

AUTOR: Dr Angel J. Lacerda Gallardo.

Especialista de 2do grado en Neurocirugía.

INSTITUCIÓN: Hospital general docente "Roberto Rodríguez"

CIUDAD: Morón.

PROVINCIA: Ciego de Avila.

PAIS: Cuba.

Email: ajlacerda@cmishmrn.cav.sld.cu

La **isquemia** y la **hipoxia**, son insultos al tejido cerebral, que comunmente acompañan al **traumatismo craneal**, enfermedades cerebrovasculares, hidrocefalia, hipertensión intracraneal en general, a los efectos de masa creados por tumores entre otros. El insulto puede ser focal o difuso, transitorio o prolongado, simple o multiple, ligero o severo.

La protección cerebral a la injuria puede ser alcanzada por dos vias: con objetivos preventivos o terapéuticos(1,2) .

Preventivos: Por medio de la anticipación a un evento isquemico/hipoxico, lo cual ejerce una función protectora(ejemplo el uso de la nimodipina para prevenir el vasoespasmo secundario en la HSA aneurismática). La protección es intentada para el tratamiento al tejido dañado, luego que la lesión se ha instalado, con el objetivo de minimizar el daño inicial y controlar la injuria secundaria que puede sobrevenir(ejemplo:el uso del manitol para controlar la PIC después de un TCE severo) (1).

PERSPECTIVA HISTORICA

La protección cerebral para la isquemia y la hipoxia no es un concepto nuevo, practicantes de la Grecia Antigua, atribuyeron los déficits neurológicos que acompañaban a los ictus, a la excesiva actividad corporal. Ellos logicamente prescribieron la HIPOTERMIA, un régimen terapeutico seguido durante siglos.

Los Romanos del 2do siglo antes de dios, recomendaron la FLEBOTOMIA(en efecto hemodilución), durante la fase aguda del ictus. La sangría por flebotomia o sanguijuelas, fueron refinamientos de los abordajes recomendados por médicos de la edad media y que continuaron usandose hasta el siglo IXX.

Los médicos de este siglo, han estudiado una variedad de maniobras para reducir las secuelas neurológicas de la isquemia cerebral y la hipoxia, incluyendo hipotermia, hipertensión, hiperventilación, hemodilución, expansión del volumen intravascular, anestesicos y cirugía. Particularmente obvio en este siglo ha sido el logro de una panacea farmacológica para proteger al cerebro, de la isquemia y la hipoxia, además del desarrollo de procedimientos quirúrgicos para aumentar el flujo sanguíneo cerebral.

El trabajo realizado por Hoff en Ann Arbor(1), utiliza un método didactico para enfrentar los abordajes para la protección cerebral, dividiendolos en: Fisiológicos, Farmacológicos y Quirúrgicos.

CONCEPTO:

Cattaneo(3), plantea que protección cerebral quiere decir,protección o prevención del daño neuronal

cerebral. La protección cerebral ante un insulto cualquiera implica, la posibilidad de que la respuesta del tejido a la injuria pueda ser modificada favorablemente bajo algunas circunstancias. En ocasiones umbrales fisiológicos son susceptibles de ser modificados para reducir la vulnerabilidad del tejido, en otros casos la intensidad del insulto puede ser reducida por controladores de la homeostasia cerebral o a través de procedimientos quirúrgicos, como por ejemplo la endarterectomía carotídea para restaurar la perfusión cerebral(1).

FISIOLOGIA ELEMENTAL:

El cerebro humano, a pesar que no realiza actividad mecánica alguna, consume una enorme cantidad de energía, este representa el 2% del peso corporal, consume el 20% del O₂ y contiene el 15% del volumen circulatorio total. Toda esta energía es utilizada para la síntesis de neurotransmisores, macromoléculas complejas y para garantizar la conducción sináptica(3).

La injuria cerebral puede presentarse como resultado del efecto primario, ya sea traumático, isquémico, hipóxico, e.t.c y como se reconoce en el mundo actual, a la INJURIA SECUNDARIA, una serie de eventos neuroquímicos desencadenados por este insulto mecánico primario(3).

La injuria secundaria incluye una compleja interrelación de mecanismos. Las evidencias clínicas e investigativas sugieren que el papel fundamental lo asumen:

El incremento excesivo de neurotransmisores de aminoácidos excitatorios del GLUTAMATO-ASPARTATO. La sobrecarga intracelular de Ca⁺. La activación de la cascada del ácido araquidónico. La inducción de radicales libres de la peroxidación lipídica. Como resultado de los eventos antes expuestos, se producen una serie de eventos fisiopatológicos, muchos de los cuales actúan como mecanismos de feed back positivos, empeorando la situación, incrementando la complejidad y severidad del efecto deletéreo. Tales fenómenos se relacionan a continuación:

Edema cerebral vasogénico. Disrupción del intercambio iónico. Pérdida de la autorregulación vascular. Degeneración axonal y mielínica. Efecto de reperfusión. Vasospasmo. El tratamiento farmacológico en los estadios iniciales, puede modificar el curso neurológico, sugiriendo que el daño puede ser modificado o evolucionar hacia procesos degenerativos secundarios.

Con el objetivo de prevenir o disminuir el efecto de estos fenómenos, se emplean varios tipos de intervenciones para lograr la PROTECCION CEREBRAL(1).

ABORDAJE FISIOLOGICO:

HIPOTERMIA

En 1957 Rossomof demostró que la isquemia focal, causada por la oclusión aguda de la arteria cerebral media en perros podía ser reducida si la temperatura corporal era descendida entre 22-24 grados centígrados, antes de la oclusión. Cuando la hipotermia se inducía 15 min después de la oclusión, el efecto protector todavía era observado. El sugirió que la protección cerebral era resultado del efecto depresor sobre el metabolismo cerebral que ejercía el frío. Este efecto no persistió cuando la hipotermia comenzó a los 30 min después de la oclusión en los primates(1).

Desde 1938 han sido tratados con hipotermia pacientes con accidentes vasculares encefálicos hemorrágicos, TCE, entre otros. Este tipo de terapia ha estado basada en evidencias clínicas y en estudios experimentales, mostrando que la circulación puede ser arrestada inocuamente y que mientras menor es la temperatura, mayor es el efecto protector(1).

