



Guerra 11232
25.
80

Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
EN LA ENFERMEDAD AGUDA CEREBROVASCULAR

S. Gómez Llata

Tesis Recepcional

ESPECIALIDAD NEUROCIRUGIA

AUTOR

DRA. LILIA SIORDIA KARAM

DIRECTOR

DR. SERGIO GOMEZ LLATA

1 9 8 2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

CAPITULO	I	INTRODUCCION
CAPITULO	II	OBJETIVO
CAPITULO	III	ESPASMO VASCULAR (ORIGEN)
CAPITULO	IV	METABOLISMO ACIDO ARAQUIDONICO
CAPITULO	V	REACCION DEL MUSCULO LISO VASCULAR CEREBRAL
CAPITULO	VI	INHIBICION SINTESIS PROSTAGLANDINAS
CAPITULO	VII	TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL CON -- INDOMETACINA EN CONEJOS
CAPITULO	VII.	TRATAMIENTO COMPARATIVO DEL INFARTO CEREBRAL CON ACIDO MEFENAMICO - DEXAMETASONA
CAPITULO	IX	PREVENCION Y TRATAMIENTO DEL VASOESPASMO -- CEREBRAL EN LA HSA CON ACIDO MEFENAMICO -- DEXAMETASONA
CAPITULO	X	BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I

I N T R O D U C C I O N

Desde 1890 Roy, Sherrington y Bayliss en 1895 estudiaron el control vasomotor cerebral (13,32). Echlin en 1939 demostró en ga tos isquemia focal producida por vasoespasmo inducido por estimulación mecánica y eléctrica (29,32).

En 1951 Ecker y Rienschneider describieron el vasoespasmo difuso angiográfico después de hemorragia subaracnoidea (HSA) (32); en 1961 Raynor demostró que la serotonina aplicada tópicamente a la corteza cerebral producía espasmo de los vasos piales (3,30,41)

En 1965 Echlin demostró espasmo de las arterias vertebrales y basilar en monos aplicando directamente sangre fresca, concluyendo que la sangre contenía sustancias constrictoras capaces de provocar vasoespasmo (30). En 1966 Lassen contribuyó con sus estudios de flujo sanguíneo cerebral (FSC) a demostrar la disminución de la circulación en las áreas de isquemia secundarias a vasoespasmo (55,74).

Los estudios de la inervación de los vasos cerebrales desde Penfield y Chorobski en 1932 (32,96) de Lazorthes y Hovelacque de la inervación carotídea (32) y en la última década con los estudios de Sato y Susuki que realizaron el mapeo de la inervación de las arterias cerebrales en el humano, demostraron la presencia de fibras simpáticas y parasimpáticas arterias hasta de 20 a 30 milímicras (mm) (95,99,106,107).

En 1970 Frazer demostró en monos que la aplicación de agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos en la basilar producía remisión del vasoespasmo provocado por serotonina (2,32,4,46,51,115)

En 1976 Battista demostró que la enzima Dopamino-B-hidroxilasa (DBH) se requería para la síntesis de Norepinefrina, para conversión de dopamina a NE y demostró que la aplicación de - - -

CAPITULO I

INTRODUCCION

Desde 1890 Roy, Sherrington y Bayliss en 1895 estudiaron el control vasomotor cerebral (13,32). Echlin en 1939 demostró en gatos isquemia focal producida por vasoespasmo inducido por estimulación mecánica y eléctrica (29,32).

En 1951 Ecker y Riemenschneider describieron el vasoespasmo-difuso angiográfico después de hemorragia subaracnoidea (HSA) (32); en 1961 Raynor demostró que la serotonina aplicada tópicamente a la corteza cerebral producía espasmo de los vasos piales (3,30,41)

En 1965 Echlin demostró espasmo de las arterias vertebrales- y basilar en monos aplicando directamente sangre fresca, concluyendo que la sangre contenía sustancias constrictoras capaces de provocar vasoespasmo (30). En 1966 Lassen contribuyó con sus estudios de flujo sanguíneo cerebral (FSC) a demostrar la disminución de la circulación en las áreas de isquemia secundarias a vasoespasmo (55,74).

Los estudios de la inervación de los vasos cerebrales desde Penfield y Chorobski en 1932 (32,96) de Lazorthes y Hovelacque de la inervación carotídea (32) y en la última década con los estudios de Sato y Susuki que realizaron el mapeo de la inervación de las arterias cerebrales en el humano, demostraron la presencia de fibras simpáticas y parasimpáticas arterias hasta de 20 a 30 milímicras (nm) (95,99,106,107).

En 1970 Frazer demostró en monos que la aplicación de agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos en la basilar producía remisión del vasoespasmo provocado por serotonina (2,32,4,46,51,115)

En 1976 Battista demostró que la enzima Dopamino-B-hidroxilasa (DBH) se requería para la síntesis de Norepinefrina, para conversión de dopamina a NE y demostró que la aplicación de - - -

inhibidores de la DBH producía remisión del espasmo vascular en gatos (15). En 1975 Susuki e Iwabuchi publicaron como tratamiento la simpatectomía cervical para vasoespasmo cerebral secundario a ruptura de aneurisma (100,119). Posteriormente Bergström y Van Dörp demostraron que las prostaglandinas eran sintetizadas biológicamente a partir de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) así -- como descubrieron que no podían sintetizarse en el organismo animal "de novo" si no había el aporte suficiente en la dieta (55).-- Ultimamente las prostaglandinas, sustancias derivadas de los -- PUFA tienen un papel muy importante en la producción del vasoespasmo cerebral (11,44,52,55, 56,66,69,72,73,85,97,132,118,142,103 128).

En 1980 Susuki y cols. estudiaron las condiciones de anaerobiosis cerebral en la HSA (73,122), y la disminución del vasoespasmo cerebral con meclofenamato, inhibidor de prostaglandinas en cultivos de arterias (42,43,45,53,63,84,98,90,122,133,135,139, -- 140), pensando que fueran éstas sustancias las responsables del espasmo arterial.

CAPITULO II

O B J E T I V O

La prevención y tratamiento del vasoespasmo cerebral por HSA con o sin isquemia cerebral y del vasoespasmo en la enfermedad -- vascular oclusiva por tromboembolia (44) con sustancias que -- inhiben la liberación de prostaglandinas en las paredes vasculares afectadas y en el tejido isquémico usando antiinflamatorios -- no esteroideos del tipo del ácido mefanámico.

Es quizá el tema de mayor interés y un reto para el neurocirujano la prevención y tratamiento del vasoespasmo cerebral, que constituye el tema de este trabajo.

CAPITULO III

ESPASMO VASCULAR
(ORIGEN)

ORIGEN MULTIPLE

Definición: Es la contracción del músculo liso de las arterias conductivas y nutricias del cerebro. Dentro del origen múltiple para explicar el vasoespasmo las teorías más aceptadas son las siguientes (51,134,138).

1. HIPERSENSIBILIDAD. Se sugiere que después de una HSA ocurre un proceso de denervación funcional en los vasos sanguíneos, produciéndose una hipersensibilidad a las concentraciones normales de aminas tales como las catecolaminas (norepinefrina, epinefrina y 5-hidroxitriptamina) (12,95,103). La serotonina como causa de vasoespasmo y como fuente de producción de las plaquetas tiene un papel muy importante (17,57,83,87,93,102,130).

Las catecolaminas antes mencionadas y las prostaglandinas estimulan el AMP cíclico (cAMP) y producen vasoconstricción (126)

2. La hemoglobina y los compuestos del hierro son sustancias -- espasmogénicas (10,49,57,61) que liberadas al destruirse los eritrocitos 3 ó 4 días después de la HSA provocan el espasmo vascular en las arterias cerebrales, que raramente se presenta antes de dicha fecha.

3. El ciclo del Ca⁺⁺ y el Músculo Liso Arterial. El músculo liso arterial se activa por la Norepinefrina (NE) liberada en las terminaciones nerviosas simpáticas, dicha sustancia activa los receptores alfa-adrenérgicos localizados en la membrana celular y libera al Ca⁺⁺ intracelular a formas libre de Ca⁺⁺ iónico/ disminuyendo la actividad de la Actomiosina-ATPasa, responsable de la contracción muscular, produciendo dilatación o relajación en el vaso (38,79,125,128).

4. Las prostaglandinas y el espasmo vascular cerebral. El papel de las prostaglandinas en el vasoespasmo cerebral se considera el resultado de varios factores, el desbalance entre prostaciclina (que producen relajación de las arterias cerebrales) y de los tromboxanos (que las constriñen) hace que aparezca el espasmo vascular (9,11,27,56,57,66,72,73,97,103,118,127,137, - 134,142).

