Investigación sobre circulación cerebral: aportación experimental al conocimiento de la fisiopatología y terapéutica del espasmo vascular cerebral

E. Alborch, G. Torregrosa, J.B. Salom, F.J. Miranda y V. Campos

Centro de Investigación. Hospital La Fe. Departamento de Fisiología. Universitat de València. Valencia.

Consideraciones previas

En fisiología existe una estrecha relación entre la actividad funcional, el metabolismo energético y el flujo sanguíneo en el cerebro. Las estructuras cerebrales están más o menos perfundidas en proporción a sus demandas metabólicas, las cuales a su vez están relacionadas con la actividad funcional. Esta adecuación entre flujo, metabolismo y función puede verse alterada en deteminadas condiciones patológicas que perturban la homeostasis energética celular, bien como consecuencia de la disminución en la oferta (isquemia, hipoxia e hipoglucemia), bien como resultado de un incremento en la demanda metabólica debido a una actividad neuronal patológicamente aumentada (lesiones epilépticas)[1].

Las enfermedades cerebrovasculares, bajo cuya denominación se incluyen formas muy diversas de patología, son, tanto por su frecuencia como por su índice de mortalidad, de gran importancia en la práctica médica[2]. Los enfermos cerebrovasculares representan un 50 % de los ingresos de adultos en los hospitales neurológicos[3], y se ha calculado que cada año dos de cada 1.000 habitantes presentan un accidente vascular cerebral[4]. Por otra parte, los estudios epidemiológicos muestran también que en España las enfermedades cerebrovasculares suponen la segunda causa de mortalidad (16,98 % de la mortalidad total), precedida por los tumores malignos (19,60 %) y seguida por las enfermedades isquémicas cardíacas[5]. Además, las enfermedades cerebrovasculares constituyen la causa más frecuente de invalidez permanente en el mundo occidental[6]. La importancia médica y social de estas enfermedades es, pues, demasiado conocida y, en consecuencia, no puede ni debe ser subestimada.

Desde el inicio de nuestra actividad investigadora en la Unidad de Circulación Cerebral del Centro de Investigación del Hospital La Fe de Valencia, hemos centrado fundamentalmente la atención en el estudio de la fisiopatología de la circulación cerebral y en la investigación de los fundamentos farmacológicos de determinadas substancias que pueden ser susceptibles de utilizarse como medidas terapéuticas. Nuestros objetivos consisten en: *a)* el conocimiento de los mecanismos fisiológicos de regulación de la circulación cerebral; *b)* el análisis de la reactividad de los vasos cerebrales en condiciones patológicas y de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la patogenia de determinados procesos vasculares cerebrales, y *c)* el estudio de los efectos y mecanismo de acción de fármacos vasoactivos sobre la circulación cerebral.

En nuestras investigaciones se utilizan dos aproximaciones experimentales: un modelo experimental *in vivo*, desarrollado en la cabra, que permite la medición del flujo sanguíneo cerebral y otros parámetros hemodinámicos y metabólicos en el animal sin anestesiar, y un modelo experimental *in vitro* que consiste en el registro de la tensión isométrica desarrollada por segmentos de arterias cerebrales mantenidos en un baño de órganos.

Las líneas de investigación actualmente en curso en nuestro laboratorio son las siguientes:

1. Espasmo vascular cerebral y fármacos calcioantagonistas: *a)* reactividad de los vasos cerebrales frente a noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandina F2α, KCl y líquido cefalorraquídeo procedente de pacientes con hemorragia subaracnoidea y de cabras a las que se

ha inducido experimentalmente dicha hemorragia, y *b)* estudio del efecto de los fármacos antagonistas del calcio *per se* y sobre la vasoconstricción cerebral inducida por los estímulos espasmogénicos mencionados.

2. Evaluación de la hipótesis purinérgica en la circulación cerebral: identificación de los receptores que median la respuesta vascular cerebral a la adenosina y sus derivados, y su posible participación en la regulación del flujo sanguíneo cerebral.

3. Neuromodulación en los vasos cerebrales: regulación de la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas perivasculares, debido a la acción de substancias liberadas por los tejidos efectores o existentes normalmente en la circulación sanguínea.