Estudios muy recientes señalan que la hipotermia profunda suprime la demanda energética cerebral

entre un 10-25% de lo normal, en pacientes que toleran un arresto circulatorio entre 40-60 min. El método sugerido es la PERFUSION PULSATIL DE BAJO FLUJO (25 ml / kg / min-1) o la PERFUSION DE FLUJO MODERADO (50 ml / kg / min-1) , los cuales evitan la desestabilización de la microcirculación que se puede presentar por otras técnicas, y el desarrollo de un metabolismo anaeróbico de la glucosa con la resultante formación de Ac. Láctico, muy deletereo para el cerebro(5-7).

Recientemente algunos grupos han demostrado que la hipotermia previene el incremento de las excitotoxinas, normalmente inducidas por la isquemia, además otros han demostrado que algunas de las alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas y los leucotrienos inducidos por la isquemia, son favorablemente modificados por la hipotermia (8-10) .

HIPERTENSION:

Cuando la autorregulación cerebral se encuentra dañada, como ocurre frecuentemente en la isquemia y en la hipoxia, el flujo sanguíneo cerebral se hace dependiente de la presión arterial. Esto quiere decir, que los ascensos o descensos de la presión arterial, se acompañan por un cambio paralelo en el flujo sanguíneo cerebral(1). La autorregulación cerebral puede ser dañada usualmente por multiples injurias al cerebro como son el TCE, EsCVs, HTE, fenómenos de hipoxia global, etc. El vasospasmo secundario a HSA aneurismatica, es una entidad que puede producir los mismos efectos antes señalados.

El tratamiento de la isquemia focal secundaria a vasospasmo cerebral puede remitir los signos clínicos casi de inmediato, mediante la elevación inducida de la tensión arterial, no obstante el tratamiento de la isquemia global y la hipoxia con hipertensión inducida, no ha sido reportada, probablemente no sea factible, debido al efecto deletereo del uso de esta modalidad terapeutica en el edema cerebral post-isquemico y en la ingurgitación cerebral (1).

Los riesgos del tratamiento deben ser considerados antes de inducir la hipertensión para revertir la isquemia focal. Si la presión de perfusión es incrementada a través de hemodilución e hipertensión inducida, antes de que las células endoteliales y la barrera hematoencefálica sean dañadas, los efectos teraspeuticos pueden ser alcanzados con pocos riesgos de lesión al tejido cerebral, pero si esta alteración ya se ha instalado el efecto de la terapia será adverso(11-12) .

El método como tal también puede representar riesgos de complicaciones si no se toman medidas específicas en cuanto al monitoreo necesario, como lo es la colocación de un cateter de Swan-Ganz, para el monitoreo de la PCP y de la PVC, las que se deben mantener entre los 8-12 mmhg, y el hematocrito alrededor de 30, en muchos casos es imprescindible el uso de amins vasoactivas, sobre todo la dopamina o la fenilefrina para lograr valores supranormales de hipertensión arterial, asociandose en ocasiones la dobutamina para apoyar el gasto cardiaco ante el incremento del volumen sanguineo circulante. Si estas medidas no son tomadas puede sobrevenir el fallo de bomba cardiovascular, el edema cerebral, las hemorragias intracraneales, etc(13-15).

HEMODILUCION:

La hemodilución como se había tratado anteriormente, es un método muy ligado en la actualidad con la hipertensión inducida, constituyendo esta la denominada terapia triple H, muy usada en el vasospasmo secundario a las HSA. Esta hemodilución debe ser alcanzada con sustancias coloidales como puede ser la albumina, plasma fresco, sangre o glóbulos en los casos que lo requieran, evitando los dextrans por su posible efecto anticoagulante, con los riesgos de hemorragias asociados o por soluciones cristaloides pero de alto peso molecular como pueden ser las soluciones salinas al 3%, 7.5%, etc . Los parámetros que se buscan fueron plasmados anteriormente y están encaminados a mantener el Hto en 30 y la PVC y PCP entre 8-12 mmhg.

Esta modalidad terapéutica incrementa el flujo sanguíneo cerebral por reducción de la viscosidad sanguínea. Los factores que la determinan son el hematocrito, la agregación eritrocitaria, la flexibilidad eritrocitaria, la agregación plaquetaria y la viscosidad plasmática(1).

La hemodilución según Hoff puede ser de tres tipos:

Isovolemica. Hipovolémica. Hipervolémica. La combinación de hemodilución hipervolémica hipertensiva es la denominada terapia triple H, a la que nos referíamos anteriormente.

Recientemente Brian Kelly(8), del departamento de medicina intensiva neurológica del centro médico naval nacional de Bethesda, en norteamérica, planteó que el mecanismo por el cual la hemodilución actúa en el tratamiento de la isquemia, está basado en la ecuación de Hagen Poiseville, que plantea que el flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la viscosidad de la sangre, demostrando la veracidad y eficacia de los diferentes métodos de hemodilución según indicaciones.

HIPERVENTILACION:

En 1968 SOLOWAY, se entusiasmó con el uso de la hiperventilación(HPV), para prevenir el infarto cerebral focal. El tratamiento comenzó antes de la oclusión de la arteria cerebral media en perros, reduciéndose el volumen del infarto ostensiblemente. Cuando la HPV comenzó después de la oclusión, el efecto protector no se produjo(1) .

La hipocarbica reduce generalmente el flujo sanguíneo cerebral si la Pco₂ cae por debajo de 15-18 mmhg. Más recientemente se ha demostrado que valores de Pco₂ inferiores a 25 mmhg, comienzan a facilitar el desarrollo de isquemia y de hipoxia(16-18).

Durante una hipocarbica moderada, con la posterior oclusión de la arteria cerebral media, la sangre deberá ser derivada desde el tejido normal hacia la zona isquémica, lo que probablemente previene el infarto cerebral. Este efecto protector denominado de ROBIN HOOD, puede ocurrir en los ataques humanos, pero su demostración ha sido difícil. La hiperventilación también alcaliniza el LCR y presumiblemente el tejido cerebral(1) .

