

HOSPITAL GENERAL DOCENTE  
“DR. AGOSTINHO NETO”  
GUANTANAMO

## FUNDAMENTO TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUEMICA CON BASE EN SU FISIOPATOLOGIA

*Dr. José Alexis Álvarez Trutié<sup>1</sup>, Dr. Reinaldo Elías Sierra<sup>2</sup>, Dr. Martha Ravelo Macías<sup>3</sup>, Dr. Oscar Ruiz Roperó<sup>4</sup>, Dra. Mariselda Betunes Romero<sup>4</sup>, Dra. Nelda Poymiro<sup>5</sup>, Dra. Caridad Bernardo Fernández<sup>6</sup>*

### RESUMEN

Se realiza una revisión de aspectos fisiopatológicos de interés referentes a la enfermedad cerebrovascular isquémica. Se asume a la fisiopatología de esta afección como eje fundamental que guíe las propuestas de opciones terapéuticas para reducir la letalidad de esta afección, que en la actualidad constituye la tercera causa de muerte en Cuba y en el ámbito extranjero. Se ofrece al médico general integral una visión de cómo se enfoca el manejo terapéutico de la enfermedad cerebrovascular con base a la fisiopatología actual de la enfermedad.

*Palabras clave:* TRASTORNOS CEREBROVASCULARES/ fisiopatología; TRASTORNOS CEREBROVASCULARES/ terapia.

### INTRODUCCION

Según la Asociación Americana de Enfermedades Cardíacas y Circulatorias, al menos 3 millones de personas padece en estados unidos de una enfermedad cerebrovascular (ECV); cerca de medio millón de ataques ocurren anualmente, de ellos, el 25 % fallece, fundamentalmente en personas con edades por encima

---

<sup>1</sup> *Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor.*

<sup>2</sup> *Master en Ciencias Pedagógicas. Especialista de II Grado en Cardiología y Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar.*

<sup>3</sup> *Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Dermatología.*

<sup>4</sup> *Especialista de I Grado en Medicina General Integral.*

<sup>5</sup> *Especialista de I Grado en Medicina Interna.*

<sup>6</sup> *Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar y Consultante.*

de 65 años. Esto ocasiona un costo aproximado de 30 billones de dólares por año.<sup>1</sup>

El 80 % de estas enfermedades neurológicas son ocasionadas por causa isquémica, entendiéndose por ello: la oclusión de un vaso sanguíneo intracraneal por trombosis, embolia o disminución del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno a las células del área afectada.<sup>2</sup>

Hace unos años atrás no se había podido probar con eficacia una intervención terapéutica que pudiera modificar ostensiblemente el curso de una ECV isquémica con el objetivo no sólo de reducir su mortalidad sino, también, la incapacidad funcional que puede dejar como secuela.<sup>3</sup>

Esto ha motivado que en los últimos años se haya desarrollado en el mundo científico contemporáneo una verdadera revolución con la esperanza de modificar sustancialmente la conducta terapéutica de esta enfermedad; aparentemente la vía más lógica está encaminada en reducir la extensión del infarto cerebral, para lograrlo se ha experimentado con dos mecanismos:<sup>4</sup>

1. Restitución rápida del flujo sanguíneo cerebral: La precocidad en el inicio del tratamiento a fin de lograr una rápida perfusión para prevenir o limitar la necrosis neuronal (lo cual se considera en la actualidad un objetivo de primera magnitud en un paciente con una isquemia cerebral).
2. Neuroprotección: Consiste en el bloqueo de la cascada enzimática que tiene lugar durante la isquemia cerebral y que conduce a la muerte neuronal.

Para poder comprender las acciones de las diferentes intervenciones terapéuticas que podrían ser útiles en cada una de estas direcciones, es necesario, primeramente, conocer los principales aspectos relacionados con la isquemia cerebral.