El planteamiento de las líneas de investigación desarrolladas por nuestro grupo está condicionado por el hecho de realizar nuestra labor investigadora en un centro incluido en el conjunto de un hospital. La proximidad entre ambos posibilita el establecimiento de relaciones entre la investigación clínica y básica. El contacto del investigador básico con los problemas clínicos va a condicionar el que sus planteamientos científicos no sean exclusivamente básicos sino aplicados, orientados hacia la fisiopatología o hacia la terapéutica. Como exponente de la orientación de la investigación básica hacia los problemas de la medicina clínica, vamos a presentar brevemente el planteamiento realizado y los resultados obtenidos hasta el momento de uno de los proyectos de investigación que estamos actualmente realizando:

Introducción

El espasmo vascular cerebral secundario a una hemorragia subaracnoide (HSA) está considerado como la principal causa de los trastornos neurológicos que se presentan asociados a esta patología, y responsable del incremento de su morbididad y mortalidad[7]. En la actualidad, a juicio de neurólogos y neurocirujanos no se dispone de unos procedimientos terapéuticos suficientemente satisfactorios para suprimir el espasmo y, en consecuencia, prevenir el infarto cerebral. Gran parte de estas dificultades terapéuticas derivan de una falta de conocimiento preciso acerca de los factores etiopatogénicos responsables del vasospasmo[8].

El espasmo vascular cerebral se origina por la interacción de numerosas substancias (5-hidroxitriptamina, catecolaminas, prostaglandinas, hemoglobina e hidróxidos lipídicos), que son liberadas tanto por el hematoma subaracnoide como por los vasos cerebrales[9]. Aunque los posibles estímulos o factores son diversos, el proceso básico común para todos ellos es el mismo, y depende de la disponibilidad de Ca^{2+} en el interior de la fibra muscular de la pared del vaso[10,11]. El incremento de la concentración de Ca^{2+} existente en el citoplasma depende de la entrada de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares[12]. En consecuencia, los fármacos antagonistas del calcio, cuyo mecanismo de acción fundamental se ha descrito como bloqueo de la entrada de Ca^{2+} a través de los canales existentes en la membrana celular[13], podrían producir una inhibición de la respuesta vasoconstrictora a diferentes aminas biógenas, neurotransmisores y otros agentes endógenos, los cuales podrían estar implicados en la patogenia del espasmo vascular cerebral.

El presente trabajo ha sido diseñado con el fin de aportar bases experimentales acerca de la fisiopatología del espasmo vascular cerebral y su terapéutica, con los siguientes objetivos: *a)* estudio del espasmo vascular cerebral inducido farmacológicamente por noradrenalina (NA), 5-hidroxitriptamina (5-HT) y prostaglandina F2α (PGF2α), y por líquido cefalorraquídeo (LCR) humano obtenido después de una HSA (LCR hemorrágico); *b)* estudio del efecto de diferentes fármacos antagonistas del calcio (nicardipina y nimodipina) sobre la tensión de la pared vascular, en ausencia o en presencia de tono activo inducido por PGF2α, y *c)* estudio del posible efecto inhibidor de los mencionados fármacos antagonistas del calcio sobre el espasmo vascular cerebral inducido por NA, 5-HT, PGF2α y LCR hemorrágico.

Material y métodos

Preparación experimental

Los experimentos se realizan en segmentos de arteria cerebral media (ACM) de cabra dispuestos en un baño de órganos para el registro de tensión isométrica[14]. Los animales se sacrifican mediante inyección intravenosa (yugular) de 30 mEq de KCl. A continuación se extrae rápidamente el cerebro y se procede a la disección y aislamiento de ambas ACM, de las cuales se obtienen segmentos cilíndricos de 4 mm de longitud. A través de la luz vascular se introducen dos alambres de acero inoxidable de 125 μm de diámetro: uno de ellos, fijo a la

pared del baño, mantiene al segmento en posición horizontal; el otro, móvil, se conecta a un transductor de tensión. La preparación queda sumergida en una cámara que contiene 3 ml de solución fisiológica de sales con la siguiente composición (en mM): NaCl, 120; KCl, 5,4; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 2,2; $MgCl_2 \cdot 7\ H_2O$, 1,0; $NaHCO_3$, 25; glucosa, 5,6 y EDTA, 0,01. La preparación se burbujea continuamente con una mezcla de oxígeno (95 %) y CO_2 (5 %), la cual confiere al medio un pH de 7,3-7,4. La temperatura en el líquido nutricio se mantiene a 37 °C.

