



Volumen 11, números 3, 2002

[Página principal](#)

Neuroprotección en isquemia cerebral aguda. Estado actual e importancia clínica de la cascada isquémica.

[Presentación](#)

Dr. Antonio Arauz, Dr. Luis Manuel Murillo, Dr. Eduardo Bonnin

[Equipo directivo y comité científico](#)

Subdirección de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México.

[Información para los autores](#)

Correspondencia: Antonio Arauz, Instituto Nacional

[INDICE](#)

de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes sur 3877,

Colonia La fama, México D. F., C.P. 14269

[Revistas Anteriores](#)

[Envío de artículos](#)

Resumen: El conocimiento de la fisiopatología de la isquemia cerebral (IC) ha permitido comprender los mecanismos potenciales de intervención, así como los aspectos clínicos y radiológicos que siguen a un infarto cerebral. A la fecha el único tratamiento de eficacia clínica probada es la trombolisis con activador tisular del plasminogéno (rtPA), que restaura la circulación cerebral. Sin embargo, mecanismos celulares y moleculares, tales como la producción de radicales libres, la peroxidación lípidica, la excitotoxicidad y el bloqueo de la entrada de calcio a la célula, constituyen puntos de intervención importantes, a través de los cuales se puede revertir el daño neuronal principalmente en la región conocida como de penumbra isquémica. El reconocimiento de la cascada isquémica representa una oportunidad de intervención farmacológica a diferentes niveles, tratando de limitar el daño cerebral después de la oclusión de un vaso. Se revisan los aspectos vasculares y bioquímicos que conducen a la necrosis neuronal después de oclusión cerebrovascular, así como el estado actual de los fármacos neuroprotectores.

[Enlaces a revistas médicas](#)

[Congreso virtual de neurología](#)

Abstract: Knowledge of physiopathological mechanisms of cerebral ischemia permits understanding the mechanisms of action on which many aspects of treatment are based and the clinical and neuro-radiological changes. The only treatment with clinically demonstrated success is the use of thrombolytic to restore the cerebral circulation. A cellular and molecular mechanisms such as free radical production, lipid peroxidation, excitotoxicity and calcium ion overload constitute the important therapeutic targets of neuroprotection and it is now known that interventions such a delivering neuroprotective agents can participate to salvage a potentially reversible ischaemic region known as the ischaemic penumbra. We review the vascular and biochemistry that produce necrosis of neurons after a cerebrovascular occlusion and actual evidence of neuroprotective drugs.

Uno de los principales logros de la neurología vascular moderna, es la descripción y el entendimiento de los cambios vasculares, celulares y bioquímicos que constituyen la cascada isquémica y que suceden después de la disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC). Cada paso a lo largo de este complejo proceso puede ser modificado por múltiples variables y puede teóricamente, ser sujeto de intervenciones terapéuticas. (1-2) Esta cascada de eventos bioquímicos que siguen al daño cerebral isquémico se produce por una interacción dinámica entre neuronas, astrocitos, fibroblastos, células musculares lisas, y células endoteliales, que interactúan con los elementos formes de la sangre, lo que finalmente lleva a la muerte celular.(3-6) Con el conocimiento de estos elementos, existe ahora optimismo creciente por encontrar nuevas y potenciales terapias para el tratamiento del infarto cerebral agudo. En este sentido, la neuroprotección surge como una terapia cuyo principal objetivo es reducir la vulnerabilidad intrínseca del tejido cerebral a la isquemia, estrategia que se ha enfocado principalmente al boqueo de la excitotoxicidad, lo cual implica muerte celular inducida por amino ácidos excitatorios y mediada por niveles tóxicos de calcio intracelular. Resumimos los mecanismos celulares intrínsecos del daño neuronal isquémico, y sus aplicaciones clínico-farmacológicas.