El infarto cerebral ocasionado por una oclusión arterial aguda y la consiguiente caída del flujo sanguíneo cerebral (FSC) regional, se hace evidente morfológicamente entre las cuatro y seis horas de iniciado el evento isquémico y queda bien establecido alrededor de las 24 horas.<sup>5</sup>

Las alteraciones de la viabilidad y del funcionamiento del tejido cerebral atraviesan por un grupo de etapas que están en directa relación con la

reducción del FSC a determinados niveles que le denominan umbral crítico del FSC regional que incluyen:<sup>6</sup>

- Si el FSC es mayor de 20 ml/100 g de tejido cerebral/minuto: No hay alteración metabólica y funcional en el tejido cerebral.
- Si FSC cae a un nivel entre 15 y 18 ml/100 g de tejido cerebral/ minuto: La actividad eléctrica falla y aparecen síntomas neurológicos, a esto se le denomina umbral de fallo eléctrico.
- Si FSC cae a un nivel entre 10 y 12 ml/100 g de tejido cerebral / minuto: Se produce agotamiento de las reservas energéticas celulares, a esto se le denomina umbral de fallo energético.

Durante la ocurrencia de un evento isquémico se distinguen en la zona afectada dos áreas fundamentales:<sup>7</sup>

1. Un área central de intensa isquemia, propensa a una muerte neuronal más precoz (zona de infarto cerebral central), la cual está desprovista totalmente de flujo sanguíneo y que es únicamente salvable si se restablece de forma rápida la circulación, es lo que ocurre en el ATI sin infarto.
2. Una zona periférica que rodea a la anterior con una menor reducción del FSC y en el que la perfusión es sostenida fundamentalmente a expensa de la circulación colateral, a la que se denomina zona de penumbra isquémica cuyas condiciones de flujo se ubican entre los umbrales de fallo eléctrico y fallo energético; y aunque es inactiva funcionalmente, es potencialmente recuperable si se restablece la perfusión en un período no muy prolongado (de 4 a 6 horas). Si se sobrepasa este tiempo en condiciones isquémicas se produce una lesión irreversible también de esta área, lo que conlleva a la extensión devastadora del infarto cerebral.<sup>7</sup>

Esta área inestable y dinámica, representa hoy en día el principal foco hacia donde se dirigen las vertientes terapéuticas actuales, con el objetivo de recuperar la integridad funcional de esta zona y evitar que pase a formar parte del área cerebral infartada.

## OCCLUSION ARTERIAL ISQUEMICA

Es evidente que las oclusiones trombóticas de los vasos cerebrales constituyen el mecanismo fisiopatológico principal, junto a los fenómenos embólicos y el vasoespasmo, en la génesis de los eventos isquémicos cerebrales.<sup>8</sup>

En este proceso trombótico las plaquetas desempeñan el papel primario, al formarse inicialmente el trombo blanco en el sitio de la lesión vascular, que a su vez, representa la etapa previa de la constitución del coágulo o trombo rojo.<sup>9</sup>

Las plaquetas que circulan por la sangre se mantienen inactivas por la acción de sustancias, tales como: el óxido nítrico y la prostaciclina (agentes antiagregantes plaquetarios producidos por el endotelio vascular). Sin embargo, antes de determinadas situaciones ellas pueden ser activadas, por ejemplo:<sup>10</sup>

- a) La lesión traumática del endotelio vascular determina la exposición de colágeno, el cual al contactar con las plaquetas producen su activación.
- b) El contacto con una placa de ateroma grave, por ruptura de la misma, con exposición del núcleo ateromatoso que determina la activación de las plaquetas.
- c) En ausencia de lesión endotelial puede haber también activación plaquetaria en estado de hipercoagulabilidad, como son: la coagulación intravascular diseminada (CID) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTI).

En esta activación plaquetaria las glicoproteínas (GP), que están en la membrana plaquetaria, desempeñan un papel fundamental, actuando como receptores e intervienen en la adhesión y agregación plaquetaria, al interactuar con los mecanismos activos anteriores.

Existen cuatro tipos de glicoproteínas (GP):<sup>11</sup>

1. GP Ia: Receptor de colágeno.
2. GP Ib: Receptor del factor de Von Willebrand.
3. GP IIb/IIIa: Receptor del fibrinógeno, fibronectina y factor de Von Willebrand.
4. GP IV: Receptor de trombospondina.