En la actualidad numerosos autores han propuesto la utilización de la determinación de la diferencia arterio-venosa de O₂, para conocer las modalidades hemodinámicas intracraneales existentes en algunos estados de lesión cerebral por diferentes injurias, esta determinación también serviría para elegir la terapia a usar, en dependencia de la existencia de un patrón circulatorio intracerebral isquémico o hiperémico. Este método está basado en la determinación del consumo cerebral de O₂ y la fórmula utilizada es la siguiente: $Da-yO_2 = (aO_2 - yO_2) \times 1.39 \times Hb / 100 \text{mg/dl}$. Los valores normales fluctúan entre 4-9, cuando se encuentran por encima de 9 el patrón circulatorio imperante es el isquémico, en este caso deberíamos tratar de controlar la PIC en caso de estar elevada, a través del uso de manitol al 20% y mediante ajustes en los parámetros ventilatorios, si por el contrario el valor de la determinación se encuentra por debajo de 4, el patrón imperante es el hiperémico(si se encuentra por debajo de 2.5 denominado de lujo), en este caso debemos utilizar la hiperventilación para lograr el control de la PIC, lo cual debe realizarse para lograr valores de Pco₂ entre 30-35 mmhg y en el caso con patrón de lujo y otros estados se puede intentar la hiperventilación optimizada, esto quiere decir valores de Pco₂ entre 25-30 mmhg, siempre cuidando el perfil neurológico del paciente para evitar fenómenos isquémicos que pudieran provocar lesión cerebral(16).

Con este propósito también se ha empleado la determinación de la saturación yugular de O₂, la que presenta parámetros normales entre 50%-75% , por encima de 75% hiperémico y por debajo de 50% isquémico, con la misma repercusión terapéutica(17-22) .

HIPERGLICEMIA-HIPOGLICEMIA:

La hiperglicemia agrava el daño cerebral isquémico, probablemente por facilitar la acidosis láctica cerebral a partir de la glucólisis anaeróbica desarrollada en el cerebro isquémico. Por el contrario la hipoglicemia produce un efecto protector en cuanto a la producción de lactato, debido a la reducida concentración de sustrato a la vía de la glucólisis, no obstante la hipoglicemia como una modalidad de tratamiento primario como protección cerebral, no ha sido empleada, debido a que esta en los estados de injuria cerebral causa daño cerebral difuso, coma y muerte(1) .

FARMACOLOGIA EXOGENA

DROGAS DE ELECCION:

Muchos investigadores están de acuerdo en que la protección cerebral, contra la isquemia y la hipoxia es un problema complicado y multifactorial que no será resuelto con el descubrimiento de una panacea farmacológica, al tiempo que muchos reconocen que la injuria por hipoxia-isquemia puede ser modificada favorablemente en numerosas condiciones(1).

Es de vital importancia señalar que en el manejo terapéutico del ictus existen factores esenciales:

La intensidad en la reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC). El tiempo a que estuvo sometido el cerebro a la isquemia. De estos elementos depende el desarrollo de un infarto cerebral. De aquí que el abordaje farmacológico en estos casos intente dirigirse a disminuir al máximo el efecto de estos fenómenos sobre el tejido cerebral.

Tras el evento isquémico inicial existe un período en el que si se restaura la circulación, es posible obtener una recuperación total, el cual se denomina “ ventana de reperfusión”. A pesar de tomar una postura agresiva en este período y restaurarse el flujo sanguíneo, las consecuencias fisiopatológicas de la isquemia, pueden persistir, desencadenando lesiones que son denominadas “retardadas”, las que pueden ser modificadas con el uso de drogas neuroprotectoras. Este intervalo de tiempo durante el cual pueden actuar estas drogas se denomina “ventana de neuroprotección”. La llamada “ventana terapéutica”, engloba a estas dos ventanas anteriores(23,24) .

TAMPONES ACIDO-BASE (Buffers).

La protección cerebral de la isquemia y la hipoxia por la administración del Buffer THAM (tris-hidroximetil-aminometano), está basada en sus propiedades alcalinizantes del medio intracelular, su permeabilidad en la barrera hematoencefálica y su potencialidad para revertir los efectos adversos de la acidosis tisular. Su efecto alcalinizante en el tejido es similar que el obtenido por la hipocarbica, pero sin reducir el flujo sanguíneo cerebral como ventaja, lo cual evita la glucólisis anaeróbica, disminuyendo el ácido láctico tisular a través del metabolismo aeróbico. Estudios controles en animales han mostrado la mejoría en la morbilidad y mortalidad con el uso del THAM. La terapia en humanos con TCE, se ha comenzado a ensayar(25) .

DEPRESORES DEL METABOLISMO CEREBRAL:

Hipotermia (ya tratada).

Barbiturico

Debido al tiempo de concentración la terapia barbitúrica parece jugar un pequeño rol, para la protección de la isquemia focal en el manejo de ataques trombóticos o embólicos que se desarrollan fuera del hospital. Por otra parte el uso de barbitúricos como un anestésico adjunto durante la cirugía cerebrovascular puede jugar un papel importante ya que la droga puede ser administrada dentro de un período de tiempo terapéuticamente efectivo(1) .

Los barbitúricos han sido extensamente estudiados como agentes neuroprotectores(1,3,8,25). El mecanismo de acción propuesto es:

Reduce el consumo metabólico regional de O_2 ($CMRO_2$, valor normal de 3 ml / 100 g / min), por reducción de la energía liberada en la transmisión sináptica, lo cual mantiene la energía requerida para las funciones celulares. Logra establecer cambios en el flujo sanguíneo cerebral manteniendo la relación $FSC / CMRO_2$, en el tejido sano, lo cual permite aumentar el flujo a las zonas isquémicas (efecto Robin Hood). Actúa sobre el metabolismo de los ácidos grasos libres y radicales libres favorablemente. Suprime los ataques convulsivos con lo que reduce el metabolismo cerebral y el consumo energético resultante. Estabiliza la membrana lisosomal. Reduce la liberación de neurotransmisores durante la isquemia. Reduce el Ca^{+} intracelular en el área isquémica. Tiene propiedades anestésicas. Se plantea la capacidad de los barbitúricos para bloquear los canales del Na^{+} , lo que ayuda a reducir el $CMRO_2$.

El entusiasmo inicial con el uso de los barbitúricos, como protectores cerebrales en el arresto circulatorio, la asfixia o ambas, prácticamente ha desaparecido, la injuria hipóxica/isquémica en pacientes con lesiones craneales severas, no ha sido alterada favorablemente por el uso de la terapia barbitúrica(1,26,27,28) .