Procedimiento experimental

Mediante el desplazamiento del alambre móvil en sentido vertical, se aplica una tensión basal de 1 g a los segmentos vasculares. Esta tensión se reajusta cuando es necesario hasta que se mantiene constante, lo que sucede a los 60-90 minutos tras el montaje de la preparación. El líquido nutricio se cambia cada 15 minutos aproximadamente.

Las curvas dosis-efecto para NA, 5-HT (10^{-8}—10^{-5}M) y PGF2α (10^{-7}—3×10^{-5} M) se obtienen de forma acumulativa. El posible efecto vasoactivo del LCR humano normal (obtenido de pacientes con afecciones raquimedulares diversas en el momento de practicarles una punción lumbar diagnóstica) o hemorrágico (procedente de pacientes con HSA), se investiga añadiéndolo al baño, bien en una única dosis (0,3 ml), bien acumulativamente en 3 dosis de 0,1 ml cada una. Todas las muestras de LCR proceden de los Servicios de Neurología y Neurocirugía del Hospital La Fe. El volumen total añadido al baño no supera en ningún caso el 10 % de su capacidad, es decir, 0,3 ml. Cuando se investiga el posible efecto relajante de los fármacos antagonistas del calcio, las curvas dosis-efecto (10^{-10}—10^{-4} M) se obtienen induciendo previamente un tono activo que se mantenga constante con una dosis (10^{-5} M) de PGF2α. El posible efecto inhibidor de los fármacos antagonistas del calcio sobre el incremento de la tensión producido por NA, 5-HT, PGF2α y LCR hemorrágico, se estudia incubando los segmentos con estos fármacos durante 15-20 minutos con anterioridad a la obtención de las curvas dosis-efecto de NA, 5-HT y PGF2α, o de la adición de LCR hemorrágico.

En cada segmento se realizan varias curvas dosis-efecto, calculándose para cada una de ellas la ED_{50} y el efecto máximo. A partir de todos los resultados obtenidos se calcula la ED_{50} media con sus intervalos de confianza y el efecto máximo medio ± EEM (error estándar de la media). El análisis estadístico de los resultados se realiza mediante el test de la t de Student; un valor de $p<0,05$ se considera significativo.

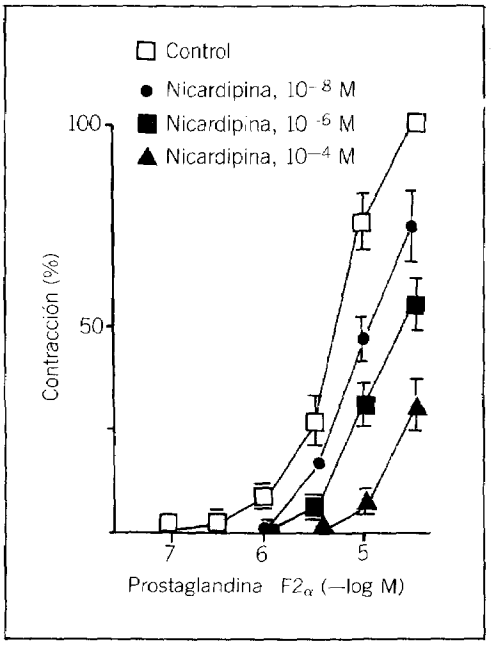

Fig. 1. Curvas dosis-efecto de prostaglandina F2α sobre segmentos de arteria cerebral media, antes y durante la incubación con dosis crecientes de nicardipina. Los valores representan la media ± EEM de los obtenidos en 7 experimentos.

Resultados

La adición al líquido del baño de NA, 5-HT y PGF2α produjo contracción dosis-dependiente de los segmentos de ACM. Los valores de ED_{50} y efecto máximo para estos fármacos fueron, respectivamente, los siguientes: 9,1 (5,7—14,4)$\times10^{-7}$ M y 768 ± 119 mg para NA; 3,1 (1,9—4,9)$\times10^{-7}$ M y 1.928 ± 254 mg para 5-HT, y 5,2 (3,3—8,0)$\times10^{-6}$ M y 2.261 ± 389 mg para PGF2α. La adición de diferentes fármacos antagonistas del calcio (nicardipina y nimodipina) a los segmentos arteriales no tuvo efectos significativos sobre la tensión vascular basal (tensión pasiva). Por el contrario, su adición a segmentos de ACM previamente contraídos (tensión activa) produjo relajación dosis-