Cuando se produce esta activación ocurren unas series de cambios en la plaqueta:<sup>12</sup>

- Cambios en su morfología: De una forma lisa se transforma en una esfera con prolongaciones o pseudópodos, iniciándose la adhesión plaquetaria.
- Una vez activadas las plaquetas, elementos de su citoplasma como los gránulos alfa y delta, emigran hacia la membrana, produciendo la liberación en el plasma de su contenido que incluye adenosín difosfato (ADP), beta-tromboglobulina, factor IV plaquetario, serotonina, factor de Von Willebrand y fibrinógeno; estas sustancias participan en una cascada de reacciones que terminan con la agregación plaquetaria.

Posteriormente se desencadena la cascada enzimática de los factores plasmáticos de la coagulación; interactúan para finalizar con la acción de la trombina que conduce a la formación de la malla de fibrina donde quedan atrapados los hematíes para formar el trombo rojo. En este proceso desempeñan una función primordial los factores procoagulantes naturales del organismo, que se encuentran normalmente en equilibrio con los anticoagulantes naturales.<sup>13</sup>

## **EDEMA CEREBRAL**

Un elemento importante que contribuye a aumentar la zona de lesión cerebral es el edema cerebral, del cual se distinguen dos tipos:<sup>14</sup>

1. Edema intracelular: Relacionado con las alteraciones de los mecanismos intrínsecos celulares, sobre todo con las bombas iónicas de la membrana. Tiene mucha menor relevancia desde el punto de vista fisiopatológico.
2. Edema intersticial o vasogénico: Es el más importante, pues puede incrementar el peso del cerebro hasta el 10 %, pudiendo no sólo ocasionar herniaciones cerebrales que conducen a la muerte, sino que también contribuyen a aumentar la zona de lesión cerebral. En su génesis intervienen dos elementos importantes:
  - a) Alteración de la barrera hematoencefálica y daño endotelial en la isquemia cerebral: Determinada por la liberación de enzimas proteasas y metaloproteinasa que atacan la matriz extracelular de la pared capilar alterando la permeabilidad capilar, las cuales son liberadas sobre todo la

repercusión, lo que determina que este edema sea tardío y aparezca mucho después que se inicie el evento isquémico, generalmente después de las primeras 24 horas.<sup>15</sup>

b) Migración leucocitaria: Cuando ocurre la isquemia cerebral y se produce el infarto cerebral, los leucocitos migran hacia la zona del infarto, contribuyendo al componente inflamatorio del mismo al formar parte del edema vasogénico. Esta migración es facilitada por su unión a receptores de adhesión de las células endoteliales, también hay receptores y contrarceptores en leucocitos, plaquetas, células endoteliales y células musculares lisas; la expresión de estos receptores se produce como resultado de la isquemia a través de la acción de citocinas inflamatorias, trombinas y/o radicales libres de superóxido. Estos receptores de adhesión incluyen selectinas, integrinas e inmunoglobulinas (ICAM-1 a ICAM-2).<sup>16</sup>

En estas dos direcciones relacionadas con la producción de edema vasogénico, actualmente se trabaja con la experimentación de productos que:

1. Inhiban las metaloproteínas y, de esta forma, disminuyan la permeabilidad capilar.<sup>17</sup>
2. Inhiban los estimuladores del alza de los receptores de adhesión o bloqueen funcionalmente a estos receptores, para que frenen la migración leucocitaria.

## **DAÑO NEURONAL ISQUEMICO**

En la génesis del daño neuronal isquémico hay un grupo de factores que operan como una red con interrelaciones intrincadas y efectos superpuestos, en la que en cada factor como causa menor contribuirá en su medida a que el efecto total, en conjunto, sea muy potente.

Se considera actualmente que ninguno de ellos es dominante o controlador, es decir, se hace difícil un enfoque terapéutico verdaderamente eficaz en este sentido, pues cuando se controla uno de estos factores con una línea terapéutica, no se lograría una reducción o control importante del daño isquémico, ya que quedaría actuando el resto de los factores, entre los que se incluyen: excitoxinas, calcio, radicales libres de oxígeno, endotelio activado, leucocitos, citoxinas, edema, factor de activación plaquetaria, plaquetas, eicosanodios, coagulación, endotelina, expresión genética alterada, óxido nítrico, acidosis, etc.<sup>18</sup>