Zona de penumbra isquémica

En condiciones normales el FSC es de 55 ml/100 gramos/ minuto, lo que asegura una liberación continua de oxígeno y glucosa que sirven como substratos para mantener los potenciales de membrana celular y la síntesis y la liberación de neurotransmisores. Cuando el FSC disminuye de 10 a 15 ml/100 gr/min, el daño neuronal puede ser irreversible después de 30 minutos, mientras que en las regiones que rodean a esta zona, la reducción del flujo es menor (de 15 a 35 ml/100 gr/min) y la evolución a irreversible es menos rápida. (7) Esta zona denominada de penumbra se define como una zona con disminución del FSC, en la que la preservación del metabolismo energético la hace potencialmente reversible de la isquemia y tiene entre otras características una relación temporal con el área focal de necrosis, por lo que su conversión a isquemia es un fenómeno relativamente progresivo; pero también potencialmente prevenible. La función neuronal eléctrica está abolida, pero las neuronas se mantienen viables hasta que la producción de ATP cae por debajo del 50% de los niveles normales. (2) El concepto de penumbra ha tenido gran impacto clínico debido a que se asume que se trata de una zona potencialmente viable, en la que la integridad de la membrana celular se preserva y puede ser rescatada de la necrosis. Lógicamente, el periodo de tiempo durante el cual la penumbra persiste representa una ventana potencial de oportunidad terapéutica que depende fundamentalmente de la severidad de la isquemia, del FSC proveniente de colaterales, de la vulnerabilidad selectiva del tejido neuronal afectado y de factores sistémicos, tales como la glucemia sérica, la presión arterial sistémica y la temperatura corporal. (8)

Con el advenimiento de técnicas modernas, los conceptos de infarto y penumbra isquémica son mas fáciles de definir. Mediante tomografía por emisión de positrones (PET) se han identificado tanto el centro de la lesión, como a la zona de penumbra isquémica definida como la región con isquemia moderada con consumo de oxígeno normal, pero con una fracción de extracción de oxígeno elevada. La duración de esta zona de penumbra isquémica ha sido, en algunos casos hasta de 24 horas, lo cual parece indicar, que por lo menos en algunos casos, el beneficio terapéutico de fármacos neuroprotectores pudieran extenderse hasta por este periodo de tiempo. (9)

Principales eventos bioquímicos en la cascada isquémica

En el área infartada, los primeros eventos después de la disminución del FSC son: inhibición en la síntesis de proteínas, depresión de las reservas de energía intracelular, despolarización de la membrana celular, y liberación de potasio (K^+) intracelular, seguido de liberación de neurotransmisores, entrada de calcio (Ca^{2+}) a la célula y compromiso metabólico celular, lo cual conduce a peroxidación lipídica que da como resultado final la destrucción nuclear y la muerte neuronal. (10-12) A nivel molecular la disminución del FSC se expresa por aumento en la extracción de oxígeno, mayor demanda de glucosa, y acidosis láctica. Durante la isquemia cerebral, las fuentes de almacenamiento del trifosfato de Adenosina (TPA) se ven rápidamente reducidas, lo que produce una despolarización permanente de la membrana celular por apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, y pérdida del gradiente iónico. Inmediatamente después se presenta una entrada

masiva de Ca^{2+} al espacio intracelular, acidosis y disfunción en los neurotransmisores.(9) Existe además, liberación presináptica excesiva de glutamato, que estimula a los receptores post sinápticos, especialmente al receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) que en conjunto con el glutamato, perpetúan la entrada de Ca^{2+} a la célula.(13-15) Otras alteraciones del flujo iónico se producen por interacción del glutamato con sus receptores metabotrópicos y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-ácido propiónico (AMPA).