Anteriormente se estableció que los fenómenos de transmisión transmembrana y de flujo de calcio están involucrados -- (20) en la fisiología del músculo liso. Las prostaglandinas -- son un grupo de substancias que tienen funciones tanto en procesos pre como postsinápticos, éstos lípidos vasoactivos se -- sintetizan en todos los tejidos del organismo.

CAPITULO IV

METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO

El ácido araquidónico es un precursor de prostaglandinas- (27), es liberado de los fosfolípidos de la membrana en la enzima Fosfolipasa A2 (44,56) la que puede ser activada por múltiples factores (agentes químicos, mecánicos, etc) una vez activada el ácido araquidónico es metabolizado rápidamente a productos oxigenados por dos diferentes vías: 1) Vía Lipo-oxigenasa (que forma compuestos inestables, ácidos hidrox-peróxi-araquidónicos); 2) Vía Ciclo-oxigenasa (conocida como vía prostaglandin-sintetasa) cuyos compuestos son formas inestables cíclicas Endoperoxidasas, PGG2, éstas a su vez se convierten en otros endoperoxidos inestables PGH2 que se desdoblan enzimáticamente y no enzimáticamente en prostaglandinas estables, PGE2, PGF2, PG2alfa y PGD2, dichas prostaglandinas endoperoxidos son transformadas por otras enzimas en prostacilina y tromboxane - A2, que se producen principalmente en los microsomas de las plaquetas, Pa PGI2 se produce en los microsomas del músculo liso de la pared arterial (55).

Las prostaglandinas tipo F facilitan los efectos fisiológicos de la NE en el músculo liso, mientras que las de tipo E inhiben a la NE, en el sitio efector de la liberación de NE en el nervio. Sin embargo hay evidencias que ambos tipos de prostaglandinas compiten en el mismo sitio receptor, la actividad de la 9-ceto-Reductasa, convierte la prostaglandina E2 (PGE2) en PGP2 alfa en las paredes de los vasos arteriales (43,60,72). En relación con el espasmo vascular y en el caso de la respuesta postoclusión vascular (59) también se atribuye a la acción de éstas substancias.

Respecto al pasaje del calcio a través de las membranas biológicas la PGEI aumenta la remoción del calcio fuera de las

membranas produciendo dilatación del vaso (20,125).

En condiciones anormales tales como en la HSA con acidosis en el LCR (105,110,122,125) que circula en las cisternas basales es el factor que produce el desbalance prostaciclina--Tromboxane A₂, condición que favorece el vasoespasmó (73) e isquemia cerebral, con agregación plaquetaria y formación de ---trombos blancos que aumentan más la isquemia y el edema cerebral (85,97,103,142).

CAPITULO V

REACCION DEL MUSCULO LISO VASCULAR CEREBRAL

CLASIFICACION SUNDT

I. VASOESPASMO PRIMARIO

a. Etapa temprana o inmediata: aparece en los primeros -- días que siguen a la HSA y se activa por la liberación de serotonina y NE y es reproducible en el laboratorio (21,5,87) y se bloquea con drogas Beta-adrenérgicas (12,15), puede ser -- disparado o potenciado por obstrucción al flujo del LCR por -- coágulos en las cisternas basales o sensibilización del -- músculo liso arterial por simpatectomía química. Se produce -- del 1o. al 5o. día posthemorragia subaracnoidea (12,31,61,99, 118,127,104,122,134,136).

b. Etapa Tardía: Resulta de la reacción inflamatoria (probablemente autoinmune) con fijación de complemento quedando -- activados los receptores en el sitio de la alteración o la -- permeabilidad de la membrana. Se presenta entre el 5o. al 9o. día posthemorragia y es refractario a las drogas B-adrenérgicas (2,31,50,56,83,93,113, 134).

II. VASOESPASMO SECUNDARIO

Es una respuesta a una lesión isquémica por períodos de varias horas, este tipo de espasmo vascular se presenta en 20 días de isquemia (29,68,129) aparentemente por incapacidad del músculo liso arterial para mantener un gradiente normal de -- calcio (Energía de que depende la relajación vascular) (38,- 42,125).

Se presenta en la isquemia por oclusión vascular carotídea extra o intracerebral, en el traumatismo craneoencefálico

del edema severo e isquemia. En algunas circunstancias los dos tipos de espasmo vascular se ven involucrados (119,138).

La relación entre la serotonina (5 HT) y la fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular (17,29,46,87,116,109, - - 130), se han asociado, principalmente la ocurrencia del vasoespasmismo después de HSA (10,21,108,109,118) y cambios cerebrovasculares post-traumáticas (124) y en la enfermedad oclusiva vascular donde el común denominador es la isquemia cerebral con progresión al infarto (19,26,108,123).

Las prostaglandinas son responsables de los síntomas asociados con la enfermedad cerebrovascular, HSA, e isquemia produciendo vasoespasmismo in vivo, in vitro e in situ, se sintetizan en la sangre, cerebro, paredes vasculares y su nivel en el LCR (22,37,52,122) da una idea de la severidad de la enfermedad neurológica.

Los cambios estructurales de la pared arterial en los vasos cerebrales con espasmo a los 7 u 8 días, se observa alteración en su nutrición, e hipoxia, edema e hiperpermeabilidad de la íntima, corrugado de la misma y formación de trombos en la superficie del endotelio. Hacia el 12o. y 14o. día ocurren cambios necróticos en las células del músculo liso por oclusión de la vasa vasorum (10,21,22,35,52,57,105,110,118,120).

A las 24 hrs. de la HSA la sangre en el espacio subaracnoideo produce inflamación en las paredes de los vasos, aumento de su permeabilidad y de la vasa vasorum, especialmente en el lado venular, produciéndose alteración de la homeostasis en la pared vascular y edema en la misma, esto a su vez provoca isquemia de las células del músculo liso, ya en la etapa crónica del vasoespasmismo, los cambios finales son: 1. edema íntima, 2. necrosis, 3. proliferación basal y 4. dilatación postespástica (70,79,56,85,113,122,117,125).

CAPITULO VI

INHIBICION DE LA BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

En 1971 Vane y otros autores descubrieron el modo de acción de sustancias inhibidoras de prostaglandinas como la Aspirina y derivados o congéneros llamados Anti-inflamatorios no esteroideos (45,51,133), dichas drogas son inhibidoras de la Ciclo-oxigenasa (43,44), la enzima más importante de la cascada en los microsomas y es la inhibición de la ciclo-oxigenación del ácido araquidónico (72) la base para la terapéutica con este tipo de sustancias. La aspirina (55), la indometacina (45,98) el sundoxicam (55) y el meclofenamato (54, - 63,84,139,140) inhiben o reducen la formación de endoperoxidos y sus productos finales del metabolismo (55).

La diferencia entre los antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides) (45,47,55,14,69,94,112) y los no esteroideos, (indometacina, meclofenamato) (55,122), es que la inhibición indirecta de la fosfolipasa A2 (41) y su acción (esteroides) puede ser abolida por una infusión exógena de ácido araquidónico (55). Flower reporta que los esteroides inducen la producción de un inhibidor endógeno de la enzima (45), los anti-inflamatorios no esteroideos inhiben directamente la ciclo-oxigenasa del ácido araquidónico evitando la formación de endoperoxidos y sus metabolitos (45,55).

Chapleau demostró que la trombina humana purificada producía constricción de la arteria basilar del perro, concluyendo que la pequeña cantidad de 2.5U. de trombina producía contracción Máxima (CMax) comparable a la producida por serotonina, o PGF2 alfa (138).

Messina en cultivos de arterias en año de Krebs en 23 -- especímenes de arterias basílares humanas añadió sustancias-

espasmogénicas para comparar su poder de contracción vascular (138,82).

CONSTRICION (No.VASOS / No ESPECIMENES)
Messina
(Solución Krebs-Ringer)

	5-HT	NE	PGF2 alfa	PGEI	Ang.II
C.Max	12/23	10/23	21/23	18/23	22/23

Como se observa en la tabla anterior la contracción máxima en mayor número de arterias fué producida por las dos prostaglandinas y la angiotensina, nuestro tema de estudio la inhibición de las prostaglandinas, mismo que hizo pensar al autor del estudio que siendo estas substancias responsables de la constricción vascular, añadiendo al baño de arterias cerebrales en incubación ácido meclofenámico antagonizaría el espasmo vascular (138,90,134,82).

El ácido meclofenámico también revirtió la contracción inducida por serotonina, PGF2 alfa, y ácido araquidónico. El naproxén y la indometacina también inhiben la constricción causada por serotonina más que la aspirina (55), se observó que el ácido meclofenámico enriqueció la acción relajante de la prostaciclina (98) en cultivos de arterias basílicas caninas, en estos experimentos la aspirina no tuvo efecto inhibitorio, concluyendo que no es útil para revertir o inhibir el espasmo cerebral a diferencia del ácido meclofenámico (55,90,134,138).