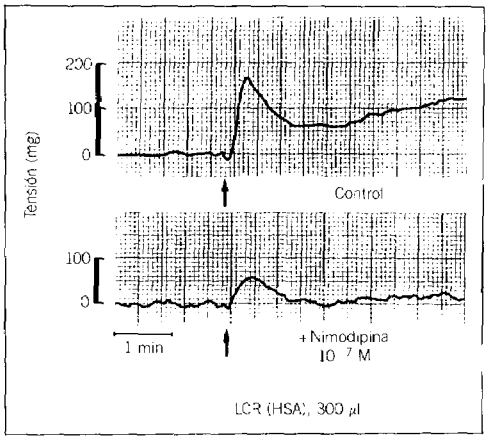

Fig. 2. Registros de la contracción isométrica de un segmento de arteria cerebral media inducida por líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido 8 días después de una hemorragia subaracnoide (HSA), en ausencia (registro superior) y en presencia (registro inferior) de nimodipina (10^{-7} M).

dependiente de los mismos. La preincubación de los segmentos arteriales con nicardipina y nimodipina (10^{-8}—10^{-4} M) produjo inhibición dosis-dependiente de la contracción causada por NA, 5-HT y PGF2α. En la figura 1 se presentan, como ejemplo, los resultados obtenidos con PGF2α y dosis crecientes de nicardipina.

La adición de LCR humano normal al líquido del baño no tuvo efecto sobre la tensión vascular basal. Por el contrario, el LCR hemorrágico produjo contracción de los segmentos de ACM, con dos componentes en el registro de tensión isométrica: un pico inicial transitorio seguido de una meseta de menor magnitud. La preincubación con nimodipina (10^{-7} M) produjo inhibición de ambos componentes de la contracción originada por el LCR hemorrágico (fig. 2).

Comentario

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que el LCR obtenido de pacientes con HSA incrementa la tensión vascular. Por el contrario, el LCR normal no muestra vasoactividad alguna. La pequeña cantidad de LCR hemorrágico añadida al baño, la magnitud y la dosis-dependencia de la respuesta, así como la ausencia de respuesta frente al LCR normal, sugieren que esta actividad contráctil podría ser debida a la presencia de un agente vasoconstrictor en el LCR hemorrágico[15].

Resultados obtenidos en otras investigaciones han puesto de manifiesto que el LCR hemorrágico produce espasmo vascular cerebral en una amplia variedad de especies[15-17]. Sin embargo, el factor responsable de esta actividad contráctil es aún desconocido. Las evidencias experimentales sugieren la implicación de noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, histamina y dopamina en la génesis del espasmo vascular cerebral. Además de estos neurotransmisores, también se ha sugerido que la hemoglobina, algunas prostaglandinas e hidroperóxidos lipídicos son posibles agentes espasmogénicos en el LCR hemorrágico[9]. Ya que muchas de estas substancias tienen diferentes tipos de receptor en el músculo liso cerebrovascular, parece difícil bloquear, con antagonistas selectivos, la acción de todas ellas en una situación patológica. Por otra parte, se ha demostrado que la contracción mantenida que produce el LCR hemorrágico no se modifica por los antagonistas selectivos de noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina, histamina o angiotensina II[9,18]. En nuestros experimentos, la preincubación de los segmentos arteriales con antagonistas del calcio inhibe significativamente la vasoconstricción inducida por LCR hemorrágico, lo cual está de acuerdo con los resultados obtenidos por otros autores[16].

Este efecto de los fármacos antagonistas del calcio es inespecífico, ya que una acción inhibidora semejante se ejerce sobre las contracciones inducidas por otros estímulos tales como noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, etc.[10,19,20], que desarrollan sus efectos a través de receptores específicos.

En conclusión, estos hallazgos experimentales demuestran que los fármacos antagonistas del calcio inhiben la vasoconstricción cerebral inducida por noradrenalina, 5-hidroxitriptamina y prostaglandina F2α, así como la inducida por LCR procedente de pacientes con HSA.