Antagonistas de los canales del calcio

Los antagonistas de los canales del Ca son los fármacos neuroprotectores que se han estudiado más ampliamente. La nimodipina, una dihidropiridina, con efecto predominante sobre el sistema nervioso, ha demostrado ser de utilidad en la prevención de vasoespasma cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea. En isquemia cerebral aguda, uno de los estudios iniciales fue el estudio INWEST (The Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial) en el que se demostró que administrada por vía intravenosa, la nimodipina disminuye significativamente la presión arterial medía, la presión arterial diastólica y por lo tanto la presión de perfusión cerebral, lo que se traduce por una mayor morbimortalidad, dependiente de la dosis; es decir a mayor dosis; mayor morbimortalidad, por lo que su administración parenteral no está indicada en pacientes con infarto cerebral agudo. (16,17). Por vía oral, se realizaron diferentes estudios, por desgracia con diferentes metodologías y diferentes ventanas terapéuticas, por lo que los resultados fueron discordantes. El meta-análisis de todos ellos, sugería que podría ser de beneficio cuando se utiliza en las primeras doce horas del evolución. (16-19) Sin embargo, años más tarde el estudio VENUS (Very Early Nimodipine Use in Stroke) concluyó que la nimodipina utilizada dentro de las seis primeras horas de evolución de un infarto cerebral no modifica la morbimortalidad. En este estudio se incluyeron a un total de 454 pacientes en las primeras seis horas de evolución, aleatorizados a recibir nimodipina por vía oral durante 10 días contra placebo. Después de tres meses de seguimiento; 32% de los pacientes tratados con nimodipina y 27% de los que recibieron placebo tenían pobre recuperación, por lo que el estudio fue suspendido prematuramente después de un análisis intermedio, en el que no se demostraron diferencias entre los grupos (29). Otros calcioantagonistas, como la flunarizina o el isradipino, han sido también estudiados, sin obtenerse resultados satisfactorios. Por lo que hasta ahora no existe evidencia que apoye que el uso de calcioantagonistas en el infarto cerebral agudo sea de utilidad.

Glutamato, receptores NMDA y AMPA/Kainato

La liberación presináptica de glutamato produce sobre-estimulación de los receptores AMPA/kainato y NMDA, lo que lleva a la entrada post-sináptica de los iones Na^+ y Ca^{2+} , a través de los canales abiertos por estos receptores. La entrada excesiva de Ca^{2+} , mediada directa y predominantemente por el receptor NMDA, se dispara por la entrada de Na^+ dependiente de la activación de los receptores AMPA/Kainato, lo que ocasiona finalmente edema celular y daño metabólico irreversible.(21-23) Algunos factores que pueden disminuir la excitotoxicidad mediada por los receptores NMDA, contribuyen de manera indirecta con la activación de los receptores AMPA/Kainato, produciendo nuevamente excitotoxicidad por esta vía. (24-26)

El complejo del receptor NMDA/canal iónico, tiene varios sitios que pueden manipularse farmacológicamente; a través de los antagonistas no competitivos del receptor NMDA y a través de los antagonistas competitivos de estos mismos receptores; indirectamente puede también bloquearse al inhibir la liberación presináptica de glutamato.

1. Inhibidores de la liberación presináptica de glutamato.

- a) Bloqueadores de los canales de sodio.

El lubeluzol es un bloqueador de los canales de sodio que inhibe la liberación de glutamato al espacio extracelular en la zona de penumbra y reduce la excitotoxicidad post-isquémica (27). Se cree que también actúa disminuyendo la neurotoxicidad relacionada con el Oxido nítrico. En un estudio norteamericano, en fase III, se encontró mejoría significativa en pacientes tratados con lubeluzol, sin embargo, los resultados de un estudio europeo no mostraron diferencias cuando se comparó contra placebo y un estudio más recientemente, en el que se tomó como principal objetivo a la evolución funcional, falló en demostrar eficacia y seguridad. De la misma forma que el eliprodil, el lubeluzol ocasionó arritmias cardíacas y cambios electrocardiográficos transitorios (28).

La lamotrigina, un anticonvulsivante, cuyo mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la liberación de glutamato gracias al bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. Estudios en modelos experimentales han probado que a dosis similares a las empleadas como monoterapia para epilepsia, disminuye el daño isquémico en células del hipocampo, lo que hace suponer que puede ser de beneficio en isquemia cerebral aguda, estudios futuros tendrán que demostrar su utilidad en humanos. (29). De la misma manera el riluzol, un fármaco con propiedades antioxidantes, bloquea los canales de Na, sin embargo, no ha sido probado en isquemia cerebral aguda.