Experimental y clínicamente se ha observado que después de la HSA existe acidosis del LCR, acidosis láctica y pirúvica que resulta de la glicólisis anaeróbica en los eritrocitos que a su vez producen caída del pH (1,11,93). La relación --

entre la acidosis del LCR y el vasoespasmo cerebral ha sido --
bien estudiada (61,120,122) demostrándose que hay relación di-
recta especialmente con el vasoespasmo prolongado donde ya --
existe necrosis en las paredes vasculares por oclusión de la --
vasa vasorum (35,117), experimentalmente el aumento de la vaso-
contractilidad de las mezclas LCR-sangre incubadas, el ácido --
meclofenámico redujo la constricción (122,138), se concluye --
que si son las prostaglandinas las causantes directamente con-
el vasoespasmo tardío, si se las inhibe se evitará el daño vas-
cular de la pared haciendo que la vasoconstricción sea rever-
sible (122,138).

CAPITULO VII

TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL
ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
(EXPERIMENTAL EN CONEJOS)

AUTORES

DRA. LILIA SIORDIA KARAM
DRA. MARTHA TARASCO
DR. MANUEL FAVILA

TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL
ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
(EXPERIMENTAL)

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 conejos de la raza Nueva Zelanda, el 60% eran machos y el resto hembras con un peso que varió de 1,500- a 3,000 Kg con promedio de 1,800Kg. Se constituyeron 2 grupos, cada uno con 10 ejemplares, el Grupo I fué de control no se le dió medicación y el grupo II se le dió Indometacina.

A todos los animales se les realizó el mismo día bajo -- anestesia general con pentobarbital vía intraperitoneal, abordaje anterolateral del cuello para llegar al tronco de la arteria carótida común del lado derecho, disecando la arteria y lígándola con seda 3-0, sutura de la herida quirúrgica y vigilancia postoperatoria.

A partir del 1er.día PO se consideraron los siguientes parámetros:

- a. Estado de conciencia
- b. Conducta (reacción al medio, cantidad ingerida de alimentos y agua)
- c. Pupilas (tamaño y presencia de reflejo fotomotor)
- d. Estado motor (marcha, déficit motor)

Defunciones: 2 conejos del Grupo I (control) fallecieron en el 1er. día postoperatorio. El resto 18 ejemplares fueron - sacrificados de la siguiente manera: 2 conejos al 4o. día post ligadura, 2 al 6o; 2 al 10o y 3 al 14o día. Al 100% de los animales se les practicó autopsia y extracción del cerebro, fijándolo de inmediato en formol al 10%, posteriormente se cortaron y procesaron cortes en hematoxilina-eosina.

Respecto al tratamiento dado al Grupo II de conejos con -

infarto cerebral por ligadura del tronco de la arteria carótida común, a partir, del 1er día postoperatorio se administró - indometacina vía oral con los alimentos a razón de 2.5mg/kg/d.

SEGUIMIENTO CLINICO

Estado de Conciencia Grupo I: El 80% de los animales presentaron estado alerta o normal y el 20% restante somnolencia, de éstos últimos, 1 se normalizó al 5o día. El Grupo II: el -- 100% de los animales conservaron su estado alerta.

Conducta: Grupo I; el 80% observaron conducta normal, sin cambios, reaccionaban al medio, amenaza, ingerían bien los alimentos y el agua. El 20% restante disminuyó su ingesta oral y presentaban apatía a los estímulos externos.

El grupo II: El 80% normales y el 20 restantes con disminución de la ingesta y apatía al medio externo.

Estado motor: En el Grupo I el 60% de los animales presentaron déficit motor moderado pero capaz de producir alteración en la marcha (contralateral al tronco arterial ligado) el resto de los animales sin déficit. El grupo II: el 80% sin déficit motor y el 20% restante presentó un déficit moderado contralateral que les produjo inestabilidad para la marcha y que fue corregido hasta el 7o día postmedicación (Tabla No 13).

Pupilas y reflejo fotomotor. El 70% de los animales presentaron anisocoria con midriasis ipsilateral al tronco arterial ligado, así como disminución del reflejo fotomotor del -- mismo lado, el 30% restante, midriasis ipsilateral contralateral. En este grupo de animales se observó regresión de la midriasis ipsilateral y normalización del reflejo fotomotor, solamente en el 20% del total. Corrigieron la anisocoria entre - 7o, 14o d.p. 6.25. En el grupo II se observó anisocoria en el 60% del grupo con midriasis ipsilateral al tronco arterial - -

ligado así como disminución del reflejo fotomotor en el resto - no encontró también midriasis contralateral, el 70% de los animales de este grupo corrigieron la anisocoria entre el 4o y 10o días promedio de 4.9 (Tabla No. 14).

TABLA No. 1

	GRUPO I (N 10)	GRUPO II (N 10)	PROBABILIDAD
CONCIENCIA	80% - N 20% - S	100% - N	P < .3 NS
CONDUCTA	80 - N 20 - ↓	80 - N 20 - ↓	P < .9 NS
MOTOR	40 - N 60 - ↓	80 - N 20 - ↓	P < .05 S
MORTALIDAD	20 -	0	P < .3 NS

(N= normal; S= somnolencia, apatía; ↓ = disminuido)

TABLA No. 2

	M. Ips	M. Cont.	Día Corrigió	%	Persistencia
GRUPO I	7 - 70%	3 - 30%	Prom. 6.25	40	60
GRUPO II	6 - 60%	4 - 40%	Prom. 4.29	100	0

$\chi^2 = < .001$ Diferencia en la corrección de la anisocoria entre G I - G II

En el total de 20 casos la anisocoria se corrigió en 14 - de ellos, o sea el 70%, aplicando en análisis estadístico se - encontró (χ^2) $P = < .001$ muy significativo.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

En el Grupo I (control) se encontró en el 100%, aumento - del volumen del hemisferio derecho, con desviación de la línea media y en unos cortes se pudo observar oclusión de la cavidad del ventrículo lateral de ese lado, también se observó en algu - nas zonas hemorragia puntiforme en la substancia blanca subcor - tical.

En el Grupo II (indometacina). En la misma forma se obser - vó en múltiples cortes coronales (edema) aumento del volumen - del hemisferio derecho con desviación de la línea media, otros cortes sin patología macroscópica, en general no hubo presencia de hemorragias.

Estudio Microscópico: En todos los cortes se encontraron - signos de edema con congestión vascular, aumento de los espa - cios de Virchow Robin, infiltración linfocitaria y en otros -- necrobiosis de neuronas en diferentes etapas, espongirosis, so - lamente en un corte se encontró hemorragia difusa. Estos - -- hallazgos microscópicos se encontraron en estructuras supraten - tociales (hipocampo, substancia blanca subcortical, como en -- estructuras del tallo (mesencéfalo) y el cerebelo.

RESULTADOS

La observación clínica demostró que la diferencia entre - los parámetros que sirvieron para el seguimiento de ambos gru - pos de conejos, únicamente hubo diferencia significativa en el estado motor a favor del Grupo II (indometacina) ($P = < .05$) en el resto Edo. de conciencia, ($P = < .3$), Conducta ($P = < .9$), y Mortalidad ($P = < .3$), las diferencias no fueron significativas.

Respecto a la aparición de anisocoria y el día de su ---- corrección que habla directamente de la etapa en que el edema cerebral disminuyó si hubo diferencias tanto clínicamente como en el análisis estadístico, el Grupo I, corrigió la anisocoria promedio el día 6.25 y el Grupo II la corrigió promedio el día 4.9, la $X^2 = < .001$ muy significativo a favor del grupo que -- recibió medicación.

DISCUSION

Se estudiaron 20 conejos, a todos se les produjo isquemia cerebral hemisférica unilateral por ligadura del tronco de la arteria carótida común, clínicamente los animales exhibieron - signos neurológicos que confirmaron que existía edema cerebral severo como lo fué la anisocoria ipsilateral y déficit motor - contralateral, y además el grupo de conejos que presentaron mi driasis contralateral con afección del reflejo fotomotor de -- esa pupila confirmaron los hallazgos experimentales de varios- autores que afirman que la ligadura de un tronco carotídeo no sólo produce edema de un hemisferio cerebral, sino que también hay cambios en el FSC del hemisferio contralateral con el con- siguiente edema, los mismos cambios pueden observarse en el -- tallo cerebral donde también hay alteraciones difusas en el -- FSC.

Estas alteraciones difusas en el FSC con edema cerebral - generalizado que se produce en el infarto cerebral por oclu--- sión carotídea unilateral tiene su base en la aseveración de - existencia de vasoespasmó secundario en las zonas de isquemia- y áreas vecinas, que a su vez producen más isquemia y se perpo tía el edema cerebral y se producen alteraciones neuronales -- irreversibles (17,119,114,129,144). Esta alteración en el FSC, con edema cerebral generalizado incluyendo el tallo cerebral - lo demostró el estudio histopatológico, donde se encontraron - alteraciones tanto en estructuras cerebrales, como del tallo - y cerebelo (17).