El trabajo que hemos expuesto constituye sólo parte de un amplio y ambicioso proyecto de investigación actualmente en curso, cuya finalidad es aportar bases experimentales al conocimiento del espasmo vascular cerebral. En consecuencia, todo avance en el conocimiento de los mecanismos básicos de la fisiopatología del espasmo vascular cerebral, puede suponer la adopción de nuevas actitudes terapéuticas que permitan un tratamiento más eficaz y, por lo tanto, una disminución de la morbididad y mortalidad de este proceso patológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. SIESJÖ BK. Cell damage in the brain: A speculative synthesis. J Cereb Blood Flow Metab 1981; 1: 155-185.
2. PERES SERRA J. Enfermedades vasculares del cerebro. Barcelona, Sandoz, 1981.
3. FISHER CM, MOHR JP, ADAMS RD. Enfermedades cardiovasculares. En: Harrison, ed. Medicina Interna. México, Prensa Médica Mexicana, 1973; 1.928-1.969.
4. KURTZKE JF. The distribution of cerebrovascular diseases. En: Gillingham, Mawdsley, Williams, eds. Stroke. Londres, Churchill Livingstone 1976; 5-20.
5. ALMENAR F. Estudios de mortalidad de la Comunidad Autónoma Valenciana. Valencia, Publicaciones de la Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Salud, 1985.
6. ARBIN M, BRITTON M, FAIRE U et al. A stroke unit in medical Department Organization and the first 100 patients. Acta Med Scand 1979; 205: 231-235.
7. KISTLER JF, LEES RS, CANDIA G et al. Intravenous nitroglycerin in experimental cerebral vasospasm. A preliminary report. Stroke 1979; 10: 26-29.
8. ENDO S, SUZUKI J. Experimental cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Development and degree of vasospasm. Stroke 1977; 8: 702-707.
9. SASAKI T, ASANO T, TAKAKURA K, SANO K, KASELL NF. Nature of the vasoactive substance in CSF from patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1984; 60: 1.186-1.191.
10. TOWART R. The selective inhibition of serotonin-induced contractions of rabbit cerebral vascular smooth muscle by calcium-antagonistic dihydropyridines. An investigation of the mechanism of action of nimodipine. Circ Res 1981; 48: 650-657.
11. TOWART R. The pathophysiolohy of cerebral vasospasm, and pharmacological approaches to its management. Acta Neurochir 1982; 63; 253-258.
12. BOLTON TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. Physiol Rev 1979; 59: 606-718.
13. FLECKENSTEIN A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1977; 17; 149-166.
14. NIELSEN KC, OWMAN C. Contractile response and amine receptor mechanisms in isolated middle cerebral artery of the cat. Brain Res 1971; 27; 33-42.
15. ALLEN Gs, GROSS CJ, FRENCH LA, CHOJ SN. Cerebral arterial spasm. Part 5: In vitro contractile activity of vasoactive agents including human CSF on human basilar and anterior cerebral arteries. J. Neurosurg 1976; 44: 594-600.
16. BRANDT L, LJUNGGREN B, ANDERSSON KE et al. The effecs of cerebrospinal fluid from patients with subarachnoid hemorrhage on cat pial arterioles in situ. J Neurosurg 1981; 54: 351-356.
17. KAYE AH, TAGARI PC, TEDDY PJ, ADAMS CBT, BLASO WP, BOULLIN DJ. CSF smooth-muscle constrictor activity associated with cerebral vasospasm and mortality in SAH patients. J Neurosurg 1984; 60; 927-934.
18. BOULLIN DJ, BRANDT L, LJUNGGREN B, TAGARI P. Vasoconstrictor activity in cerebrospinal fluid from patients subjected to early surgery for ruptured intracranial anaurysm. J Neurosurg 1981; 55: 237-245.
19. ALLEN GS, BANGHART SB. Cerebral arterial spasm. Part 9: In vitro effects of Nifedipine on Serotonin—, Phenylephrine— and Potassium-induced contractions of canine basilar and femoral arteries. Neurosurgery 1979; 4; 37-42.
20. EDVINSSON L, BRANDT L, ANDERSSON KE, BENGTSSON B. Effect of a calcium antagonist on experimental constriction of human brain vessels. Surg Neurol 1979; 11: 327-330.

DISCUSIÓN

A. ORDINAS: Existe alguna razón especial por la que se escogió la prostaglandina F2α para los experimentos *in vitro?* ¿Acaso se sospecha que ésta aparece en LCR después de la hemorragia?

E. ALBORCH: La razón de su elección obedece a un doble motivo. En primer lugar existe la sospecha de que la prostaglandina implicada en la génesis del vasospasmo podría ser la F2α, y en segundo lugar porque en nuestro modelo, al igual que en otros modelos experimentales, parece que esta prostaglandina es la que ejerce mayor actividad vascular y, por consiguiente, resulta adecuada para producir un aumento de tensión y poder obtener posteriormente las curvas de relajación.