La fosfenitoina, es otro inhibidor de la liberación de glutamato, a través del bloqueo de los canales de Na.. Su utilidad en isquemia cerebral aguda se evaluó en un ensayo clínico en fase III el cual fue finalizado prematuramente debido a los efectos indeseables del medicamento y a la falta de evidencias positivas. Lo mismo sucedió con propentofilina, un inhibidor del transporte de adenosina. (30-31)

b) Antagonistas no competitivos de los receptores NMDA

El antitusígeno dextrometorfan y su metabolito, el dextrorfan, demostraron ventajas neuroprotectoras en diversos modelos experimentales, sin embargo en humanos su desarrollo fue suspendido por la falta de eficacia y la presencia de múltiples efectos colaterales. El estudio realizado con dextrorfan finalizó por la presencia de trastornos neuropsiquiátricos, cardiovasculares, y gastrointestinales. Otros medicamentos como la dizolcipina y cerestat, a pesar de su notable éxito en modelos animales, han corrido con la misma suerte cuando se evalúan en estudios clínicos (27-28).

c) Antagonistas competitivos del receptor NMDA.

Los resultados con selfotel y otros antagonistas de este tipo, han sido decepcionantes y todos muestran una relación riesgo-beneficio desfavorable, con graves efectos colaterales y mayor mortalidad. En la actualidad, se evalúa una nueva generación de fármacos antagonistas competitivos del receptor NMDA (32,33)

El magnesio a dosis elevadas, puede bloquear la entrada de calcio a las neuronas isquémicas. Los estudios realizados hasta ahora, aunque han incluido un número reducido de pacientes, han demostrado una disminución significativa de las secuelas incapacitantes. En conjunto; los 4 estudios publicados hasta ahora han incluido 88 casos y 74 controles, todos, en las 6 primeras horas de evolución de un infarto cerebral y sus resultados muestran menor morbimortalidad en pacientes tratados con magnesio, con nulos efectos colaterales. (34) Actualmente está en curso el ensayo clínico en fase III IMAGES (The Intravenous Magnesium Efficacy Study in Stroke) (35).

2. Otros agonistas y antagonistas de canales iónicos.

a) Agonistas de los receptores GABA.

El GABA (ácido gaba-amino-butírico) es el neurotransmisor inhibitorio más importante y puede compensar el efecto excitador del glutamato. El clometiazol, incrementa el efecto GABA a través de la interacción con el receptor GABA-A. El estudio CLASS (Clomethiazole Acute Stroke Study), en el que se incluyeron un total de 1354 pacientes con entre 12 y 24 horas de evolución, no mostró beneficio en el total de pacientes, pero existió una mejoría notable en la recuperación funcional del subgrupo de pacientes con infartos extensos o corticales. De manera interesante, el clometiazol parece ser seguro en pacientes con infartos hemorrágicos, e incluso en pacientes con hemorragia cerebral (36). Como efecto adverso principal se ha observado sedación (37). En la actualidad se desarrolla un estudio en el que se incluyen específicamente a pacientes con infartos corticales y a un grupo de pacientes con hemorragia cerebral (38)

Bloqueo del glutamato a través del sitio de la glicina

La glicina tiene funciones como modulador del receptor NMDA, como aminoácido con efecto inhibitorio y adicionalmente actúa como co-agonista del glutamato. Los antagonistas selectivos del sitio de la glicina han reducido el volumen infartado en modelos experimentales. El estudio Glycine Antagonist in Neuroprotection International Trial (GAIN), evaluó la efectividad de un inhibidor selectivo del sitio de la glicina en el receptor NMDA (GV150526), administrado en las primeras 12 horas de un evento cerebrovascular; hemorrágico e isquémico. Los resultados de este estudio mostraron buena tolerancia, con pocos efectos colaterales y tendencia a mejor pronóstico en el grupo tratado, por lo que actualmente se desarrollan estudios de fase III. (39,40) El licostinel es un antagonista no competitivo del sitio de la glicina que ha demostrado ser un neuroprotector efectivo en modelos animales de isquemia cerebral. Hasta ahora se sabe que es seguro y bien tolerado. Los estudios que evalúan su eficacia se encuentran en curso (41,42)