CONCLUSIONES

1. Se produjo isquemia cerebral en el 100% de los casos demostrada por la clínica y el estudio histopatológico.
2. La mortalidad no presentó diferencias significativas entre el Grupo I no medicado y el Grupo II medicado ($P = < .3$)
3. Hubo significancia estadística en el estado motor y su recuperación mejor en el G II que en el G I (no medicado) $P = < .05$
4. Respecto a la remisión del edema cerebral manifestado clínicamente por la afeción del III nervio, sí hubo diferencias significativas a favor del grupo medicado (G II) $P = < .001$
5. Se consideró de utilidad la utilización del anti-inflamatorio no esteroideo (indometacina) en el tratamiento de la isquemia y el edema cerebral secundario a ésta.

CAPITULO VIII

TRATAMIENTO COMPARATIVO DEL
INFARTO CEREBRAL

ACIDO MEFENAMICO - DEXAMETASONA

AUTOR

DRA. LILIA SIORDIA KARAM

TRATAMIENTO COMPARATIVO EN PACIENTES
CON INFARTO CEREBRAL

(ACIDO MEFENAMICO Y DEXAMETASONA)

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron dos grupos de 10 sujetos cada uno de ellos, 10 del sexo femenino y 10 del masculino, con edades que variaron entre los 18 y los 88 años con promedio de 60. Todos los pacientes con Dx de Infarto Cerebral Hemisférico, este diagnóstico al ingreso de los pacientes se fundamentó en: 1) Presentación brusca del cuadro neurológico; 2) Alteración en mayor o menor grado de alteración de la conciencia; 3) Hemiplejía y 4) PL con LCR "agua de roca". es decir desde el inicio se descartó que se tratara de hemorragia subaracnoidea incluyendo sólo pacientes con infarto isquémico.

Al ingreso se dividieron los pacientes en Grupo I y Grupo II en función del tratamiento a que se sometieron, la causa -- del infarto cerebral se consideró en el GI: 3 casos de espasmo de la ACI por manejo de la arteria y 7 por oclusión de la misma; en el GII, los 10 casos secundarios a oclusión de la ACI. Otros datos encontrados al ingreso fueron: a) Afasia (70% de los casos); herniación uncal (25%).

Respecto al tratamiento el Grupo I recibió desde el ingreso ácido mefenámico en el 100% a dosis de 500mg. cada 6 hrs. -- vía oral o por sonda nasogástrica, además el 60% recibieron -- glicerina a 1gr/kg peso/día, como depletivo anti edema cerebral y 3 pacientes de este grupo se sometieron a craneotomía -- descompresiva (30%).

El grupo II: recibió Dexametasona en el total de los casos (100%), glicerina primero 5mg cada 6 hrs. y el segundo a -- 1gr/kg peso/día SNG, en 2 pacientes (20%) se sometieron a craneotomía descompresiva.

Durante su internamiento en este Instituto se les realizó punción lumbar en el 100% de los casos, tomografía axial computarizada en el 100% que demostró el infarto cerebral hemisférico en mayor o menor extensión y sólo en el 40% se practicó angiografía carotídea del lado afectado clínicamente demostrando también oclusión carotídea.

Otra patología detectada durante su estancia que se consideró causa determinante o coadyuvante en la aparición del episodio de isquemia fueron:

1. Diabetes mellitus	10 casos
2. Hipertensión arterial	8 casos
3. Cardiopatía reumática	6 casos
4. Cardiopatía isquémica	2 casos
5. Aterosclerosis cerebral	14 casos

Evolución Clínica: En el grupo I la mejoría de los pacientes se observó en 5 casos, esto es el déficit motor mejoró y la afasia se transformó en disfasia únicamente, comprendiendo las órdenes que se les daban así como su lenguaje a ser mejor, respecto al estado de conciencia, también se observó mejoría hasta colocarlos entre alerta y cortos periodos de somnolencia esto alrededor del 8o día de internamiento. Los pacientes que tuvieron edema cerebral unilateral severo y que manifestaron el síndrome de herniación uncal se les practicó craneotomía frontoparietotemporal unilateral manteniendo el tratamiento médico que se había iniciado al ingreso, 5 pacientes empeoraron y fallecieron.

El grupo I, de enfermos que sobrevivieron se dieron de alta con secuela de déficit motor al que presentaron al ingreso y con alteración de lenguaje moderada y estado de conciencia normal.

El grupo II. Solamente 2 enfermos mostraron mejoría y se-

dieron de alta con mejor déficit motor del que presentaron al ingreso y alteración del lenguaje menos severo que al ingreso, los 2 enfermos que sobrevivieron se les practicó craneotomía descompresiva frontoparietotemporal del lado afectado, el resto de los pacientes empeoraron sus condiciones y fallecieron.

TABLA 3

GRUPO I	MEJORIA Y ALTA	5 CASOS
	DEFUNCION	5 "
GRUPO II	MEJORIA Y ALTA	2 CASOS
	DEFUNCION	8 "

TABLA 4

GRUPO I	TOTAL SOBREVIDA	50 %	(5 Casos)
	Hemiparesia		5 "
	Dísfasia		2 "
GRUPO II	TOTAL SOBREVIDA	20 %	(2casos)
	Hemiparesia		2 "
	Dísfasia		2 "

RESULTADOS

De 20 casos estudiados con infarto cerebral hemisférico, divididos en dos grupos de 10 cada uno GI(N 10) y GII (N 10). El primer grupo tratados con ácido mefenámico se recuperaron el 50% y el resto(50%) fallecieron, el GII, tratados con dexta metasona, se recuperaron el 20% y el resto fallecieron (Tabla 5 y 6). Se aplicó para análisis estadístico la Prueba Chi-cuadrada, T-Student.

TABLA 5

	GRUPO I	GRUPO II	TOTAL	% ESPERADO
MEJORIA	5 - 50%	2 - 20%	7	35
NO MEJORIA	5 - 50%	8 - 80%	13	65
	10 -100%	10 -100%	20	100

La $\chi^2 = 25.75$ con ddl: 19 la $P = < .25$ (No significativo)
En cuanto a la mortalidad los resultados son como sigue:

TABLA 6

	GRUPO I	GRUPO II	TOTAL	% ESPERADO
SOBREVIDA	5 - 50%	2 - 20%	7	35
DEFUNCION	5 - 50%	8 - 80%	13	65

La $\chi^2 = 25.75$ con $P = < .25$ (No significativo)

DISCUSION

La observación clínica demostró que el Grupo I de pacientes con infarto cerebral tratados con ácido mefenámico -- (con base en mejorar el FSC al reducir el vasoespasmo secundario a la isquemia que se produjo por la ligadura de la carótida (28,29,53,59,87,113,119,129). La producción de prostaglandinas principalmente la PGF2 alfa por el tejido cerebral isquémico, las paredes vasculares con vasoconstricción (Tromboxane A2) (17,27,72,98) evolucionaron mejor al grado que sólo el 50% -- fallecieron mientras que en grupo II fallecieron el 80% (tratados con dexametasona). La inhibición de la producción de prostaglandinas que perpetúan la vasoconstricción cerebral, aumentando la isquemia y el edema que no permite la recuperación de

los pacientes está a cargo de antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina, en naproxén y en este estudio fué el ácido mefenámico (41,43,51,53,63,66,84,90,122,139). La inhibición de la ciclooxigenasa por el ácido mefenámico, evita que prosiga la cadena de producción de endoperóxidos que son los que van a producir los efectos de vasoconstricción, adhesión de plaquetas, formación de trombos, etc (55,57), prolongando estos efectos (113,93). Ninguno de los pacientes tratados con este medicamento tuvieron reacciones indeseables (102,140).

Respecto al análisis estadístico con resultados no significativos no invalida que la evolución de enfermos del GI -- haya sido mejor que el GII así como la mortalidad menor en GI que GII, ante lo no significativo de los resultados será conveniente posteriormente hacer un estudio con un universo de enfermos con infarto cerebral mayor.

CONCLUSIONES

1. La recuperación de los enfermos con infarto cerebral clínicamente fué mejor en el Grupo (ácido mefenámico) que en el grupo (dexametasona) aunque con resultados de análisis estadístico NS.
2. La mortalidad fué menor en el Grupo (ác. mefenámico) que en el grupo (dexametasona) aunque estadísticamente con resultados NS.
3. Se considera de gran utilidad la utilización del ácido mefenámico en el infarto cerebral especialmente - en aquellos pacientes en que los esteroideos están -- contraindicados.