La excitotoxicidad, entre los procesos neuronales, desempeña una función primordial; término definido por Olney, que se utiliza para describir las situaciones que activan de manera excesiva los receptores de glutamato causando lesión o muerte neuronal.<sup>19</sup>

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos; la activación de sus receptores desempeña un papel fundamental en el daño neuronal isquémico porque media la excitotoxicidad, pues durante el proceso hipóxico-isquémico existe un exceso en la liberación de glutamato. Él va a actuar sobre dos tipos diferentes de receptores:<sup>20</sup>

- a) **Metabotrópicos:** Metabólicamente vinculados a la proteína G y relacionado directamente al recambio de fosfatil inositol y posiblemente a otros sistemas de segundos mensajeros.
- b) **Inotrópicos:** Son canales permeables a cationes controlados por ligandos denominados según su agonista prototipo selectivo y así se clasifican en: Receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), receptores AMPA (Acido alfa-amino-hidroxi-5-metil-isoxazol propionico) y receptores KA (Cainato).

Estos receptores se componen de diferentes unidades ensambladas para formar un canal permeable a iones. Se han caracterizado cinco subunidades de receptores NMDA y de receptores AMPA.<sup>21</sup>

En tanto que los receptores NMDA tienen una permeabilidad selectiva para el calcio  $Ca^{++}$ , aunque se han descrito áreas con neuronas con receptores AMPA con una mayor permeabilidad al  $Ca^{++}$ , independencia de la composición de las subunidades del receptor.<sup>22</sup>

Durante el evento isquémico hay liberación excesiva de glutamato que activaría a estos receptores, sobre todo los NMDA, lo que se traduce a su vez por un flujo tóxico interno de  $Ca^{++}$ , producido por un aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática para este catión, lo que unido a la liberación de  $Ca^{++}$  de los almacenes intracelulares (mitocondria y retículo endoplasmático) determina un incremento notable de los niveles intracelulares de  $Ca^{++}$ .

La toxicidad de este  $Ca^{++}$  intraneuronal está determinada por la activación que provoca sobre las proteínasas, apoyando en un círculo vicioso una mayor entrada de  $Ca^{++}$  a través de la membrana plasmática. También este  $Ca^{++}$  activa

las proteasas, cinasas, fosfolipasas y nucleasas que inducen a la muerte celular.<sup>23</sup>

Las consecuencias fundamentales del aumento de  $Ca^{++}$  en el citoplasma son:

1. A nivel presináptico: Provoca liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, el cual a nivel postsináptico estimula los receptores N metil de aspartato (NMDA) y AMPA que provoca mayor entrada de  $Ca^{++}$  al citosol postsináptico.
2. Liberación de otras aminas vasoconstrictoras (dopamina, serotonina, noradrenalina) que disminuye aún más la circulación en el área isquémica y favorecen la agregación plaquetaria.
3. Estimula la actividad enzimática de las endonucleasas, proteasas y proteinquinas que catalizan los ácidos nucleicos y proteínas del esqueleto celular.
4. Estimula la actividad enzimática de las fosfolipasas que actúan sobre los fosfolípidos de las membranas celulares y originan concentraciones crecientes de ácido araquidónico, que como es sabido por la vía de la lipoxigenasa y la cicloxigenasa se producen leucotrienos, tromboxano A<sub>2</sub>, prostaciclina y otros tipos de prostaglandinas, que son responsable de la alteración y daño de la microcirculación (vasoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, atracción de leucocitos, liberación de estos de citokinas y radicales libres, agregación plaquetaria).
5. Aumenta la actividad enzimática de la óxido nítrico sintetasa (ONS) con el consiguiente aumento de las concentraciones de óxido nítrico (ON), el cual induce la síntesis de radicales libres de  $O_2$  muy citotóxicos y lesivos.<sup>8</sup>

El empleo de los antagonistas de los receptores para el glutamato, sobre todo para los NMDA, puede prevenir el daño neuronal, conllevando a un efecto neuroprotector. Sin embargo, el problema fundamental de estos agentes radica en que ellos ocasionan como efectos colaterales importante: el coma y psicosis por el bloqueo total de los receptores de glutamato que producen.