Radicales libres

Una vez que se encuentra elevada la concentración de Ca^{2+} en la célula, este ión activa una gran cantidad de vías enzimáticas nocivas como la vía de las proteínas kinasas (Cam-kinasa II y proteína kinasa C), que producen una alteración en la homeostasis celular vía la fosforilación de las proteínas. Otros sistemas enzimáticos activados por el Ca^{2+} son el de las proteasas como la calpaina, la cual produce proteólisis del citoesqueleto; las lipasas como la fosfolipasa A, que activa para la producción de ácido araquidónico y radicales libres; la fosfolipasa C, que causa liberación de las fuentes de almacenamiento intracelulares de Ca^{2+} , aumentando de esta manera su concentración; y finalmente, la vía de la óxido nítrico sintetasa (ONS), que produce incremento de las concentraciones de óxido nítrico (ON) y producción de radicales de oxígeno. El resultado final de esta actividad enzimática anormal es la disrupción de la barrera hematoencefálica, pérdida en la integridad del citoesqueleto, daño mitocondrial, y finalmente formación de radicales de oxígeno, (43,45) que producen daño neuronal por ataque directo a las estructuras vasculares, o por ataque a los componentes moleculares de la célula, principalmente el núcleo. (46-54)

La inhibición de la peroxidación lipídica, se ha intentado con barredores de radicales libres y antioxidantes. El más estudiado de ellos es el tirilazad; un 21-aminoesteroide o lazaroido, sintetizado a partir de la metilprednisolona, pero sin funciones propias de los glucocorticoides o de las hormonas esteroideas (55) Aunque los estudios de fase III con este fármaco fueron suspendidos por la presencia de efectos colaterales, (16,27) algunos de ellos mostraron una ligera reducción en la mortalidad y tendencia a mejor recuperación a los 3 meses del evento. En el análisis de los pacientes incluidos en el estudio RANTASS II (Randomized Trial of Triazolad Mesylate in Patients with Acute Stroke II) se encontró un mayor número de pacientes con evolución favorable o muy favorable a los 3 meses de evolución y aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, éstas probablemente serán objeto de confirmación en un estudio con mayor número de casos. (56)

Otros fármacos con efecto de barredores de radicales libres, como la vitamina E, no han demostrado hasta ahora su eficacia como medida de neuroprotección después de un infarto cerebral.

La citicolina, un precursor de la fosfatidilcolina, reduce la lesión de las membranas neuronales, a través del aumento de la síntesis de los fosfolípidos, y disminución de los niveles de ácidos grasos libres. Diferentes ensayos tanto en animales como en estudios clínicos han mostrado que la citicolina es un fármaco seguro y al menos en los ensayos iniciales, se sugirió que

podiera ser de beneficio en pacientes en las primeras horas de un infarto cerebral. Sin embargo, un estudio más reciente que incluyó un total de 297 pacientes tratados con citicolina en las primeras 24 horas de evolución contra 127 de grupo placebo, no mostró diferencias en cuanto a funcionalidad o mortalidad, por lo que se concluyó que aunque seguro, no es efectivo. De manera interesante, un estudio post hoc demostró que en pacientes con un puntaje mayor de 8 en la escala de los Institutos Nacionales de salud de los estados Unidos (NIH), la recuperación fue favorable cuando se administraba citicolina. (57,58)

Nootropicos:

Este grupo de fármacos, aparentemente incrementan el flujo sanguíneo cerebral comprometido y disminuyen el metabolismo de la glucosa en el tejido celular adyacente. Aunque queda poco claro su mecanismo de acción, al igual que su efecto neuroprotector, existen algunos estudios realizados en pacientes con infarto cerebral agudo. El estudio PASS (piracetam in acute stroke study) publicado en 1997, reclutó un total de 927 pacientes, en las primeras doce horas de evolución, que fueron sorteados a recibir piracetam 12 gms intravenosos en bolo, seguido de doce gramos por día por vía oral durante 4 semanas contra placebo. Los resultados finales no demostraron diferencias ni a las 4, ni a las 12 semanas de evolución, por lo que se concluyó que aunque es seguro, resulta de poca utilidad en pacientes con infarto cerebral agudo. Un análisis post hoc sugirió que puede ser de utilidad en pacientes con déficit neurológico de moderado a severo, dentro de las 7 primeras horas de evolución, por lo que en la actualidad se realiza el estudio PASS II; cuyos resultados al parecer estarán disponibles a partir del 2003. (59-61)

Fármacos con otros mecanismos de acción

- Agonistas de los receptores 5-HT. (63-63). Al momento se desarrolla un estudio fase II, con Bay 3702, un agonista de la serotonina, que ha demostrado ser de utilidad en modelos experimentales. (64).