En el TCE severo, luego del uso del coma barbitúrico durante algunos años, se demostró que los resultados no eran tan favorables como se pensaba, por lo que recibió fuertes críticas(26,27), en la actualidad existe tendencia en algunos grupos de trabajo a utilizar la terapéutica barbitúrica a bajas dosis, en específico, en pacientes con TCE severo, con el objetivo de lograr la reducción en la presión intracapilar y de esta manera reducir la PIC, ello como terapia adyuvante con otros abordajes, entre los que se pueden mencionar los trabajos de la escuela de LUND, fuertemente criticada por otros elementos que incluye, pero al respecto ellos explican que el barbitúrico usado a dosis entre 0.5-3 mg/kg/min, logra producir una vasoconstricción venosa y precapilar, con lo que se reduce la entrada líquida al espacio intracapilar y de esta manera se reduce la presión a este nivel con la consecuente reducción en los valores de la PIC(29).

Por demás, somos del criterio que el coma barbitúrico es una medida en desuso hoy y que solo debe ser indicada en casos de HTE de difícil control, como una medida de control.

La protección cerebral con barbitúricos tiene las siguientes indicaciones:

Cirugía cardíaca y de la circulación supraaórtica. En la cirugía cerebrovascular. En la patología intracraneana aguda con riesgos de hipertensión. Las indicaciones son regidas por tres elementos:

El efecto cerebral del barbitúrico. El resultado conseguido en los modelos isquemia/hipoxia. El mecanismo de acción en todas las condiciones.

NIZOFENONE: Ya desde los estudios de Hoff(1), se conocía el efecto protector del nifedipino (imidazol benzofenone), contra el infarto cerebral focal en ratas, ratones y gatos, además que se comenzaba a usar en pacientes con TCE severo, obteniéndose buenos resultados, pero su modo de acción no se había determinado. Mas recientemente se ha demostrado que este medicamento es una potente droga neuroprotectora(29,30), empleándose en el manejo de:

Infartos cerebrales isquémicos secundarios a HSA. En los fenómenos de isquemia/hipoxia - isquemia/reperfusión. En el infarto cerebral primario. El mecanismo de acción se atribuye a:

Propiedad para reducir la demanda energética cerebral. Reduce el incremento de glutamato inducido por isquemia. Atenúa la liberación de ácidos grasos libres. Limita los radicales libres para inhibir la peroxidación lipídica. **GAMMA HIDROXIBURATO:** Cuando se administra exógenamente se produce un

aumento de la dopamina, acetil colina y el ácido gamma - amino - butirico (GABA), lo que disminuye el metabolismo cerebral de la glucosa. La protección de la isquemia cerebral se atribuye a la disminución de las concentraciones de lactato intracelular al disminuir la glucólisis anaeróbica (25).

AGENTES BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL Ca⁺. Los bloqueadores de los canales del Ca⁺, pueden ejercer su efecto neuroprotector por alteración en la entrada del Ca⁺ en las células neuronales, en las mitocondrias o por efectos en el flujo sanguíneo cerebral (8).

La isquemia determina un incremento en la concentración de Ca⁺, no solo en el tejido neuronal sino también en el endotelio de la vasculatura cerebral, lo cual puede mediar la agregación plaquetaria y el vasospasmo(8).

La nimodipina ha sido ampliamente estudiada en modelos de animales y en humanos, de isquemia cerebral, mostrando una mejoría ostensible de la hipoperfusión post-isquémica, pero mejoría en los resultados neurológicos se encontró solo en una minoría de los estudios(31,32) .

Todo parece indicar que el inicio de la terapia en estos casos con ictus debe comenzar en las 12 horas con una dosis que fluctúa alrededor de los 120 mg al día, aunque algunos plantean que debe iniciarse en las 1ra 3 horas para obtener los mejores resultados, comenzando con la vía parenteral a razón de 2 mg/hora EV, los primeros días, que pueden ser hasta los primeros 5 días, y luego continuar con 120 mg por la vía oral durante 21 días (2) . Hoy se encuentra en curso un ensayo clínico con el uso del nimodipino en las 6 primeras horas del ictus (VENUS) (33) .

El uso de estos medicamentos en pacientes con traumatismo craneal moderado o grave ha sido señalado por algunos autores, debido a la elevada frecuencia con que se presentan fenómenos de tipo isquémico en estos casos, el vasospasmo en estos se ha referido entre un 31-57%, obteniéndose resultados favorables con el nimodipino y el nicardipino (34).

Una discusión sobre el papel de los bloqueadores de los canales del Ca⁺ como cerebroprotectores, estaría incompleta sin la mención de su uso en la HSA. La disfunción isquémica retardada o el conocido síndrome de isquemia retardada, que se presenta luego de ocurrida la HSA, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes que sobrevivieron al insulto inicial.

El uso de la nimodipina como neuroprotector preventivo de este cuadro ha sido ampliamente estudiado demostrándose una significativa reducción en la mortalidad y déficits neurológicos en los pacientes tratados con este medicamento(30 - 32) .

Recientemente Robert Solomon (1996), reportó que los resultados obtenidos por numerosos autores con el uso de la nimodipina , no diferían de los obtenidos sin su uso en cuanto a efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral, sin embargo los resultados generales eran mejores en estos pacientes , que en aquellos en los que no se había usado el medicamento, las causas no se conocen (11) .

La nicardipina se ha encontrado tener efectos similares a la nimodipina. La flunarizina más que inhibidor de los canales de Ca⁺ intracelular, los bloquea (11) .

SCAVENGER DE RADICALES LIBRES.

Estos compuestos pueden actuar a diferentes niveles de la membrana celular (4) .

En la región hidrofóbica de la membrana: Vit E. 21 Aminosteroides. En la porción hidrofílica de la membrana: Superoxidodismutasa. Cisteína. Ceruloplasmina y Ferritina. En el citoplasma: Vit C .

Se han descrito otros como la clorpromacina, metilprednisolona, barbitúricos, naloxona, lidocaína,

ketamina,etc.

¿ QUE ES UN RADICAL LIBRE?.