La solución de este problema pudiera ser el uso de antagonistas parciales asociados o el desarrollo de fármacos más selectivos dirigido a combinaciones más específicas de subunidades o de fármacos específicos para bloquear la



cascada de eventos posteriores a la activación del receptor NMDA y a la elevación del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular. Uno de los segundos mensajeros para el daño neuronal es el óxido nítrico (NO). El NO es un radical libre, ya que posee un electrón, que es sumamente reactivo y cuya diana biológica intracelular incluye:<sup>24</sup>

- 1) Anión superóxido  $\text{O}_2^-$ : NO se une con el  $\text{O}_2^-$  para formar el peroxinitrito que es una importante toxina neuronal.
- 2) Proteínas que contienen sulfuro de hierro y proteínas que contienen hierro (Fe): Estas constituyen enzimas respiratorias mitocondriales.
- 3) En la síntesis del NO participa el óxido nítrico (NOS), del cual se han encontrado tres isoenzimas:<sup>25</sup> Neuronal (NOSn), Endotelial (NOSe) e Inmunológica (NOSi).

Para disminuir la neurotoxicidad por NO se han empleado inhibidores de la NOS, pero por desgracia, estos fármacos eran muy específicos y, además de inhibir la NOSn, también lo hacían a los NOSe y de esta forma reducían también el NO vascular, que contrariamente al NO neuronal, tiene un efecto beneficioso al producir vasodilatación, por lo que al inhibirse la NOSe se origina vasoconstricción, agravándose la isquemia.

Actualmente se ensaya con fármacos que inhiben específicamente a la NOSn o a enzimas que están relacionadas con el proceso de síntesis del NO neuronal.<sup>26</sup>

El peroxinitrito y el óxido nítrico utilizan como neuromensajero al sistema de la guanilciclasa para sus acciones tóxicas, que están dirigidas hacia la respiración mitocondrial, al inactivar enzimas mitocondriales: succinato deshidrogenasa, NADH deshidrogenasa y la adenosin trifosfatasa ATPasa mitocondrial y citocromo oxidasa.

También ellos activan la enzima nuclear poli ADP-ribosa sintetasa que consume el DNA y ARN, lípidos y proteínas, así como la reacción de nitración sobre los residuos de tirosina, y, de esta forma, determina la inhibición de la actividad de las proteínas.

La toxicidad de los radicales libres de oxígeno es reconocida como un elemento relevante en el daño neuronal, existiendo varios factores que predisponen a la formación de los mismos:<sup>27</sup>

1. Metabolismo rápido de las purinas en conversión de hipoxantina a xantina, y de xantina a ácido úrico que reduce el oxígeno ( $O_2$ ) para formar radical superóxido ( $O_2^-$ ).
2. La cascada de ácido araquidónico también puede ser otra fuente de radicales libres de oxígeno.
3. El incremento de la concentración de hierro libre derivado de la isquemia junto a la acidosis puede catalizar la formación de más radicales hidroxilos reactivos y tóxicos.

La isquemia completa puede limitar la formación de radicales libres por la ausencia de oxígeno, por esta razón la isquemia incompleta y la repercusión permiten suministrar el oxígeno requerido para la formación de los radicales libres.<sup>28</sup>

Otra vía de señalización que interviene en el daño neuronal isquémico incluye la neurotropina y las citoxinas.

La neurotropina es un elemento que proporciona aumento de la supervivencia al estimular la síntesis de proteínas, la reparación del ADN y la expresión de los depuradores de radicales libres. Después de la isquemia hay depresión de la vía de la neurotropina, por lo que disminuye su acción neuroprotectora.<sup>29</sup>

Las citocinas pueden asumir la doble función neuroprotectora o inductora de muerte celular. Las citocinas activan los mecanismos de muerte celular durante el evento isquémico en las neuronas vulnerables.<sup>16</sup>

El zinc (Zn) ha probado también ser un agente que incrementa los niveles intracelulares durante el evento isquémico por movimiento transináptico del mismo, confirmándose también su acción tóxica contribuyente a la muerte neuronal.

En la última década se reconoce que la disfunción mitocondrial es el evento clave en la cascada de reacciones que conducen al daño cerebral isquémico, esto se debe a que las mitocondrias suministran la principal porción de ATP producido por la oxidación de la glucosa.