- Actividad glutatión peroxidasa-like.(Ebselen). Este medicamento fue probado en un ensayo clínico controlado que incluyó un total de 300 pacientes. Sus resultados mostraron mejoría significativa en la evolución funcional al mes del ictus en el grupo de pacientes que recibió tratamiento activo (ebselen) durante las primeras 24 horas (65). No obstante lo anterior, los resultados en la evolución de los pacientes a los tres meses mostraron una mejoría menor. Este trabajo podría apoyar el desarrollo de nuevos ensayos para evaluar la eficacia del ebselen.

Otras vías que se estudian en la actualidad son Apoptosis, Citocinas, Moléculas de adhesión celular (Leucocitaria), Migración Leucocitaria. (66-70)

Hipotermia:

Es sin duda una de las medidas históricamente mas utilizada, aunque en realidad con poca evidencia científica de utilidad. Aunque se ha sugerido que las temperaturas entre 30 y 35° C, reducen el volumen de isquemia al disminuir la excitotoxicidad, No existen hasta la fecha ensayos clínicos controlados que demuestren su utilidad. (71)

Conclusiones

Es evidente que la neuroprotección es un área de investigación activa y prometedora, sin embargo, al momento no hay evidencia suficiente que justifique el uso de este tipo de fármacos en la etapa aguda de un infarto cerebral y no deben utilizarse si no es ensayos clínicos.

Tabla 1. Estado actual de Neuroprotectores en estudio clínico

Fármaco	Mecanismo de acción	Estado actual
Nimodipina	Antagonistas de los canales de calcio dependientes de voltaje.	suspendido

Dextrometorfan	Antagonistas no competitivos del receptor NMDA.	suspendido, efectos adversos.
Dizolcipina (MK-801)		Suspendido
Cerestat		Suspendido
Selfotel	Antagonistas competitivos del receptor NMDA.	Suspendido
Magnesio	Antagonistas de los canales de calcio dependientes de voltaje y antagonista no competitivo del receptor NMDA.	fase III en curso (IMAGES).
GV150526	Antagonistas del sitio de la glicina.	Pendiente resultados de GAIN II.
Licostinel		Se planea estudio en fase lib.
Lubeluzol	Bloqueadores de los canales de sodio.	Suspendido
	Inhibidores de la liberación presináptica de glutamato	
Tirilazad	Inhibidores de la peroxidación lipídica.	Se planea un nuevo estudio
	Barredores de radicales libres	
Ebselen	Actividad glutation peroxidasa-like.	Se planea nuevo estudio.
Clometiazol	Agonistas de los receptores GABA.	Fase III en curso
NBQX	Antagonistas de los receptores AMPA.	Suspendido
Bay302	Agonistas de los receptores 5-HT.	Estudio en fase II en curso.
BFGF	Agentes que actúan sobre el daño retardado.	Suspendidos .
Citicolina	Síntesis de fosfatidilcolina.	Sin eficacia
Piracetam	Modulador de la membrana celular.	fase III en curso.
		(PASS II)

Referencias

1. Hickenbotton SL, Grotta J. Neuroprotective therapy. *Seminars in neurology* 1998;18:485-492.
2. Scacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997;49:PS070-PS074.
3. Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol* 1992;263:C1-16.
4. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol* 1996;71:281-297.
5. Rothwell NJ, Loddick SA, Stroemer P. Interleukins and cerebral ischaemia. *Int Rev Neurobiol* 1997;40:281-298.
6. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993;269:1829-1835.
7. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 2000;36:483-506.
8. Touzani O, Roussel S, MacKenize E. The ischaemic penumbra. *Current Opinion in Neurology* 2001;14:83-88.
9. Baron J. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:193-201.
10. Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999;9:193-201.
11. Choi DW. Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions. *J Neurosci* 1990;10:2493-2501.