Un radical libre es un átomo o molécula con un electrón libre en su órbita, el que al unirse a determinada sustancia tales como los ácidos grasos poli-insaturados de los fosfolípidos de la membrana, ácidos nucleicos, entre otros, son capaces de producir grandes daños en la membrana celular y demás organelos intracelulares. En dependencia del agente aceptado se forman los diferentes radicales libres conocidos, como los radicales superóxido, radicales libres de O₂, Peróxido de hidrógeno, un radical libre de baja potencia, etc. Normalmente en la célula, la mitocondria es capaz de reducir el exceso de O₂ en la misma, no obstante cuando por determinadas causas se exacerban los niveles de este intracelularmente, ocurre lo anteriormente planteado (4) .

METILPREDNISOLONA: El efecto beneficioso de los esteroides en el TCE no está reacionado con su actividad glucocorticoidea, sino con su capacidad para inhibir la peroxidación lipídica (35,36).

Así en multiples estudios muy recientes se ha demostrado como la metilprednisolona (bolos de 30mg/kg), logra este efecto neuroprotector sobre todo en los estadíos iniciales a la injuria neuronal, sobre todo en la injuria traumática al raquis y tumoral, basado fundamentalmente en el efecto inhibidor de la peroxidación lipídica (36).

Algunos de estos mecanismos son:

Soporte del metabolismo energético. Prevención de la isquemia postraumática progresiva y de la degeneración neurofilamentosa. Prevención del acúmulo de Ca⁺ intracelular. Inhibición de la formación de prostaglandina vasoactiva F₂ alfa y tromboxano A₂.

21 AMINOSTEROIDES (LAZAROID, MEZILATO DE TIRILAZAD,EBSELEN): Son esteroides no glucocorticoides, cuyo mecanismo de acción en la protección cerebral es el siguiente:

Potente efecto inhibidor sobre los radicales de O₂. Potente efecto inhibidor del hierro catalizador de la peroxidación lipídica. Acción anti peroxidación lipídica por mecanismos cooperativos: Efecto antioxidante. Estabilización de la membrana.

Estos son medicamentos liposolubles que actúan en la porción lipídica de la membrana celular (36 - 38).

El mezilato de tirilazad usado a dosis de 6 mg/kg/día, ha sido bien tolerado según algunos estudios(39).

El Ebselén en dosis de 300mg al día v.o, es otro medicamento con el que se han obtenido buenos resultados en la evolución funcional al mes del ictus. Su acción es tipo glutathion peroxidasa y debe ser usado en las 1ras 24 horas de iniciado el evento isquemico (40).

EXCITOTOXICIDAD: Actualmente se le ha dado mucha importancia al daño cerebral por excitotoxicidad causada por la elevación de neurotransmisores excitatorios de glutamato, como consecuencia de la isquemia (4,31).

La sobreactivación del AMPA ha sido asociada con injuria neuronal en modelos de isquemia global y en isquemia cerebral focal prolongada, como evidencia la acción protectora de los antagonistas de este receptor(4).

El receptor NMDA que ha sido más intensamente estudiado parece tener un rol más importante en el

insulto isquémico focal. Las variantes del receptor del glutamato - Aspartato (4, 35) son:

Receptor AMPA (ácido beta amino- 3 hidroxil- 5 metil propionico). Receptor con alta afinidad al Kainate. Receptor con baja afinidad al Kainate. Receptor del NMDA. Receptor metabotrópico. El efecto protector se logra con agentes bloqueadores de estos receptores, medicamentos o sustancias como son: El MK 801 y la Ketamina, que actúan por su acción agonista de la fenciclidina y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, comportándose como antagonistas no competitivos de estos receptores. El MK 801 es preferido porque la Ketamina ejerce algunos efectos indeseables tales como: Aumento del FSC, incremento de la PIC, incremento del CMR02, además de interferir con algunos sistemas neurotrasmisores. En un modelo de isquemia focal en ratones, la administración de 0.5 mg/kg de MK 801 atenúa las alteraciones del FSC, mientras que en otros estudios en perros no se demostró ninguna diferencia entre los animales tratados y no tratados, luego que el daño neuronal se había establecido(3,4,8,11). La superóxido dismutasa (SDM) es un scavenger natural de radicales libres, muchos investigadores han mostrado efectos beneficiosos en la PIC, FSC y en el edema cerebral, usando la SDM como tratamiento inicial en modelos experimentales(32).

En general estos medicamentos pueden ser subdivididos en dependencia a su acción en:

Inhibidores de la liberación presináptica de glutamato: Lamotrigina: Un agente anti-epiléptico con demostrada acción neuroprotectora en modelos de animales(41), pero con el que todavía no se reportan resultados clínicos en el ictus u otras injurias cerebrales. Riluzol: Empleado en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, con el que se han obtenido resultados variables, su acción se ha relacionado con un efecto antiglutamato al igual que el gabapentin (42). Lubeluzol: Bloqueador de los canales del Na⁺, reduce la excitotoxicidad post-isquemia, pero además parece reducir tal efecto, al bloquear el óxido nítrico. Los resultados han sido contradictorios. La dosis empleada es a razón de 7.5mg en la 1ra hora seguido de 10mg al día durante 5 días. Debido a los resultados contradictorios, se planificó un nuevo ensayo clínico cuyos resultados no parecen ser del todo positivos(43). Otros medicamentos usados: 619 C 89: Suspendido. Prepentofilina: Resultados equívocos. Lifericina: Suspendido. Antagonistas del receptor N-Metil-D-Aspartato: Los estudios realizados con modelos experimentales ofrecieron resultados claramente positivos, sin embargo los ensayos clínicos iniciales con estos agentes no han resultado como se esperaba y han debido suspenderse, por efectos secundarios importantes(24), excepto el sulfato de magnesio.