Después de un episodio isquémico transitorio hay una deficiencia mitocondrial reversible por la falta de saturación de oxígeno de la enzima de la cadena respiratoria (citocromo oxidasa), aunque cuando se vuelve a suministrar el oxígeno el defecto funcional se corrige.

La situación es diferente después de un período prolongado de isquemia; en estas condiciones el defecto funcional se transforma en daño estructural de la mitocondria, el cual consiste en la descomposición del esqueleto de lípidos de las membranas mitocondriales dependiente de la fosfolipasa A2. También hay daño a los complejos respiratorios, es decir, a los componentes proteicos esenciales de las membranas mitocondriales.

Estos daños se deben a la peroxidación lipídica de la membrana y a la oxidación de las proteínas de los complejos respiratorios, ambos causados por especies reactivas de oxígeno (radicales libres). Ellos se van a producir fundamentalmente durante la reperfusión de un episodio isquémico prolongado.<sup>30</sup>

Un mecanismo importante en el daño mitocondrial es ocasionado por el flujo interno de  $Ca^{++}$ , con el consiguiente acumulo mitocondrial, que determina activación sostenida del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (TPM), ocasionando grave disfunción mitocondrial. La mitocondria deja de producir ATP y se convierte en fuertes radicales libres, produciéndose la muerte celular (muerte celular retardada) que ocurre durante la repercusión.<sup>31</sup> Se experimenta con la cicloporina A que puede actuar como inhibidor del poro TPM.<sup>31</sup>

En los eventos isquémicos cerebrales, la muerte neuronal ocurre no sólo en el período de caída del FSC, sino también durante la reperfusión, y atendiendo a los cambios morfológicos encontrados en ellas, se distinguen dos tipos de proceso: necrosis y apoptosis.<sup>32</sup>

La necrosis, también llamada necrosis eosinofílica, se caracteriza por cambios citoplasmáticos más precoces, que son ocasionados por la pérdida de la integridad de la membrana citoplasmática con hinchazón del citoplasma celular. Estos cambios citoplasmáticos preceden la rotura de núcleos picnóticos en múltiples fragmentos con encogimiento celular (cariorrexis) que ocurre en la última etapa de la necrosis.<sup>32</sup>

Aunque la muerte neuronal postisquémica ocurre a través de vías añadidas o combinaciones de necrosis y apoptosis, la necrosis neuronal eosinofílica es observada en la muerte neuronal precoz, sobre todo en las neuronas selectivamente vulnerables del cerebro; mientras que la apoptosis, identificada por primera vez por Flemige en 1885, en los últimos años ha adquirido cada vez más importancia en diferentes variantes de enfermedades humanas, y se

observa como un evento tardío durante un episodio isquémico, muchas veces en relación directa con la reperfusión.

La apoptosis se caracteriza por que los cambios nucleares, consistentes en encogimiento y fragmentación nuclear, preceden a los cambios citoplasmáticos que incluyen dilatación del retículo citoplasmático, encogimiento de la célula y formación de yemas citoplasmáticas que dan lugar a los cuerpos apoptóticos.<sup>33</sup>

Como puede reconocerse, la necrosis en su última etapa puede confundirse con la apoptosis, siendo identificado hoy en día a través de procesos enzimáticos: la desoxinucleotidil transferasa terminal (tdt) y la polimerasa de ADN.<sup>33</sup>

De esta forma, se han expuesto los principales elementos que condensan los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la ECV isquémica, los cuales pueden constituir la puerta de entrada para nuevos protocolos terapéuticos en un futuro promisorio en el tratamiento de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brott T, Bogousslavsky J. Drug therapy: Treatment of acute ischemic. *New Engl J Med.* 2000; 343(10):710-22.
2. Chan P. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke.* 1996; 27:1124-9.
3. Choi D, Lobner D, Dugan L. Glutamate receptor-mediated neuronal death in the ischemic brain. In: Hu (ed), *Ischemic stroke: From basic mechanisms to new drug development.* Basel: Kager; 1998.p.2-3.
4. Clark R, Lee E, Whiter R. Reperfusion following focal stroke hastens inflammation and resolution of ischemic injury. *Brain Res Bull.* 1994; 35:387-92.
5. Dawson D. Nitric oxide and focal cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1994; 6:299-324.
6. Derex L, Nighogssian N, Turjman F. Intravenous TPA in acute ischemic stroke related to internal carotid artery. *Neurology.* 2000; 54(1):2159-61.
7. Dungan L, Sensin S, Canzoniero L. Mitochondrial production of reactive oxygen species in cortical neurons following exposure to N-methyl-D-asparte. *J Neurosci.* 1995; 15:6377-88.