12. Kristian T, Siesjo BK. Calcium-related damage in ischemia. *Life Sci* 1996;59:357-367.
13. Harris RJ, Symon L, Branston NM, Bayhan M. Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia. *J Cere Blood Flow Metab* 1981;1:203-209.
14. Ueda Y, Obrenovitch TP, Lok SY, Sarna GS, Symon L. Changes in extracellular glutamate concentration produced in the rat striatum by repeated ischemia. *Stroke* 1992;23:1125-1131.
15. Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G, Bach T, Hossmann KA. Relationship between diffusion weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Mag Res Imaging* 1995;13:73-80.
16. Devuyst G and Bogousslavsky J. Clinical trial update: neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1999;12:73-79.
17. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. for the INWEST study group. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-210.
18. Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJG, et. al. Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:197-203.
19. The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8.
20. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use In Stroke (VENUS). *Stroke* 2001;32:461-465.
21. Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. *Nature* 1999;399:A7-A14.
22. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988;11:465-469.
23. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci* 1995;18:58-60.
24. Pellegrini-Giampietro DE, Gorter DE, Bennett MV, Zukin RS. The GluR2 (GluR-B) hipótesis: Ca-permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends Neurosci* 1997;20:464-470.
25. Ying HS. Sublethal oxygen-glucose deprivation alters hippocampal neuronal AMPA receptor expression and vulnerability to Kainate-induced death. *J Neurosci* 1997;17:9536-9544.
26. Sheardown MJ, Nielsen EO, Hansen AJ, Jacobsen P, Honore T. 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzo(F)quinoxaline: a neuroprotectant for cerebral ischemia. *Science* 1990;247:571-574.
27. Martínez-Vila E, Irimia-Sieira P, Gállego-Culleré J. Current situation of neuroprotection in stroke. *Rev Neurol* 1999;29:526-535.
28. Devuyst G and Bogousslavsky J. Editorial. Recent progress in drug treatment for acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:420-425.
29. Crumrine RC, et. al. Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:2230-2236.
30. Tietjen GE, Dombi T, Pulsinelli WA, Becske T, Kugler AR, Mann ME. A double-blind, safety and tolerance study of single intravenous doses of fosphenytoin in patients with acute ischemic stroke [Abstract]. *Neurology* 1996;46:A424.

31. Huber M, Kittner B, Hojer C, Fink GR, Neveling M, Heiss WD. Effect of propentophylline on cerebral regional glucose metabolism on acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:526-530.
32. Fisher M. The target of acute stroke therapy and neuroprotective therapeutic approaches. *Rev Neurol* 1999;29:536-544.
33. Davis SM, Albers GW, Diener HC, et. al. Termination of acute stroke studies involving selfotel treatment. ASSIST Steering Committee. *Lancet* 1997;349:32.
34. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo controlled pilot trial of intravenous magnesium sulphate in acute stroke. *Stroke* 1995;26:1183-8.
35. Muir KW, Lees KR. IMAGES: Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:75-83.
36. Wahlgren NG and the Clomethiazole Acute Stroke Study Collaborative Group. The Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS): results in 94 haemorrhagic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(sup 4):20.
37. Wahlgren NG and the Clomethiazole Acute Stroke Study Collaborative Group. Results in 95 hemorrhagic stroke patients included in CLASS, a controlled trial of clomethiazole versus placebo in acute stroke patients. *Stroke* 2000;31:82-85.
38. Lyden PD, Ashwood T, Claesson L, Odergren T, Friday GH, Martin-Munley S. The clomethiazole acute stroke study in ischemic, hemorrhagic and t-PA treated stroke: design of a phase III trial in the US and Canada. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7:435-441.
39. Lees KR, et. al. Glycine Antagonist in Neuroprotection (GAIN) International Trial in patients with acute stroke. *Lancet* 2000;355:1949-54.
40. Gorelick P. Commentary. Neuroprotection in acute ischaemic stroke: a tale of for whom the bell tolls?. *Lancet* 2000;355:1925-1926.
41. Venti M, Parnetti L, Silvestrelli G, Gallai V. Role of neuroprotective drugs in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 4):24-26.
42. Albers GW, Clark WM, Atkinson RP, Madden K, Data JL, Whitehouse MJ. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:508-510.
43. Imaizumi S, Woolworth V, Fishman RA, Chan PH. Liposome-entrapped superoxide dismutase reduces cerebral infarction in cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1990;21:1312-1317.
44. Liu TH, Beckman JS, Freeman BA, Hogan EL, Hsu CY. Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am J Physiol* 1989;256:H589-H593.
45. Matsumiya N, Koehler RC, Kirsch JR, Traystman RJ. Conjugated superoxide dismutase reduces extent of caudate injury after transient focal ischemia in cats. *Stroke* 1991;22:1193-1200.
46. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;21:1-14.
47. Wei EP, Christman CW, Kontosw HA, Povlishock JT. Effects of oxygen radicals on cerebral arterioles. *Am J Physiol* 1985;248:H157-H162.
48. Davalos A, Castillo J, Marrugat J, Fernandez-Real JM, Armengou A, Cacabelos P, Rama R. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction. *Neurology* 2000;54:1568-1574.
49. Hall ED, Pazara KE, Braughler JM. Effects of tirilazad mesylate on postischemic brain lipid peroxidation and recovery of extracellular calcium in gerbils. *Stroke* 1991;22:361-366.