Estos fármacos pueden ser antagonistas competitivos y no competitivos:

No competitivos: Dextrofan: Actúa a través de la fenciclidina, bloquea canales del Na⁺ y el NMDA. Dosis de carga (180mg/hora) Mantenimiento (70mg/hora durante 11 horas). Sulfato de Magnesio: Con este medicamento es con el único que se han obtenido resultados favorables: 8mmoles en 15 min y 65 mmoles en 24 horas. Actualmente está en curso un ensayo clínico fase III. MK 801 (Dizolcipina): A pesar de los buenos resultados en estudios experimentales, no ha existido aplicación clínica al apreciarse importantes efectos colaterales: alteraciones conductuales, fenómenos de vacuolización y disturbios electroencefalográficos. Cerestat: Sucede similar al anterior. Competitivos: En el locus de la poliamina: Eliprodil: 3mg-6mg/día EV. Acción anticalcica, en los canales L,N,P. Potente acción neuroprotectora. En el sitio de la glicina: 6V 150526: Se encuentra en fase III de un ensayo clínico actual. Escasos efectos colaterales. En el receptor AMPA: NBQX : Se suspendió su uso en un ensayo clínico fase II por su elevada toxicidad.

NEUROTRASMISORES Y RECEPTORES: Numerosos han sido los medicamentos utilizados para el bloqueo específico o múltiple de receptores y neurotrasmisores como son:

Naloxone: Antagonista competitivo de receptores opioides(1). Reserpina: Ganglioplegico con efecto antiserotoninico y usado junto a la kanamicina durante muchos años como vasodilatador en la

HSA(1). Lidocaína: Un inhibidor de la transmisión sináptica e inhibidor del metabolismo en el tejido normal (160mg/kg en bolo), además se conoce que es un inhibidor de los canales del Na⁺(3,32,44).

SOLVENTES: Dimethylsulfoxido: Es un potente diurético, su efecto contra el infarto cerebral ha sido observado en monos, su modo de acción es desconocido(1). Fluosol: Esta pequeña molécula tiene una elevada capacidad para transportar O₂ y CO₂. El fluosol mejora la microcirculación, probablemente por disminución de la viscosidad sanguínea e incremento del FSC en áreas isquémicas. Este ha sido usado en combinación con manitol, VitE y Dexametasona(coctel de Sendai), en pacientes con infarto agudo antes de la cirugía vascular aneurismática reconstructiva(1).

DIURETICOS OSMOTICOS: Manitol: Es el medicamento más utilizado en el mundo para el tratamiento del edema cerebral vasogénico, pero además protege contra la isquemia focal por varios mecanismos(8): Reduce el edema cerebral. Mejora el FSC. Mejora la microcirculación cerebral.

El manitol deshidrata las células rojas hemáticas haciendo más pequeño su volumen efectivo, aumentando su capacidad para migrar a través de la microcirculación. Este no mejora la supervivencia neuronal luego de la isquemia global(8).

En casos de TCE grave con monitoreo de la PIC, si se demuestran cifras elevadas de la PIC, se recomienda el uso de este medicamento en bolos calculados a 0.25g/kg hasta lograr el control de la PIC. El uso prolongado del manitol produce un estado hiperosmolar que puede ocasionar rebote haciéndole inefectiva su acción, además de provocar fallo renal agudo. En la actualidad se recomienda la dosis aplicada en horas c/4horas a razón de 0.25g/kg/dosis(38).

FUROSEMIDA (Lasix): Este medicamento ha sido utilizado por numerosos autores de forma aislada, es decir sin combinarlo con otros, aunque la tendencia actual es usarlo en combinación con otros diuréticos, como el manitol(38). Se reportan estudios donde el uso aislado de la furosemida no obtuvo los resultados esperados para reducir el edema cerebral y la PIC, además de ocasionar sobre todo en los ancianos con TCE, trastornos hidroelectrolíticos severos muy deletéreos al medio intracerebral ya dañado(35,38).

OTROS AGENTES: GANGLIOSIDOS: Los gangliósidos son glucosfolípidos que abundan en la superficie externa de la membrana celular neuronal, su mecanismo de acción no es claro, se piensa que entre otras acciones inhiben la translocación de la proteína-quinasa inducida por glutamato, estimulan la función de la ATPasa y de la adenilciclase y estabilizan además las membranas. La dosis usada es de 100mg/día IV o IM durante 15 días. Los estudios realizados no han demostrado eficacia alguna en relación a la mortalidad o recuperación funcional(45). Por este medio el Gm1 puede aumentar la respuesta celular a los factores neurotróficos y disminuir la toxicidad inducida por glutamato(8,24,27,35).

MEDIADORES DE LA INFLAMACION: Durante la reperfusión, una gran variedad de mediadores de la inflamación son activados y contribuyen a aumentar la injuria neuronal. Dos grupos potentes de componentes vasoactivos: Los leucotrienos y el Factor activador de plasminogeno, juegan un papel importante y han sido ampliamente investigados. Informes preliminares han mostrado que los antagonistas del factor activador de plasminogeno y los inhibidores de los leucotrienos, mejoran el flujo sanguíneo cerebral post-isquémico y el metabolismo neuronal(3,11,35).

ANTICUERPOS ANTIADHESION LEUCOCITARIA: Desde que el daño endotelial mediado por leucocitos requiere adhesión de los leucocitos al endotelio, mediado por receptores, los anticuerpos a estos receptores pueden ser protectores en la isquemia cerebral. Estos anticuerpos han probado proteger contra la injuria de reperfusión en el pulmón y en el corazón. Actualmente los anticuerpos monoclonales contra el complejo receptor CD18/CD11, en los leucocitos y el receptor endotelial,

están en el presente bajo estudio en modelos de isquemia cerebral(46-48), aunque se ha suspendido un estudio clínico al observarse un empeoramiento neurológico en el grupo tratado(49).

GLUCOCORTICOIDES: Estos medicamentos se ha demostrado que ejercen su acción protectora sobre todo en el edema cerebral vasogénico tumoral, lo que se logra por varios mecanismos:

Reduce el edema peritumoral. Disminuye el volumen tumoral. Alarga el período de multiplicación celular. Lleva a la célula a una fase de la división celular más vulnerable a la terapéutica adyuvante. El uso de los esteroides en el TCE se ha demostrado que no tienen una base clínica justificable, solamente se ha ensayado el lazaroide a altas dosis además de la metilprednisolona, pero los efectos colaterales hacen declinar su uso rutinariamente(38).

BENZODIAZEPINAS: Estos medicamentos ejercen una depresión del SNC, estimulando los receptores del ácido gamma amino butírico (GABA). Tal estímulo produce un flujo de iones Cl dentro de la neurona, impidiendo así la despolarización(Bormann), facilitando la transmisión Gabaérgica. Las benzodiazepinas ejercen un efecto neuroprotector similar a los barbitúricos, con la ventaja de una menor depresión miocárdica. En realidad el diazepam y el midazolam, son menos eficaces que los barbitúricos por no modificar estos últimos la relación FSC/CMRO2(3).