CAPITULO IX

PREVENCION Y TRATAMIENTO DEL VASOESPASMO CEREBRAL

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

(ACIDO MEFENAMICO - DEXAMETASONA)

AUTOR

DRA. LILIA SIORDIA KARAM

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
(ACIDO MEPENAMICO / DEXAMETASONA)

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) demostrada mediante los siguientes criterios:

1. Aparición súbita del cuadro
2. Cefalea y signos meníngeos presentes
3. PL con LCR hemorrágico
4. Calificación grado deterioro neurológico con la escala de Grados Botterell (22), solamente I y II
5. Con o sin Vasoespasmio cerebral (demostrado por la panangiografía cerebral)

Los criterios de exclusión fueron:

1. No demostrar Hemorragia subaracnoidea mediante LCR - por PL
2. Grados Botterell III, IV y V

Del total de 22 casos, 3 fueron del sexo masculino y 19 del femenino, la edad varió de 14 a 60 años con promedio de 32.

Al ingreso de los pacientes se interrogó al acompañante cuidadosamente sobre el día del Ictus, encontrando que 15 pacientes se hallaban entre el 1o al 5o días posthemorragia, 4 - entre el 6o al 10o y los 3 restantes entre el 11o al 20o.

TABLA 7

1o	5o día	6o	10o	11o	20o
	15 e.	4		3	

En la misma forma al ingreso de los enfermos se los calificó en cuanto a su sintomatología neurológica mediante la -- Escala de Grados Botterell, encontrando 8 casos en Grado I y 14 en Grado II.

El total de pacientes se dividieron para el tratamiento en dos grupos al azar; Grupo A que recibió Acido mefenámico como tratamiento de base 100% (N 11), además de glicerina 40% y dexametasona el 27% (este último medicamento se agregó en los pacientes en quienes se encontró hipertensión intracranial severa a la PL).

El Grupo B; recibió Dexametasona en el 100% como tratamiento de base, además de glicerina en el 100% y Fenobarbital en el 45%.

Ambos grupos recibieron otra medicación para la hipertensión arterial que se encontró en el 36,6% de los casos como antihipertensivos, diuréticos y laxantes.

TABLA 8

GRADO I	8 CASOS
GRADO II	14 "

TABLA 9

ESQUEMA DE TRATAMIENTO		
GRUPO A.	ACIDO MEFENAMICO	100 %
	GLICERINA	50
	DEXAMETASONA	27
GRUPO B.	DEXAMETASONA	100 %
	GLICERINA	100
	FENOBARBITAL	45

Durante la evolución intrahospitalaria de todos los enfermos se les practicó PL (100%), panangiografía cerebral 100% y TAC 80%.

En cuanto a la PL se demostró la hemorragia, con la que se confirmó el Dx clínico de HSA y se tomó en consideración si existía o no hipertensión intracraneal. Respecto a la arteriografía cerebral se demostró en G A: Aneurisma roto en 10 casos y MAV en 1, en el Grupo II aneurisma roto en 10 casos y MAV en 1, además se demostró vasoespasma cerebral generalizado en 63.6 -- (14 casos), hematoma parenquimatoso en 1, infarto en 1, Respecto a la localización del aneurisma causante de la HSA fué la siguiente:

A. Carótida supraclinoidea	7	casos
A. Comunicante Posterior	4	"
A. Cerebral Anterior	4	"
A. Comunicante Anterior	2	"
A. Múltiples	2	"
A. Vertebral - PICA	1	"

Al ingreso de los pacientes se estableció el tratamiento específico según el grupo al que pertenecían y se continuaron realizando valoraciones clínicas a partir del primer examen en que se aplicó la calificación en Grados Botterell y observar -- las modificaciones que sufría éste, hasta que los pacientes calificados con Grado II al ingreso regresaron a Grado I o asintomáticos y los de Grado I a asintomáticos fecha en que se programaron para el tratamiento definitivo es decir la Clipadura del aneurisma.

RESULTADOS

Estos resultados se aplicaron a los métodos de análisis estadísticos de Chi-cuadrada, Prueba de T-Student, SD y Varianza.

Se analizó la Evolución clínica de ambos grupos y al final del tratamiento médico fué como sigue: Grupo A. 7 pacientes llegaron en condiciones clínicas óptimas a la cirugía, 2 se -- egresaron en buenas condiciones sin operarse y 2 fallecieron -- por resangrado.

Grupo B: 5 pacientes llegaron a la cirugía en condicio-- nes óptimas, 1 se egresó sin operarse y 5 fallecieron por resan grado antes de la cirugía.

TABLA 10

PERIODO PREQUIRURGICO		GRUPO A
MEJORIA Y CIRUGIA	7	Casos
MEJORIA NO CIRUGIA	2	"
DEFUNCION	2	"
		GRUPO B
MEJORIA Y CIRUGIA	5	"
MEJORIA NO CIRUGIA	1	"
DEFUNCIONES	5	"

TABLA 11

	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL	% ESPERADO
SOBREVIDA	9 - 81.9 %	6 - 54.5%	15	68.1
MUERTE	2 - 18.1 %	5 - 45.5%	7	31.9
	11 - 100 %	11 - 100%	22	100

La $\chi^2 = 16.2$ con $ddl = 21$ la probabilidad $P = < .9$ (NS) Respecto a los pacientes que fallecieron a causa del resangrado el resultado fué el siguiente:

TABLA 12

	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL	% ESPERADO
RESANGRADO	2-18.2%	5-45.5%	7	36.8
NO RESANGRADO	9-81.8%	6-54.5%	15	63.2
	11- 100%	11- 100%	22	100

La $\chi^2 = 39.9$ con $ddl=21$ con $P = < .01$ significativo a favor del grupo tratado con ácido mefenámico.

En cuanto al tiempo de tratamiento médico y previo a la cirugía se encontró en el Grupo A un promedio de 10.18 días -- con rangos de 3 - 20 y en el Grupo B un promedio de 26.36 con rangos de 8 a 60 días.

La prueba T Studens fué de 3.82 y la $P = < .005$ muy significativo, tiempo acortado en el Grupo ácido mefenámico.

DISCUSION

La observación clínica demostró que el tratamiento con ácido mefenámico en la HSA para disminuir o prevenir el vasoespasm cerebral sí aún no se ha presentado mediante la inhibición de la producción de endoperóxidos, inhibiendo la enzima ciclo-oxigenasa (3,5,8,43,44,45,55,83,93,118,136) es útil ya que después de la HSA ocurren una serie de eventos en el espacio subaracnoideo (24) con acidosis en el LCR (31,122) que trae una serie de alteraciones metabólicas (36,122,105) que terminan con la producción de prostaglandinas en el tejido cerebral isquémico (6,7), en las paredes arteriales dañadas y constreñidas (22,32,52,61,79,97,103,122,120,134,137), además de la hipersensibilidad de las arterias cerebrales a las catecolaminas que circulan normalmente (127). Los pacientes tratados con este medicamento tuvieron un período prequirúrgico menor que el

Grupo B (dexametasona) disminuyendo en esta forma la probabilidad de resangrar que es alrededor del 10o día (49). El análisis estadístico además demostró resultados significativos tanto para el tiempo de tratamiento médico $P = .005$ y en cuanto al Resangrado también fué menor en el Grupo A con $P = .01$ (significativo).

CONCLUSIONES

1. Los pacientes del Grupo A (ácido mofenámico) tuvieron mejor evolución clínica con acortamiento del tiempo de tratamiento médico pudiendo realizarse la cirugía (tratamiento definitivo) alrededor del 10o día.
El Grupo B. Menor número de enfermos llegó a condiciones óptimas para la cirugía, con tiempo quirúrgico de tratamiento médico más prolongado (20 días) al cabo de los cuales se llevó a cabo la cirugía.
2. La mortalidad fué menor en el Grupo A que en el B y -- fué por Resangrado, que obviamente fué menor en el -- primer grupo.
3. No hubo efectos indeseables a la administración del -- ácido mofenámico en ninguno de nuestros enfermos (54, 102, 139, 145).