A. ORDINAS: ¿Cuál sería la procedencia de mediadores, tales como la serotonina o la noradrenalina, o la propia prostaglandina, F2α que se supone podrían ser los causantes del vasospasmo?

E. ALBORCH: Se ha sugerido que podrían tener un doble origen: por una parte el propio hematoma, y por otra el vaso lesionado.

J. BIGORRA: Quisiera preguntar al Dr. Alborch si han estudiado el efecto de los bloqueadores alfaadrenérgicos en esta situación. Me gustaría también que comentara si disponen de datos en modelos *in vivo* de animal entero, puesto que el estudio del vasospasmo cerebral es relativamente difícil de llevar a cabo en el animal entero.

E. ALBORCH: Con respecto a la primera pregunta he de manifestarle que en nuestro laboratorio se han realizado estudios sobre el efecto de diferentes substancias vasoactivas como la serotonina, la noradrenalina, etc., así como la existencia de receptores específicos para estos agentes utilizando antagonistas específicos. La dificultad en relación con la terapéutica del vasospasmo estriba en que se desconoce cuál es exactamente el factor o factores responsables del vasospasmo, por lo que intentar bloquear de manera específica todas las posibles substancias implicadas sería complejo. Lo que nosotros pretendemos con la utilización de los fármacos antagonistas del calcio es buscar un efecto inespecífico capaz de actuar sobre cualquier estímulo contráctil de la pared vascular. El razonamiento sería el siguiente: aunque no se conoce con exactitud la etiología del vasospasmo, que probablemente sea multifactorial, se puede orientar su terapéutica teniendo en cuenta que el mecanismo final para todos los mecanismos de activación consiste en el incremento de la concentración de calcio intracelular y, en consecuencia, su disminución por bloqueo de la entrada de calcio a través de los canales existentes en la membrana celular realizado por los fármacos antagonistas del calcio puede resultar beneficiosa.

En cuanto a la segunda cuestión, he de manifestarle que efectivamente hemos realizado experimentos *in vivo*. Concretamente en relación con los fármacos antagonistas del calcio hemos estudiado el efecto *in vivo* en la cabra sin anestesiar, animal en el que en condiciones fisiológicas los fármacos antagonistas del calcio inyectados por vía intraarterial, muestran el siguiente efecto: dilatan los vasos y producen un incremento del flujo sanguíneo cerebral por disminución de la resistencia vascular cerebral, efecto que no se acompaña de reducción de la presión arterial sistémica. Además, inhiben la vasoconstricción cerebral producida por la administración intraarterial de noradrenalina y serotonina. La magnitud de ambos efectos, vasodilatacor e inhibidor de la vasoconstricción, es diferente según el fármaco que se utilice en el experimento.

J. COSÍN: Siguiendo la línea de razonamiento expuesta por el Dr. Ordinas, me gustaría preguntar si se han realizado experimentos con LCR humano añadiéndoles hematíes en una proporción similar a la que pueda haber en el procedente de pacientes con hemorragia subaracnoide. Lo mismo sería aplicable a las plaquetas, ya que probablemente la plaqueta sea un depósito muy importante de estos agentes vasoactivos. Además parece ser que recibe la orden de ponerse en movimiento para evitar que la hemorragia se extienda. Por lo menos en la circulación coronaria la plaqueta está adquiriendo una gran importancia en la fisiopatología del espasmo. ¿Se ha ensayado LCR con plaquetas activadas?

E. ALBORCH: No. Hasta ahora hemos utilizado LCR humano, tal como se obtiene del enfermo mediante punción lumbar diagnóstica, añadiéndolo al líquido del baño. En relación con su efecto, se ha especulado que el poder vasospástico del LCR podría ser utilizado como un criterio de evaluación clínica de evolución del vasospasmo. En este sentido, algunos autores afirman que cuanto mayor es el vasospasmo inducido por el LCR, peor será la evolución del paciente. No obstante, esta posible relación se encuentra todavía en fase de investigación.