8. Ferrer I. Mecanismo de muerte neuronal en la isquemia cerebral. *Rev Neurol.* 1999; 29(6):515-21.
9. Fisher M, García J. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology.* 1996; 46:884-8.
10. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke.* 1997; 28:866-72.
11. Frenette P, Wagner D. Adhesion molecules. Part I. *N Engl J Med.* 1996; 334:1526-9.
12. García J. The evolution of brain infarcts. A review. *J Neuropathol exp neurol.* 1992; 51:387-93.
13. Ginsberg M. Neuroprotection in brain ischemia-an update. Part I. *Neuroscientist.* 1995; 60:95-103.
14. Goldszmidt A, Wity KT. Recent advances in stroke therapy. *Curr Opin Neurol.* 1998; 11:57-64.
15. Grau M, Bartres D, Junque C. Alteraciones neurofisiológicas en los infartos cerebrales de tipo lacunar. *Rev MAPFRE.* 2004; 15(4):245-52.
16. Hankey GI. Transient ischaemic attacks and stroke. *Med J Aust.* 2000; 172(8):394-400.
17. Kristian T, Siesjö B. Calcium in ischemic cell death. *Stroke.* 1998; 29:705-18.
18. Lewin G, Barde Y. Physiology of neurotrophins. *Annu Dev Neurosci.* 1996; 19:289-317.
19. Lipton S, Rosenberg P. Mechanisms of disease. Excitatory aminoacids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med.* 1994; 330:613-22.
20. Martínez E, Irina P, Gallego J. Situación actual de la neuroprotección en el ictus. *Rev Neurol.* 1999; 29(6):526-36.
21. Miranda J, Cesar J, Gutiérrez J, Bolaños S, Montoya A, Rubio N, *et al.* Enfermedades cerebrovasculares. Santiago de Cuba: Oriente; 2004.
22. Mody I, Mac JF. NMDA receptor-dependent excitotoxicity. The role of intracellular Ca<sup>++</sup> release. *Trends Pharmacol Sci.* 1995; 16:356-9.
23. Mostacero E. Neurotoxicidad, neuroprotección y ventana terapéutica en la isquemia cerebral. *Rev Neurol.* 1999; 29(6):513-4.

24. Muir K, Grosset D. Neuroprotection for acute stroke. Making clinical trials work. *Stroke*. 1999; 30:180-2.
25. Nishikawa T, Kirsch J, Koehler R, Miyabe M, Trystman RJ. Nitric oxide synthase inhibition reduces caudate injury following transient focal ischemia in cast. *Stroke*. 1994; 25:877-85.
26. Onal M, Fisher M. Acute stroke therapy, a clinical overview. *Eur Neurol*. 1997; 38:141-54.
27. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental basis and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb vas Biol*. 1998; 18:503-13.
28. Roberso J, Nowak T. Fronteras en la enfermedad cerebrovascular. Mecanismo, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Futura Publicing Company Inc. 1999:2-10.
29. Rodríguez A, Pileta R, Vargas AR. Factores determinantes del pronóstico en el ictus isquémico en Cuba. *Rev MAPFRE*. 2005; 16(1):16-3.
30. Samdani A, Dawson T, Dawson T. Nitric oxide synthase in model of focal ischemia. *Stroke*. 1997; 28:1283-8.
31. Schimideley J. Free radical in central nervous system ischemia. *Stroke*. 1990; 21:1086-90.
32. Simposio de enfermedades cerebrovasculares. *Revista de Neurología*. 1999; 29(10):957-89.
33. Zinvin J. Neuroprotective therapies in stroke. *Drugs*. 1997; 54:705-13.