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

1. Adams, JE. MD., Soewadji, P. MD. Fate of red blood cells-injected into cerebrospinal fluid pathways. Neurology-(Minneapolis) 9: 561 - 564, 1959
2. Alkene, JF. MD., Greenhoot, H. MD. Experimental catcholamine induced chronic cerebral vasoospasm. J. Neurosurg 41: 440 - 445, 1974
3. Allen, GS., Henderson, LM., Chou, SN., French, LA. Cerebral arterial spasm. Part I. In vitro contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. J. Neurosurg. 40: 433 - 441, 1974
4. Allen, GS., Henderson, LM., Chou, SN., French, LA. Cerebral arterial spasm. Part II. In vitro contractile activity of serotonin in human serum and CSF on the canine basilar artery and its blockage by methysergide and phenoxibenzamine. J. Neurosurg. 40: 451 - 458, 1974
5. Allen, GS., Gross, GJ. Cerebral arterial spasm. Part VII. In vitro effects of alpha adrenergic agents pm canine-arteries from six blocking agents on serotonin-induced contractions on the canine basilar artery. Surg.Neurol 6: 63 - 70, 1976
5. Ambache, N., Reynolds, M. Ether soluble lipid in rabbit - brain extracts. Proc. of Phys. Soc. 22 - 23 Sept. 1961 p 63 - 64
7. Ambache, N., Reynolds, M. Further purification of an active lipid acid from rabbit brain. Proc. of Phys. Soc. - 22 - 23, Sept. 1961, p. 63 - 64
8. Arutiunov, AI., Baron, MA., Majorova, NA. The role of mechanical factors in the pathogenesis of short - term - and prolonged spasm of the cerebral arteries. J. Neurosurg. 40: 459 - 472, 1974

9. Asano, M., Hidaka, H. Contractile response of isolated -- rabbit aortic strips to unsaturated fatty acid peroxides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 208: 347 - 353, 1979
10. Asano, T., Tanishima, T., Sasaki, T. Possible participations of free radical reactions initiated by clot lysis in the pathogenesis of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. En: *Cerebral Arterial Spasm*, Ed. R. -- Wilkin. Pub. Williams & Wilkins, 1980. Session II. Cap 27, p 190 - 201
11. Asano, T., Tamura, A., Sano, K. The role of humoral agents released by platelets aggregation in the pathogenesis of transient ischemic attacks. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 18: 59 - 66, 1978
12. Ball, JH., Karminski, NI., Breafus, AE., Hardman, JE., Sutherland, EW. Liddle, GW. Effects of catecholamines -- and adrenergic blocking agents on cyclic nucleotides in human plasma. *J. Clin. Invest.* 51: 2124 - 2129, 1972
13. Bakay, L. Studies on blood-brain-barrier with radioactive phosphorus. *Arch. Neurol. Psychiat.* 73: 2 - 10, 1955
14. Bartko, D., Reulen, HJ., Koch, H., Schürman, K. Effect of dexamethasone on the early edema following occlusion of the middle cerebral artery in cats. En: *Steroids and Brain Edema*. Ed. HJ. Reulen & K. Schürman. Springer-Verlag. New York - Heidelberg-Berlin, 1972, p. --- 127 - 137
15. Battista, AP. Flamm, ES., Goldstein, M., Freedman, LS. -- Effect of dopamine-beta-hydroxylase inhibition on cerebral vasospasm in the cat. *J. Neurosurg.* 44: 168 - 172 1976
16. Bayliss, WM., Hill, L., Gulland, GM. On intracranial -- pressure and the cerebral circulation. *J. Physiol.* -- (London) 18: 334 - 362, 1895

17. Bell, WH., Sundt, T. Jr., Nofzinger, JD. The response of cortical vessels to serotonin in experimental cerebral infarction. *J. Neurosurg.* 26: 203 - 212, 1967
18. Beks, JW., Klatzo, I., Long, DM., Pappius, HM., Ransohoff J. Steroids and Brain Edema. Ed. HJ. Reulen & K. Schmidtman, Pub. Springer-Verlag. New York-Heidelberg-Berlin, 1972
19. Birse, SH. Tom, MI. Incidence of cerebral infarction associated with ruptured of intracranial aneurysms. *Neurology (Minneapolis)* 10: 101 - 106, 1960
20. Bohr, D. Vascular smooth muscle: Dual effect of calcium. *Science*: 139: 597 - 599, 1963
21. Boisvert, D., Bryce, KA., Overton, T.PH.D., Reiffenstein-R. PH. D., Grace, M. PH.D. Cerebrovascular responses - to subarachnoid blood and serotonin in the monkey. *J. Neurosurg.* 50: 441 - 448, 1979
22. Bötterell. Bötterell Neurological Classification. En: Cerebral arterial Spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins, 1980, Cap 20 Part 2: The relationships of vasoactive substances on CSF of subarachnoid hemorrhage-patients to cerebral vasospasm and prognosis. p 146
23. Bruce, DA., Langfitt, TW., Miller, JD., Shita, H., Vapaalahti, M., Stane, A. Regional cerebral blood flow intracranial pressure and brain metabolism. *J. Neurosurg* 38: 131 - 144, 1973
24. Clower, B., Haining, JL., Smith, R. Pathophysiological changes on the cerebral artery after subarachnoid hemorrhage. En. Cerebral arterial Spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins (London) 1980. Cap: 17, p 124-131
25. Corday, E., Rothenberg, SF., Inving, DW. Cerebral Angiospasm. A cause of cerebral stroke. *Am.J.Cardiol.* 11: 66 - 71, 1963

26. Crompton, MR. Cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain*: 87: 263 - 279, 1964
27. Chang, KP. Cerebral arteriolar damage by araquidonic acid and prostaglandi G2. *Science*. 209: 1242 - 1244, 1980
28. Denny-Brown, D. Recurrente cerebrovascular episodes. *Arch Neurol*. 2: 194 - 210, 1960
29. Echlin, FA. Vasospasm and focal cerebral ischemia. *Arch. Neurol. Psychiat.* 47: 77 - 96, 1942
30. Echlin, FA. Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J.Neuro-surg.* 23: 1-11, 1965
31. Echlin, FA. Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J.Neurosurg.* 35: - 646 - 656, 1971
32. Echlin, FA. Some historical remarks. En: cerebral arterial spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins -- (London) 1980. Cap. 1 pp 1 - 6
33. Endo, S., Hori, S., Susuki, J. Vasoconstriction of external carotid arteries after rupture of intracranial aneurysm. En: *Cerebral Aneurysms*. Ed. J. Susuki. Neuron Co. - Tokyo, Japan, 1979, p 413 - 417
34. Fang, HCH. Cerebral arterial innervations in man. *Arch. - Neurol.* (Chicago) 4: 651 - 656, 1961
35. Fein, JM., Flor, WJ., Cohan, SL. Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 41: 49 - 58, 1974
36. Fein, JM., Eatsman. Early metabolic changes associated with subarachnoid hemorrhage. En: *Cerebral arterial spasm*. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins (London)- 1980. Session III. Part B. Cap 38, p 325 - 332
37. Fishman, R. Prostaglandins in CSF. En: *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous System*. Ed. WB. Saunders, 1980 Cap 6 p 243

38. Fitzpatrick, D. Landon, E.
39. Flamm, ES., Yasargil, MG., Ranschoff, J. Alteration of experimental cerebral spasm by adrenergic blockade. *J. Neurosurg.* 37: 294 - 301, 1972
40. Mecllophenamic Acid. Merck Index 9th. Ed. Merck & Co. Inc. N.J USA. 1976
41. Flamm, ES., Kin, JL., Lin, J. Phosphodiesterase inhibitors and cerebral vasospasm. *Arch. Neurol.* 32: 596 - 571, 1975
42. Flamm, ES., Ranschoff, J. Treatment of cerebral vasospasm by control of cyclic adenoside monophosphate. *Surg. Neurol.* 6: 223 - 226, 1976
43. Flower, RJ. Steroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A2/ Adv. Prostaglandin Thromboxane Res 3: 105 - 112, 1973
44. Flower, RJ., Blackwell, GJ. The importance of Phospholipase-A2/ in prostaglandin biosynthesis, *Biochem. Pharmacol.* - 25: 285 - 291, 1976
45. Flower, RJ. Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.* 26: 33 - 67, 1974
46. Forbes, HS. The cerebral circulation I. observations and measurements of pial vessels. *Arch. Neurol. Psychiat.* 19: 751 - 761, 1928
47. Fox, JL., Yasargil, MG. The relief of intracranial vasospasm. An experimental study with methyl-prednisolone and cortisol. *Surg. Neurol.* 3: 214 - 218, 1975
48. Fox, JL. Effects of procainamide and Chloramphenicol in acute vasospasm. *Surg. Neurol.* 8: 419 - 422, 1977
49. Fox, JL. Intracranial vasospasm. A study with Iron compounds *Surg. Neurol.* 11: 364 - 368, 1979