J.E. FELIU: Me ha gustado mucho la presentación del Dr. Alborch y en concreto el estudio de los efectos que el LCR de pacientes con hemorragia subaracnoide tiene sobre este modelo experimental de arteria aislada. ¿Tiene usted idea, o tiene previsto estudiar qué fracción de qué peso molecular, qué producto contenido en este LCR podría ser responsable del efecto vasoconstrictor o espástico que usted detecta? En este sentido quizá técnicas de cromatografía, HPLC y análisis fraccionado del LCR podrían ser útiles para identificar la o las substancias que generan este cuadro que usted pone de manifiesto.

E. ALBORCH: Hasta ahora los estudios que hemos realizado han estado orientados a la identificación de estas substancias por procedimientos farmacológicos, aunque no descartamos establecer colaboraciones con otros grupos de trabajo de nuestro Centro de Investigación, que nos pudieran ayudar a investigar estas cuestiones con procedimientos experimentales diferentes a los que hemos utilizado hasta ahora.

J.M. LÓPEZ VEGA: Quisiera preguntar si en los estudios en animal completo se ha visto alguna diferencia en cuanto a la capacidad relajante de los antagonistas del calcio utilizados por vía intravenosa o mediante instilación local, de cara a su posible utilización clínica en pacientes con hemorragia subaracnoide.

E. ALBORCH: Existe una importante diferencia entre las dos formas de administración. La administración de fármacos antagonistas del

calcio por vía intraarterial, generalmente intracarotídea, produce incremento del flujo sanguíneo cerebral sin efectos concomitantes sobre parámetros sistémicos, tales como presión arterial, frecuencia cardíaca, etc. Ahora bien, cuando se utiliza la vía intravenosa pueden enmascararse los efectos sobre los vasos cerebrales, puesto que coinciden con unos efectos sistémicos, fundamentalmente una disminución de la presión arterial. Este efecto sobre presión arterial es menor con unos fármacos antagonistas del calcio que con otros, probablemente debido a su mayor o menor selectividad sobre el lecho vascular cerebral.

J.M. LÓPEZ VEGA: Otro aspecto sería si la relajación inducida por antagonistas del calcio se consigue con una sola dosis y el efecto se prolonga en el tiempo, o bien es necesario repetir la administración de los fármacos para prolongar el efecto relajante en el animal, o en el caso de que esté estudiado, en el hombre.

E. ALBORCH: Los fármacos antagonistas del calcio tienen un efecto de duración limitada y, por lo tanto, para conseguir un efecto duradero es necesaria su administración continuada o pautada.

J. BIGORRA: Con respecto a la utilización clínica, quisiera comentar que se han publicado varios ensayos clínicos sobre los efectos de los antagonistas del calcio, fundamentalmente nimodipina, en la prevención y tratamiento del vasospasmo tras hemorragia subaracnoide, algunos de ellos aleatorios doble ciego y controlados con placebo. Es decir, la investigación clínica confirma los resultados que ha presentado el Dr. Alborch, aunque no se sepa exactamente cómo actúan estos fármacos, que como se ha señalado tienen como característica la inespecificidad del efecto.

E. ALBORCH: Probablemente esta inespecificidad puede ser una de sus ventajas, no uno de sus inconvenientes, dado el carácter multifactorial que se cree tiene la etiología del vasospasmo tras hemorragia subaracnoide.

D. ANDREU: Quisiera preguntar al Dr. Alborch si en su opinión los hallazgos que acaba de presentar se podrían extrapolar a otras arterias cerebrales y en concreto a la arteria central de la retina.

E. ALBORCH: Es difícil establecer esta extrapolación por dos razones. En nuestro laboratorio hemos observado que en segmentos de arterias cerebrales diferentes a la cerebral media la respuesta no es igual, pero no solamente en el caso de los antagonistas del calcio, sino con la mayoría de los fármacos utilizados. La respuesta tanto a la estimulación con KCl, la noradrenalina, la serotonina, etc. varía mucho en función de la arteria cerebral elegida y dentro de un mismo vaso, por ejemplo la cerebral media, varía considerablemente según el segmento sea proximal o distal. Esta diferencia está probablemente fundamentada en diferencias morfológicas tales como densidad de inervación, tamaño de los vasos, etc. Por otra parte, en otra serie de experimentos que hemos realizado con arterias umbilicales humanas hemos observado que la magnitud de la respuesta a distintos fármacos antagonistas del calcio, así como a otros fármacos vasoactivos es diferente con respecto al efecto obtenido utilizando arterias cerebrales. Por todo ello considero que es difícil, arriesgado, extrapolar estos resultados a otros lechos vasculares.