que puede esperarse una mejoría en los pacientes que se encuentran dentro del grupo de placebo por simple evolución natural de la patología.

En general solo el 28% de la población estudiada ingresó dentro de las primeras 6 horas de evolución posterior al inicio del infarto cerebral y esto lo

mencionamos ya que este punto probablemente pudiera tener repercusión sobre los resultados en futuros estudios debido a que a pesar de haberse postulado en diferentes publicaciones que la nimodipina debe iniciarse dentro de las primeras 12 hrs posterior al inicio del ictus nosotros encontramos que los pacientes que ingresaron dentro de las primeras 6 horas de evolución tuvieron una mejor evolución comparada con la del resto del grupo. De esta forma observamos que solo el 29% de los pacientes que ingresaron dentro de las primeras 6 horas de evolución fallecieron, esto comparado con el 40% de mortalidad en los pacientes que ingresaron posterior a ese lapso de tiempo.

## CONCLUSIONES

A pesar de que los resultados obtenidos en este estudio no muestran un claro beneficio por la nimodipina en pacientes que se encuentran en la fase aguda de un infarto cerebral, no podemos descartar esto, ya que es ampliamente conocido el papel que juega el Ca dentro de la fisiopatología del daño neuronal secundario a isquemia cerebral aguda ya que si negáramos esto podríamos caer en un error tipo fase II, es decir negar el potencial beneficio de este calcioantagonista en esta patología.

Por lo anterior consideramos que futuros estudios deberán ser más rigurosos en cuanto a los criterios de inclusión se refiere ya que deben eliminarse a pacientes que tengan patologías de fondo que presenten el riesgo de complicarse elevando el índice de mortalidad en la población estudiada, además de que probablemente será conveniente restringir el uso de nimodipina a pacientes que se encuentren dentro de las primeras 6 horas posteriores al inicio de un infarto agudo cerebral.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wolf PA, Cobb JL, D' Agostino RB. Epidemiology of Stroke. In: Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, ed. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Churchill Livingstone, 1992:3-27.
2. Borjes YA. Transición demográfica en México, situación de la población anciana. *Boletín Mensual de Epidemiología* 1993;8:23-24.
3. Meyer FB. Brain Metabolism, Blood flow and Ischemic Thresholds. In: Awad IA, ed: *Neurosurgical Topics: Cerebrovascular Occlusive Disease and Brain Ischemia*. American Association of Neurological Surgeons 1992:1-24.
4. Thayer S, Murphy S, Miller R. Wide spread distribution of dihydropyridine-sensitive calcium channels in the central nervous system. *Mol Pharmacol* 1986;30:505.
5. Messeri FH. *Cardiovascular Drug Therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:896-1403.
6. Frishman WH, Sonnenblick EH. Calcium channels blockers. In: Hurst JW, ed. *The Heart*. New York: McGraw-Hill, 1990:1731-47.
7. Germano IM, Bartkowski HM, Cassel ME, Pitts LH. The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia: neurological outcome and histopathological findings. *J Neurosurg* 1987;67:81-87.

8. Goldberg MP, Choi DW. Combined Oxygen and glucose deprivation in cortical cell-culture: calcium dependent and calcium independent mechanisms of neuronal injury. *J Neurosci* 1993;13:3510-3524.
9. Jacewicz M, Brint S, Tanabe J, Pulsinelli WA. Continuous nimodipine treatment attenuates cortical infarction in rats subjected to 24 hours of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:89-98.
10. Kawamura S, Shirasawa M, Fukasawa H, Yasui N. Attenuated neuropathology by nilvadipine after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1991;22:51-55.
11. Madden KP, Clark WM, Marcoux FW, Probert AWJ, Weber ML, Rivier J, Zivin JA. Treatment with conotoxin, an N-type calcium channel blocker, in neuronal hypoxic-ischemic injury. *Brain Research* 1990;537:256-262.
12. Barnett GH, Bose B, Little JR, Jones SC, Friel HT. Effects of nimodipine on acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 1986;17:884-890.
13. Grotta JC, Pettigrew LC, Rosenbaum D, Rhoades H, McCandless D. Efficacy and mechanism of action of a calcium channel blocker after global cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1988;19:447-454.
14. Hsu CY, Faught RE Jr, Furlan AJ y col. Intravenous prostacyclin in acute nonhemorrhagic stroke: a placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1987;18:352-56.
15. Grotta JC, Spydell J, Pettigrew C, Ostrow P, Hunter D. The effect of nicardipine on neuronal function following ischemia. *Stroke* 1986;17:213-19.

16. Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD. Delayed treatment with nimodipine improves cerebral blood flow after complete cerebral ischemia in dog. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:332-37.
17. Steen PA, Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD. Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:38.
18. Gotch O, Mohamed AA, McCulloch J, Graham DI, Harper AM, Teasdale GM. Nimodipine and the haemodynamic and histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:321-31.
19. Selman WR, Crumrine RC, Seta KA y col. Evolution of brain damage in reversible focal ischemia in the rat: edema and infarction. *Stroke* 1991;22:16.
20. Kaplan BA, Wang XJ, Pulsinelli WA. The therapeutic window in a rat model of reversible focal ischemia. *Stroke* 1990; 21:175.
21. Wieloch T, Siesjö BK. Ischemic brain injury: the importance of calcium, lipolytic activities, and free fatty acids. *Pathol Biol* 1982;30:269-77.
22. Wong MC, Haley EC. Calcium antagonists: stroke therapy coming of age. *Stroke* 1990;21:494-501.
23. Wong MC, Haley EC Jr. Calcium antagonists: stroke therapy coming of age. *Current concepts of Cerebrovascular Disease and Stroke* 1989;24::31-36.
24. Schanne FA, Kane AB, Young EE, Farber JL. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 1979;206:700-02.

25. Farber JL, Chien KR, Mitnacht S Jr. The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. *Am J Pathol* 1981;102:271-81.
26. Siesjö BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 1984;60:883-908.
27. Greenberg DA. Calcium channels and calcium channels antagonists. *Ann Neurol* 1987;21:317-30.
28. Turner TJ, Goldin SM. Calcium channels in rat brain synaptosomes: identification and pharmacological characterization. *J Neurosci* 1985;5:841-49.
29. Choi WD. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium-dependent. *Neurosci Lett* 1985;58:293-97.
30. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends in Neurosciences* 1987;10:299-302.
31. Siesjö BK. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:155-85.
32. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983;13:2-10.
33. Meyer FB, Sundt TM, Yanagihara T Jr, Anderson RE. Focal cerebral ischemia: Pathophysiologic mechanisms and rationale for future avenues of treatment. *Mayo Clinic Proc* 1987;62:35-55.
34. Anthony M, Lance JW. Nimodipine. In Eadie MJ, ed. *Drug Therapy in Neurology*. New York: Churchill Livingstone, 1992:355-356.

35. Kerckhoff VD, Drewes LR. The transfer of Ca-antagonists nifedipine and nimodipine across the blood brain barrier and their regional distribution in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5 (suppl 1):459-460.
36. Scriabine A, Van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. *Ann NY Acad Sci* 1988;522:698-706.
37. Allen GS, Ahn HS, Praziosi TJ y col. Cerebral arterial spasm- a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;308:619-24.
38. Mee E, Dorrance D, Lowe D, Neil-Dwyer G. Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988;22:484-81.
39. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R y col. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British Aneurysm Nimodipine Trial. *Br Med J* 1989;298:636-42.
40. Sauter A, Rudin M. Calcium Antagonists reduce the extent of infarction in rat middle cerebral artery occlusion model as determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Stroke* 1986;17:1228-1234.
41. Mohamed AA, Gotoh O, Graham DI, Osborne KA, McCulloch J, Mendelow AD, Teasdale GM, Harper AM. Effect of pretreatment with the calcium antagonist nimodipine on local cerebral blood flow and histopathology after middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol* 1985;18:705-711.

42. Geimera HJ. Effect of nimodipine on the natural history of patients with acute ischemic stroke. In: *First International Nimotop Symposium*. Schauter Verlag, Stuttgart 1985.
43. Geimera HJ, Gorter K, De Weerd CJ, Weizer HJ. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1988;318:203-07.
44. Paci A, Ottaviano P, Trenta A y col. Nimodipine in acute ischemic stroke: a double-blind controlled study. *Acta Neurol Scand* 1989;80:282-85.
45. Martinez-Vila E, Guillen F, Villanueva JA y col. Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke* 1990;21:1023-28.
46. Trust Study Group. Randomized double blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *Lancet* 1990;336:1205-09.
47. The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8.
48. Orgogozo JM, Mohr JP, Geimera HJ, Martinez-Vila E y col. An overview of acute stroke trials with oral nimodipine. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:198 (abs).
49. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19:1497-1500.
50. Biller J, Love B, Marsh E, Adams H Jr y col. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1008-1012.

ESTA TESTS NO MEDE  
SALIN DE LA BIBLIOTECA