50. Fox, JL. Iron Compounds and cerebral vasospasm. En: Cerebral arterial spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins -- (London), 1980, Session II. Cap 24, p 137 - 180
51. Frazer, RA. Cerebral Vasospasm. After 15 years in the laboratory. En Cerebral arterial spasm. Ed. R. Wilkins, Pub. Williams & Wilkins, (London) 1980. Session II, Cap 40, - Part E. p 287 - 293
52. Groman, C, Smith, C. Metabolic acidosis of the cerebrospinal fluid associated with subarachnoid hemorrhage. Lancet - I 965 - 967, 1967
53. Furlow, TW., Hellenbeck, JM. Indomethacin prevents impaired - perfusion of the dogs brain after global ischemia. Stroke 9: 591 - 594, 1978
54. Grasser, et al. Meclophenamic acid. Structure-activity, studies, .Acta. Pharmacology. Hung. 43: 158, 1973
55. Gryglowski, R., Vano, J. The evolution of ideas in prostaglandin research. Materia Médica Polonia: Fasc 3 (43) 1980
56. Hagen, AA. White, RP., Robertson, JT. Synthesis of prostaglandins and Thromboxane B2 by cerebral arteries. Stroke 10 306 - 309, 1979
57. Handa, H., Osaka, K., Okamoto, S. Breakdown products of erythrocytes as a cause of cerebral spasm. En: Cerebral arterial spasm. Ed. R. Wilkins Pub. Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1980. Cap 21, p 158 - 161
58. Handa, J., Yoneda, S., Koyama, T., Matsuda, M., Handa, H. Experimental cerebral vasospasm in cats. Surgical Neurol. 3: 195 199, 1975
59. Høedt-Rasmussen, Shinjō, Paulson, Lassen. Regional Cerebral blood flow in acute apoplexy. "The luxury perfusion syndrome. Arch. Neurol. 17: 271 - 278, 1967
60. Horton, EW. Actions of prostaglandins E1, E2 y E3 on the central nervous system. Brit. Pharmacol. 22: 189 - 192, 1964

61. Hunt, TM., Du Boulay, GH., Blaso, DM., Forster, MC., Boullin, DJ.-- Relationship between presence of vasoconstrictor activity in cerebrospinal fluid and time after subarachnoid - hemorrhage from rupture of cerebral arterial aneurysms. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 42: 625 - 634, 1979
62. Igai, T., Muramatsu, T., Nagai, H., Terada, H. Mechanism of indomethacin partition between n-octanol and water. Chem.Pharm Bull. 29: (8) 2330 - 2337, 1981
63. Juby, et al. Maclophenamic acid. J.Med.Chem. 11: 111, 1968.
64. Judis, J. Binding of prostaglandins E1 (alprostadil); E2 -- (Dinoprostone); F1 alfa and F2 alfa (Dinoprost) to human serum proteins. J. of Pharmacol. 70: No.8 945 -946, 1981
65. Kapp, J., Mahaley, MS. Jr., Odom, GL. Experimental evaluation of potential spasmolytic drugs. N.Neurosurg. 32: 468-472, = 1970
66. Kapp, JP., Robertson, JT. White RP. Spasmogenic qualities of -- prostaglandins F2 alfa in the cat. J.Neurosurg. 44: 173-175, 1976
67. Kajikawa, H. Mode of the sympathetic innervation of the cerebral vessels demonstrated by the fluorescent histochemical technique in rats and cats. Arch.Jap.Chir. 38: (2)-227 - 235, Marz, 1969
68. Kelly, P., Gorton, R., Rose, J., Grossman, R. Cerebral infarction and ruptured intracranial aneurysms. En cerebral arterial spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins. Baltimore/London, 1980. Session III, Part C. Cap 55 p -- 366 - 371
69. Klatzo, I. Aspectos fisiopatológicos del edema cerebral isquémico. Excerpta Médica, Amsterdam, Oxford, Princeton. Simp. Int. Isquemia Cerebral. Madrid. Junio 6 - 7, 1980, - p 42 - 48

70. Kim, H., Muzukami, M., Kasawe, T., Takamae, T. Time course of vasospasm. Its clinical significance. *Neurol. Med. Chir.* (Tokyo) 19: 95-102, 1979
71. Komatsu, S., Sato, T., Ogawa, A. Correlation between CT findings and subsequent development of cerebral infarction due to vasospasm in subarachnoid hemorrhage cases. *Neurol. Med. Chir.* (Tokyo) 21: 373-377, 1981
72. Kontos, H. Cerebral arteriolar damage by araquidonic acid -- and prostaglandin 2. *Science*. 209: Sept. 12, 1242-1244, 1980
73. La Torre, E., Patrono, C., Fortuna, A., Grossi-Belloni, D. Role of prostaglandin F2 on human cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 41: 293 - 299, 1974
74. Lassen, NA. On the theory of the local method for measurement of blood flow including a discussion of its application to various tissues. *Acta. Ed. Scand.* (Stock) Sup 11 472: 136, 1967
75. Mc. Donald, PT., Rich, NM., Collins, GJ. Ocular pneumopletysmography: Detection of carotid occlusive disease. *Ann. Surg* 189: 44 - 48, 1979
76. Mahaley, MS., Kapp, J. The effect of Isordil and cyclospasmol on vascular spasm induced on the basilar artery in the cat. *Stroke* 1: Sept - Oct. 1970 p. 325 - 329
77. Masanori, I. Experimental vasospasm. *Neurol. Med. Chir.* (Tokyo) 20: 225 - 236, 1980
78. Meyer, JS., Denny-Brown, D. The cerebral collateral circulation. *Neurology* (Minneapolis) 7: No 7. 447 - 458, 1957
79. Meyer, JS., Kanda, T., Shinohara, Y., Fukuchi, Y. Effects of anoxia on cerebrospinal fluid sodium and potassium concentrations. *Neurology* (Minneapolis) 21: 889 - 895, 1971
80. Meyer, JS., Shinohara, Y., Kanda, T. Diaschisis resulting from acute unilateral cerebral infarction. *Arch. Neurol.* (Chicago) 23: 241 - 247, 1970

81. Micic, DV., Stefanocich, V., Mrsulja, B. The effect of pentoxifylline on cytotoxic form of ischemic brain edema, in mongolins gerbils. Pharmacology. 9: 709 - 710, 1981
82. Miller, C. Biochemistry of vascular smooth muscle. Contractile mechanisms of human basilar artery. En: Cerebral arterial spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins. Baltimore/London, 1980. Cap 10, p 68 - 75
83. Mizukami, M., Kasava, T., Tazawa, T. Hypothesis and clinical evidence for the mechanism of chronic cerebral spasm - after subarachnoid hemorrhage. En: Cerebral arterial spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins. Baltimore/London, 1980. Session II. Cap. 14 Part II Morphology, p 97 - 112
84. Mullan, KM., Flower, RI. The interaction of anti-inflammatory drugs with arachidonic acid metabolism. Materia Médica Polona. Fasc. 3, (43), 1980
85. Moncada, S., Vane, JR. Arachidonic acid metabolism and the interactions between platelets and blood-vessels walls. New Engl. J. Med. May 17. p 1142 - 1147, 1979
86. Morimoto, K., Yanahinara, T. Cerebral ischemia in gerbils. - Progression and recuperation. Stroke. 12 No 1, 105-110, 1981
87. Mrsulja, B., Spatz, M. Brain serotonin after experimental vascular occlusion. Neurology (Minneapolis) 26: 785-787, 1976
88. Nakahata, N., Susuki, T. Effects of prostaglandin EI, I2 and Isoproterenol on the tissue cyclic AMP content in longitudinal muscle of rabbit intestine. Prostaglandin 22 No. 2, 159 - 161, 1981
89. Nelson, E., Rennefs, M. Innervation of intracranial arteries. Brain 93: 475 - 490, 1970

90. Norwood, CW. A review of recent advances in vascular smooth muscle pharmacology. En: Cerebral Arterial Spasm. Ed. R Wilkins. Pub. Williams & Wilkins. Baltimore/London 1980 Session I. Vasoconstriction. Cap 8, p 57 - 60
91. Ogata, M., Marshall, B.M., Loughheed, W.M. Observations on the effects on intrathecal papaverine in experimental vasospasm. J. Neurosurg. 38: 20 - 25, 1973
92. Ohta, H., Ito, Z. Cerebral infarction due to vasospasm revealed by computed tomography. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) - 21: 365 - 372, 1981
93. Osaka, K. Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. J. Neurosurg. 47: 403 - 411, 1977
94. Patten, B.M., Fendell, J., Brunn, B., Curtin, W., Barter, S. Double-blind study of the effects of dexametasone on acute stroke. En: Steroids and Brain edema. Ed. H.J. Reulen. - Springer-Verlag. New York-Heidelberg-Berlin, 1972, p. -- 250 - 266
95. Peeries, S.J., Yasargil, M.G. Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. J. Neurosurg. 35: -- 148 - 157, 1971
96. Penfield. Intracerebral vascular nerves. Arch. Neurol & Psychiat. 27: 30 - 40, 1932
97. Pennik, M., White, R., Crockarell, J., Robertson, J. Role of prostaglandin F2 alpha in the genesis of experimental cerebral vasospasm. J. Neurosurg. 37: 398 - 404, 1972
98. Pickard, J., Tamura, A., Stewart, Mc George S., Fitch, W. Prostaglandin Indomethacin and the cerebral circulation. -- Brain Res. 197: 425 - 431, 1980
99. Pool, J.L. Cerebral vasospasm associated with ruptured intracranial aneurysms. Arch. Neurol. 4: 208-210, 1961
100. Poppen, J. Cervical Sympathectomy in the treatment of cerebral vascular disorders. Lahey Clin. Bull. 8(1): 144-148, - 1952