FENITOINA: Antiepiléptico más usado en el mundo con estos fines, derivado de la hidantoína, ha sido propuesto como un neurotransmisor porque es capaz de mejorar el flujo a la neurona del ión K⁺ y disminuye el daño derivado de su mal distribución. No reduce el CMRO2. Su uso en el TCE es muy controvertido, algunos lo utilizan desde el principio como protector del SNC, sobre todo en los pacientes que se encuentran relajados y sedados, por la posibilidad de descargas neuronales y crisis silentes de epilepsia. Por otra parte algunos han planteado que no existen diferencias entre los pacientes tratados con anticonvulsivantes y aquellos que no son medicados. Se plantea que estos medicamentos solo deben ser utilizados en los pacientes con epilepsia postraumática demostrada según criterios(3,38,50).

FACTORES DE CRECIMIENTO: Este grupo incluye el factor de crecimiento derivado del cerebro(BDNF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), las neurotrofinas 3 y 4/5 y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) (51-53).

La dosis del bFGF propuestas son de 150 microgramos/kg, no se han encontrado efectos adversos excepto leucocitosis reversible y autolimitada. Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico para el uso intravenoso del compuesto(24).

CITICOLINA: Un medicamento con acción neuroprotectora demostrada en los pacientes con TCE, ictus y otros estados postraumáticos, cuyo mecanismo de acción se encuentra relacionado con su capacidad para incrementar los niveles de fosfatidilcolina, compuesto importante en la membrana celular, facilita además la síntesis de acetilcolina, presenta acción antioxidante además de reducir el tenor de ácidos grasos libres en el tejido dañado. Hasta el momento en los ensayos clínicos realizados se ha demostrado una mejoría en el funcionamiento cerebral general además de reducir la mortalidad en el grupo donde fue usado respecto al placebo. La dosis usada es de 500mg/día, durante 6 semanas iniciando en las 1ras 24 hrs (54,55).

PIRACETAM: Agente nootrópico de acción neuroprotectora en la membrana celular. En estudios pilotos realizados se observaron resultados satisfactorios, pero en el PASS I (Piracetam acute stroke study), usando 12g/día durante 3 semanas, luego 4.8g/día durante 8 semanas, comenzando en las 1ras 24 hrs, los resultados no mostraron diferencias significativas respecto al placebo excepto en los pacientes tratados en las 1ras 7 horas, lo cual ha motivado el diseño del PASS II (56).

FARMACOLOGIA ENDOGENA: Acción sobre la apoptosis: También denominada muerte celular programada, se ha expresado la posibilidad de inhibir la expresión de genes patológicos y de la síntesis proteica. La ciclohexamida ha sido señalada útil para reducir el tamaño del infarto en los ictus y para favorecer la síntesis de proteínas(57).

SINTESIS PROTEICA: Se ha señalado a los inhibidores de las proteasas como la CALPAINA I, ejercer un efecto inhibitor de la proteólisis del citoesqueleto. El K 275 es un medicamento que reduce la degradación de la ESPECTRINA, produciendo un efecto neuroprotector en el ictus (58).

ABORDAJE QUIRURGICO PARA LA PROTECCION CEREBRAL

OPERACIONES PARA MEJORAR O RESTAURAR EL FLUJO SANGUINEO: Endarterectomía carotídea. Bypass extra-intracraneal. Transposición de epiplón. Embolectomía. **OPERACIONES PARA REMOVER FUENTES EMBOLIGENAS.** **OPERACIONES PARA REMOVER SUSTANCIAS VASOESPASTICAS.**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

Hoff JT. Cerebral protection. J Neurosurg 1986; 65(5):579-91. Martin R. Neuroprotección preventiva. Rev Neurol 1995; 23:30-2. Cattaneo AD. Protezione cerebrale. Minerva Anestesiologica 1993;59(9):403-17. Hall ED, Traystman RJ. Secondary tissue damage after CNS injury. Current Concepts. A scope publication 1993. Watanabe T, Washio M. Cerebral celular response to profound hypothermia. Cardiol Young 1993;3:383-93. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, Boyd JL III, Quill T, Smith LR et al. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:783-94. Watanabe T, Washio M. Pulsatile low flow perfusion for enhanced cerebral protection. Ann Thorac Surg 1993;56:1478-81. Kelly BJ, Luce JM. Critical care. Current concepts in cerebral protection. Chest 1993;103:1246-54. Baker A, Zornow M, Grafe M, Scheller MS, Skilling SR, Smullin DH et al. Hypothermia prevents ischemia induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. Stroke 1991;22:666-73. Duhaine AC, Ross D. Degeneration of hippocampal CA1 neurons following transient ischemia due to raised intracranial pressure: evidence for a temperature-dependent excitotoxic process. Brain Res 1990;512:169-74. Solomon RA. Perioperative care of the patient with aneurysm. In: Salzman M ed. Current techniques in neurosurgery. Current medicine. Philadelphia 1996:69-78. Sahuquillo J, Rodríguez Baeza A, Baguena M, Reina F, Campos L, Rubio E. Autorregulación cerebral: conceptos fisiopatológicos y metodología para su valoración en el paciente neurotraumatizado. Medicina Intensiva 1996;20(2):69-78. Shimoda M, Oda S, Tsugane R, Sato O. Intracranial complication of hypervolemic therapy in patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm. J Neurosurg 1993;78:423-29. Origiano TC, Wascher TM, Reichman OH. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution (triple H therapy) after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 1990;27:729-40. Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN. Management morbidity and mortality of poor grade aneurysm patients. J Neurosurg 1990;72:559-66. Miller JD, Dearden NM, Piper IR, Chan KH. Control of intracranial pressure in patients with severe head injury. Journal of Neurotrauma 1992;9(suppl 1):317-26. Fortune JB, Feustel PJ, Gracra L. Effect of hyperventilation, mannitol and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. J Trauma 1995;39:1091-99. Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma. normalization of cerebral glucose uptake. J Neurosurg 1995;82:379-85. Jaggi JL, Cruz J, Guennarelli TA. Estimated cerebral metabolic rate oxygen in severely brain injured patients: A valuable tool for clinical monitoring. Crit care med 1995;23:66-70. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue P02 versus jugular vein oxygen saturation. J Neurosurg 1996;85:751-57. Kiening KL, Hartl R, Unterberg AW, Schneider GH, Bardt TF, Lanksch WR. Brain tissue P02 monitoring in comatose patients: implications for therapy. Neurological Research 1997;19:233-40. Narayan RK. Head injury. In: Grossman RG, Hamilton WJ ed. Principles of neurosurgery. New