50. Watson BD, Busto R, Goldberg WJ, Santiso M, Yoshida S, Ginsberg MD. Lipid peroxidation in vivo induced by reversible global ischemia in rat brain. *J Neurochem* 1984;42:268-274.
51. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigo DD, Seligman ML. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980;494:91-119.
52. Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, Poser RG, Ransohoff J. Free radicals in cerebral ischemia. *Stroke* 1978;9:445-447.
53. Chance B, Nishiki K, Oshino N. Glutathione release, as indicator of hyperoxid stress. In: Jobsis FF, editor(s). *Oxygen and Physiological Function*. Dallas: Professional Information Library, 1977:388-402.
54. Yoshida S, Abe K, Busto R, Watson BD, Kogure K, Ginsberg MD. Influence of transient ischemia on lipid soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain. *Brain Res* 1982;245:307-316.
55. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990;21:1086-1090.
56. Haley EC on behalf of the RANTTAS II Investigators. High dose tirilazad for acute stroke (RANTTAS II). *Stroke* 1998;29:1256-1257.
57. Schabitz WR, Weber J, Takano K, et. al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. *J Neurol Sci* 1996;138:21-5.
58. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, et. al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997;49:671-8.
59. Orgogozo JM. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry* 1999;32 Suppl:25-32.
60. De Deyn PP, Orgogozo JM, De Reuck J. Acute treatment of Stroke. PASS group. Piracetam Acute Stroke Study. *Lancet* 1998;352:326.
61. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke* 1997;28:2347-52.
62. Ahlemeyer B, Beier H, Semkova I, Schaper C, Kriegelstein J. S-100beta protects cultured neurons against glutamate induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5 HT(1 A)-receptor agonist, Bay x 3702. *Brain Research* 2000;858:121-8.
63. Suchanek B, Struppeck H, Fahring T. The 5 HT 1 A receptor agonist Bay x 3702 prevents staurosporine-induced apoptosis. *Europ J Pharmacology* 1998;355:95-101.
64. Teal P on behalf of the BRAIN Study Group. BRAINS, a phase II study of the neuroprotectant BAY 3102 in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(sup 4):S20.
65. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, et. al. for the Ebselen Study Group. Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo controlled, double blind clinical trial. *Stroke* 1998;29:12-7.
66. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;101:311-320.
67. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994;45:361-378.
68. Akopov SE. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke* 1996;27:1739-1743.
69. Bjork J, Hedqvist P, Arfors KE. Increase in vascular permeability induced by leukotriene B4 and the role of

polymorphonuclear leukocytes. Inflammation 1982;6:189-200.

70. Wyllie AH, Kerr JFR, Curie AR. Cell death: the significance of apoptosis. Int Rev Cytol 1980;68:251-306.

71. Inamasu J, Ichikizaki K. Mild hypothermia in neurologic emergency: an update. Ann Emerg Med 2002 Aug;40:220-30.

Esta página está hospedada en www.medicosecuador.com

SITIO AFILIADO



www.medicosecuador.com

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? [Búsquela en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)

Buscar