101. Potter, J.M. Redistribution of blood to the brain due to localized cerebral arterial spasm. *Brain* 82: 367-376, 1959
102. Robson, R. Mefenamic acid poisoning and epilepsy. *Brit. Med. J.* 1, Dec. p 1438 II, 1979
103. Rosenblum, W. Effects of prostaglandins on cerebral blood vessels. *Neurology (Minneapolis)* 25: 1169 - 1171, 1975
104. Saito, I., Sano, K. Vasospasm following rupture of cerebral aneurysm. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 19: 103 - 107, 1979
105. Sambrook, M.A., Hutchinson, E.C., Aber, M. Metabolic studies in subarachnoid hemorrhage and strokes. *Brain* 96: 191 - 200, 1973
106. Sato, S. An electron microscopic study on the innervation of the intracranial artery of the rat. *Am. J. Anat.* 118: 871 - 890, 1966
107. Sato, S., Suzuki, J. Anatomical mapping of the cerebral neurovasorum in the human brain. *J. Neurosurg.* Nov 1975
108. Schneec, S.A. On the relationship between ruptured intracranial aneurysm and cerebral infarction. *Neurology (Minneapolis)* 14: 691 - 702, 1964
109. Schneec, S.A., Kricheff, I. Intracranial aneurysm rupture, vasospasm and infarction. *Arch. Neurol. (Chic)* 11: 668 - 680, 1964
110. Shannon, D.C., Shore, N., Kazami, H. Acid-Base balance in hemorrhagic cerebrospinal fluid. *Neurology (Minneapolis)* 22: 585 - 589, 1972
111. Shenkin, H.A., Cabezas, F., Van der Nordt. The effect of bilateral stelloctomy upon the cerebral circulation on man. *J. Clin. Invest.* 30: 90 - 93, 1951
112. Siegel, B.A., Studer, R., Potchen, J. Effect of dexamethasone on triethylin induced brain edema and early edema in ischemia. In: *Steroids and Brain edema*; Ed. H.J. Reulen. Pub. Springer-Verlag, New York-Haidelberg-Berlin, 1972 p 115 - 121

113. Simeon, P.A., Trepper, P.S., Brown, D.J. Cerebral blood flow evaluation of prolonged experimental vasospasm. *J. Neurosurg* 37: 302-311, 1972
114. Skinhøj, E. Bilateral depression of CBF in unilateral cerebral disease. *Acta Neurol. Scand (Suppl)* 14: 161-163, 1965
115. Smiegel, M., Sundt, T. Jr. Comparative effectiveness of alpha-blockade and beta-stimulation in modifying experimental-basilar arterial spasm. *J. Neurosurg.* 41: 300-305, 1974
116. Sokoloff, I. The actions of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.* 11: 1-85, 1959
117. Sameda, K., Morita K./Kawamura, Y., Matsurua, H. Intimal change following subarachnoid hemorrhage resulting in prolonged arterial luminal narrowing. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 19: 83-93, 1979
118. Sonobe, M., Susuki, J. Vasospasmogenic substance produced following subarachnoid hemorrhage and its fate. In: *Cerebral Aneurysms*. Ed. J. Susuki. Neuron. Co. Tokyo, Japan, 1979, p 546-551
119. Sundt, T. Jr., Davatzikos, D.H. Reactions of cerebrovascular smooth muscle to blood and ischemia. Primary versus secondary vasospasm. In: *Cerebral arterial spasm*. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1980. Chap 33, Part C. Pharmacology. p 244-250
120. Susuki, J., Iwabuchi, T., Hori, S. Cervical sympathectomy for cerebral vasospasm after aneurysm rupture. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 15 I, 41-50, 1975
121. Susuki, S., Ishii, M., Ottomo, M., Iwabuchi, T. Change in the subarachnoid space after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog. Scanning electron microscopic. *Acta Neurochir. (Wien)* 39: 1-14, 1977
122. Slater, R., Reichich, M., Goldberg, H. Spasmodic contraction in cerebral infarction. *Stroke* 8: 684-690, 1977

123. Susuki, S., Iwabuchi, T., Ando, A., Sobata, E. Anaerobical change of bloody CSF in subarachnoid hemorrhage. Its relation to cerebral vasospasm. Preprint. (comunicación personal) Hiroasaki University, Japan, 1981
124. Symon, L., Bell, B.A., Kendall, B. The relationship between vasospasm and cerebral ischemia and infarction. En: Cerebral-arterial spasm. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins, - Baltimore/London, 1980. Session III, Cap 56, Part. C. p. --- 372 - 377
125. Symon, L. An-experimental study of traumatic cerebral vascular spasm. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30: 497 - 505, - 1967
126. Takagi, I., Fukuoka, H., Nagai, H., Hotta, K. Basic study on cerebral vasospasm. Ca²⁺ movement during contraction-relaxation of isolated basilar arteries. Neurol. Med. Chir. - (Tokyo) 19: 45 - 52, 1973
127. Tani, E., Maeda, Y. Cyclic nucleotide metabolism in experimental cerebral vasospasm. En: Cerebral Arterial spasm. Ed R. Wilkins Pub. Williams & Wilkins, Baltimore/London, - 1980. Session II. Biochemistry. Cap 28, p 202 - 214
128. Toda, N., Pzaki, T., Ohta, T. Cerebrovascular sensitivity of vasoconstriction agents induced by subarachnoid hemorrhage and vasospasm in dogs. J. Neurosurg. 46: 296-303, 1977
129. Van Breemen, C., Siegel, B., Kalinoski, L. The Ca⁺⁺ cycle of arterial smooth muscle. En: Cerebral Arterial spasm. Ed. R. Wilkins Pub. Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1980 Session I, Cap 9 p 61 - 67
130. Waltz, A., Sundt, T. Jr. The microvasculature and microcirculation of the cerebral cortex after cerebral occlusion. - Brain 90: 681 - 693, 1967
131. Welch, K.M., Hashi, K., Meyer, S.J. Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat 36: 724 - 735, 1973

132. Wellum, G., Zervas, N., Irvine, T. Effect of oxyhemoglobin on the contractility of in vitro arterial smooth muscle. *En: Cerebral arterial spasm*. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins. Baltimore/London 1980 Session II Cap 23
133. White, J.C. Nervous control of the cerebral vascular system. *Clin. Neurosurg.* 9: 67 - 87, 1963
134. White, R., Aisworth, A., Robertson, J. Effect of Non steroid anti-inflammatory drugs on subarachnoid hemorrhage in dogs. *J. Neurosurg.* 51: 164 - 171, 1979
135. White, R. Multiplex origins of vasoconstriction. *En: Cerebral arterial spasm*. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins Baltimore/London 1980, Cap 7 p 50 -56
136. White, R.P. Overview of the pharmacology of vasospasm. *En: Cerebral arterial spasm*. Ed. R. Wilkins. Pub. Williams & Wilkins, Baltimore/London 1980. Session II Part C. Pharmacology. Cap 32. p 229 - 236
137. Wilkins, R.H. Aneurysm rupture during angiography. Does acute vasospasm occur. *Surg. Neurol.* 5: 229 - 303, 1976
138. Wilkins, R.H., Silver, D., Jdom, G.L. The role of circulating substances of intracranial arterial spasm. *Neurology (Minneapolis)* 16: 482 - 490, 1966
139. Wilkins, R.H. Cerebral arterial spasm. (Ed) Pub Williams & Wilkins, Co 1980. Proc. of the sec. Inter. Workshop. Amsterdam, The Netherlands 1979
140. Winder et al. Pharmacology and toxicology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 148: 422, 1965
141. Winder et al. Meclophenamic acid. *Ann. Phys. Med.* 7, 1966
142. Yates, P.O. A change in the pattern of cerebrovascular disease *Lancet* I: 65 - 69 1964

143. Yamamoto, YL., Feindel, W., Wolfe, LS., Kato, H., Hodge, CP. Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins. J. Neurosurg. 37: 385 - 397, 1972
144. Yashon, D., Dunker, PO., Locke, GE., Hunt, WE. In vitro Basilar and common carotid artery reactivity to alpha and beta stimulation. Neurology (Minneapolis) 21: 1085 - 1087, 1971
145. Yates, PO. Estenosis and occlusion of internal carotid -- artery. En: Greenfield's Neuropathology Ed. Blackwood, Corsellis Pub. Year book medical Publisher. 1977. Cap. 3 (Disease of the Central Nervous system) p 89
146. Young, RJ. Mefenamic acid poisoning and epilepsy. Brit. - Med. J Sep. 1979, p 672
147. Zervas, N., Mori, H., Rossoff, C. Experimental inhibition of serotonin by antibiotic prevention of cerebral vasospasm. J. Neurosurg. 41: 59 - 62, 1974