York:Raven Press,1991:235-91. Pulsinelli WA. The therapeutic window in ischemic brain injury. *Curr Opin neurol* 1995;8:3-5. Martínez Vila E, Irimia Sieira P, Gallego Culleré J. Situación actual de la neuroprotección en el ictus. *Rev neurol* 1999;29(6):526-36. Siani C, Briano G, Gentile T, Cormio M. Posizione attuale dei barbiturici nella protezione cerebrale. *Minerva anesthesiol* 1993;59(suppl3-10):59-62. Schalén W, Sonesson B, Messeter K, Nordstrom G, Nordstrom C-H. Clinical outcome and cognitive impairment in patients with severe head injuries treated with barbiturate coma. *Acta Neurochir(wien)* 1992;117:153-59. Schalén W, Messeter K; Nordstrom CH. Complications and side effects during thiopentone therapy in patients with severe head injuries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:369-71. Yasuda H, Nakajima A. Brain protection against ischemic injury by nifedipine. *Cerebrovascular and Brain metabolism Reviews* 1993;5:264-76. Hayashi Y, Shimoda O, Yasuda H, Ikegami K. Effect of nifedipine on experimental head trauma in mice. *Archives Internationales de Pharmacodynamic et de therapie* 1994;328(2):251-60. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sakha S, Kaste E. Use of nimodipine after resuscitation from out of hospital ventricular fibrillation. *JAMA* 1990;264:3171-77. Wilberger J. Pharmacologic strategies in head injury. In: Salzman M ed. *Current techniques in neurosurgery. Current medicine*. Philadelphia 1996:159-67. American nimodipine study group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8. Limburg M. Very early nimodipine use in stroke(VENUS). The first 100 patients-cooperation between GPs and neurologists. *Stroke* 1996;27:172. Sahuquillo J, Robles A, Poca A, Ballabriga A, Mercadal J, Secades JJ. Ensayo clínico piloto, doblemente ciego, aleatorizado de nifedipina frente a placebo en pacientes afectados de traumatismo craneal grave o moderado. *Rev Neurol* 2000;30 (5):401-8. Hall ED, McCall JM, Means ED. Therapeutic potential of the lazaroid (21-aminosteroids) in acute central nervous system trauma, ischemia and subarachnoid hemorrhage. *Advances in Pharmacology* 1994;28:221-63. Ryan TP, Petry TW. The effects of 21-aminosteroids on the redox status of iron in solution. *Arch Biochem Biophys* 1993;300:699-704. Sanada T, Nakamura T, Nishimura MC, Isayama K, Pitts LH. Effects of U-74006 F on neurological function and brain edema after fluid percussion injury in rats. *J Neurotrauma* 1993;10:65-71. Chesnut RM, Marshall LF. Treatment of abnormal intracranial pressure. *Neurosurgery Clinics of North America* 1991;2(2):267-84. Haley EC. For the STIPS investigators: safety study of tirilazad mesylate in patients with acute ischemic stroke (STIPAS). *Stroke* 1994;25:418-23. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T et al. Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo controlled, double blind clinical trial. *Stroke* 1998;29:12-17. Wiard RP, Dickerson MC, Beek O, Norton R, Cooper BR. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic lamotrigine in a gerbil model of global cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26:466-72. Rothstein JD. Excitotoxicity hypothesis. *Neurology* 1996;47(Suppl 2):19-26. Does neuroprotection improve stroke outcome?. *LANCET* 1998;351:1447-8. Levasseur JE, Patterson JL, Ghatak NR. Combined effect of respirator induced ventilation and superoxide dismutase in experimental brain injury. *J Neurosurg* 1989;71:573-77. The SASS investigators. Ganglioside GM-1 in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1141-8. Simpson P, Todd R, Kantone J, Mickelson J, Griffen JD, Lucchesi BR. Reduction of canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody that inhibit leukocyte adhesion. *J Clin Invest* 1988;81:624-26. Horgan M, Wright S, Malik H. Protective effects of monoclonal antibody 1rs 4 in reperfusion lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(suppl A):303. Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol* 1990;47:1245-54. The Enlimolab acute stroke trial investigator. The Enlimolab acute stroke trial: final results (abstract). *Neurology* 1997;48: A 270. Brandes A, Suesan M, Fiorentino M. Medical treatment of high grade malignant gliomas in adults: an overview. *Anticancer Res* 1991;11:719-28. Beck T, Lindholm D, Castre E, Wree A. Brain derived neurotrophic factor protects against ischemic cells damage in rat hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:689-92. Ay H, Ay Y, Koroshetz WJ, Finklestein SP. Potential usefulness of basic fibroblast growth factor as a treatment for stroke. *Cerebro Vasc Dis* 1999;9:131-5. Fiblast safety study group. Clinical safety trial of intravenous basic fibroblast growth factor (b FGF fiblast) in acute stroke (abstract). *Stroke* 1998;29:287. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997;49:671-8. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zwifler RM, Sabounjian

LA. Randomized efficacy trial of citicoline in acute ischemic stroke patients (abstract). Stroke 1998;29:287. De Deyn PP, de Reuck DW. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Stroke 1997;28:2347-52. Linnik MD, Fobrist RH, Hatfield MD. Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats. Stroke 1993;24:2003-9. Hong SC, Goto Y, Lanzino G, Soleau S, Kassell NF, Lee KS. Neuroprotection with calpain inhibitor in a model of focal cerebral ischemia. Stroke 1994;25:663-9

From:

<https://neurosurgerywiki.com/wiki/> - **Neurosurgery Wiki**

Permanent link:

https://neurosurgerywiki.com/wiki/doku.php?id=proteccion_cerebral

Last update: **2025/03/10 14:49**

