

ACV e hipertensión arterial: papel de los antagonistas del calcio

Eduardo Vallejo

Para entender el papel de los antagonistas del calcio en la isquemia cerebral, es preciso repasar las bases generales de los cambios metabólicos que producen en la célula nerviosa.

En primer lugar es un hecho que el control de la hipertensión arterial ha disminuido la frecuencia de la hemorragia cerebral y de los infartos lacunares, no así la incidencia de los infartos corticales, ya que estos están relacionados con ateromatosis de vasos extracraneos

y con enfermedad cardíaca en general: infarto agudo del miocardio, arritmias, lesiones valvulares, etc.

La disminución de los ACV en pacientes con un buen control de la hipertensión arterial oscila entre el 33% y el 50% en los distintos grupos estudiados.

La isquemia de cualquier tejido pero muy especialmente la isquemia cerebral se produce cuando la disminución de perfusión del tejido sobrepasa la habilidad tisular para aumentar la extracción de oxígeno de la sangre.

La isquemia se acompaña por lo tanto de un deficiente aporte de oxígeno, una inadecuada eliminación

Dr. Eduardo Vallejo M.: Departamento de Medicina Interna, Sección de Neurología, Fundación Santa Fe de Bogotá.

de CO_2 , un aumento en la producción intracelular de ácido láctico, una disminución en las reservas de energía (fosfocreatinina y ATP), una disminución en la producción de ATP y una alteración en la barrera hemato-encefálica a medida que la célula cambia su metabolismo de aerobio a anaerobio.

Durante una isquemia completa, la hipoglicemia se asocia con reducción de lactato y la hiperglicemia aumenta esos niveles, produciendo aceleración del proceso de peroxidación que a través de varios cambios metabólicos, en los cuales intervienen activamente los iones libres de calcio y los radicales libres de O_2 y OH , termina lesionando irreparablemente la célula. Por esto hoy en día se insiste en no utilizar ni glucosa ni lactato en los pacientes con isquemia cerebral.

En la isquemia incompleta la lactoacidosis depende de dos factores: de la concentración de glucosa en el plasma y de la cantidad de glucosa suministrada por el flujo residual con la rápida reducción del PH.

Los efectos secundarios de la isquemia son aquellos que ocurren después de que la circulación se ha restablecido. Se produce edema de espasmo, extravasación, acidosis, hipermetabolismo, edema intracelular, sobrecarga de Ca^{++} y liberación de radicales libres O_2 y OH .

El eje del daño tisular en la isquemia es la pérdida de ATP. En ausencia de ATP los gradientes iónicos se dispersan y los mecanismos metabólicos celulares se alteran (Figura 1).

Una fuente importante de radicales libres de oxígeno en la isquemia cerebral es la oxidación de ácido araquidónico libre por la sintetasa prostaglandínica. Es im-

portante la formación de 5-lipooxigenasa, con producción de leucotrienos que son fuente de superóxido. La peroxidación de esos ácidos grasos por radicales libres de oxígeno, parece ser la responsable, en buena parte, de la destrucción neuronal en la isquemia. Además, otro blanco de las reacciones de los radicales libres de oxígeno es la microcirculación cerebral, lo que representa una progresión en cascada de la hipoperfusión tisular (Figura 2).

El SNC tiene una alta concentración de ácidos grasos no saturados, los cuales son un blanco favorito para las reacciones de los radicales libres. Como la entrada de iones libres de calcio a la célula provoca la desintegración de proteínas y lípidos, compromete seriamente la función de la membrana y provoca catabolismo y muerte celular. En el trauma raquí-medular se ha demostrado que el uso de metilprednisolona inhibe la peroxidación lipídica, por lo tanto se retarda o impide la isquemia por hipoperfusión. Lo mismo parece suceder con los calcio-antagonistas e inhibidores de la ciclo-oxigenasa ya que el calcio aumenta enormemente la peroxidación lipídica a nivel del sistema nervioso central.

Las sustancias que, experimentalmente, han demostrado que pueden evitar los cambios inducidos por la isquemia a nivel celular son de muy diversa índole. Con base en los mecanismos fisiopatológicos analizados en los párrafos precedentes es comprensible la enorme atención prestada a los antagonistas del calcio (isradipina, nimodipina y flunarizina especialmente), a los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina), e inhibidores de la peroxidación lipídica como la metil-

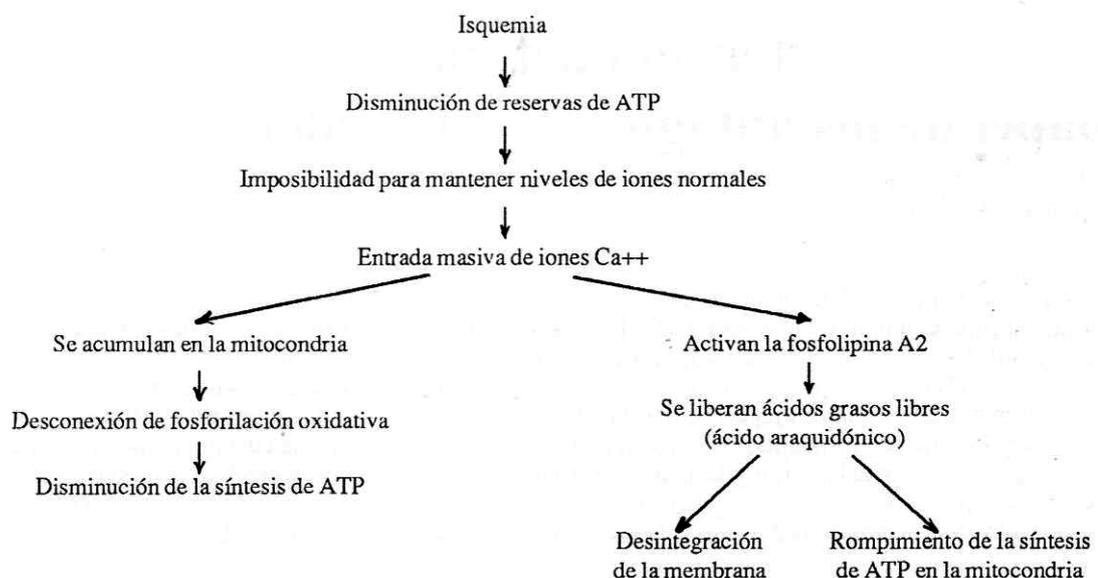


Figura 1. Papel del calcio en la isquemia.

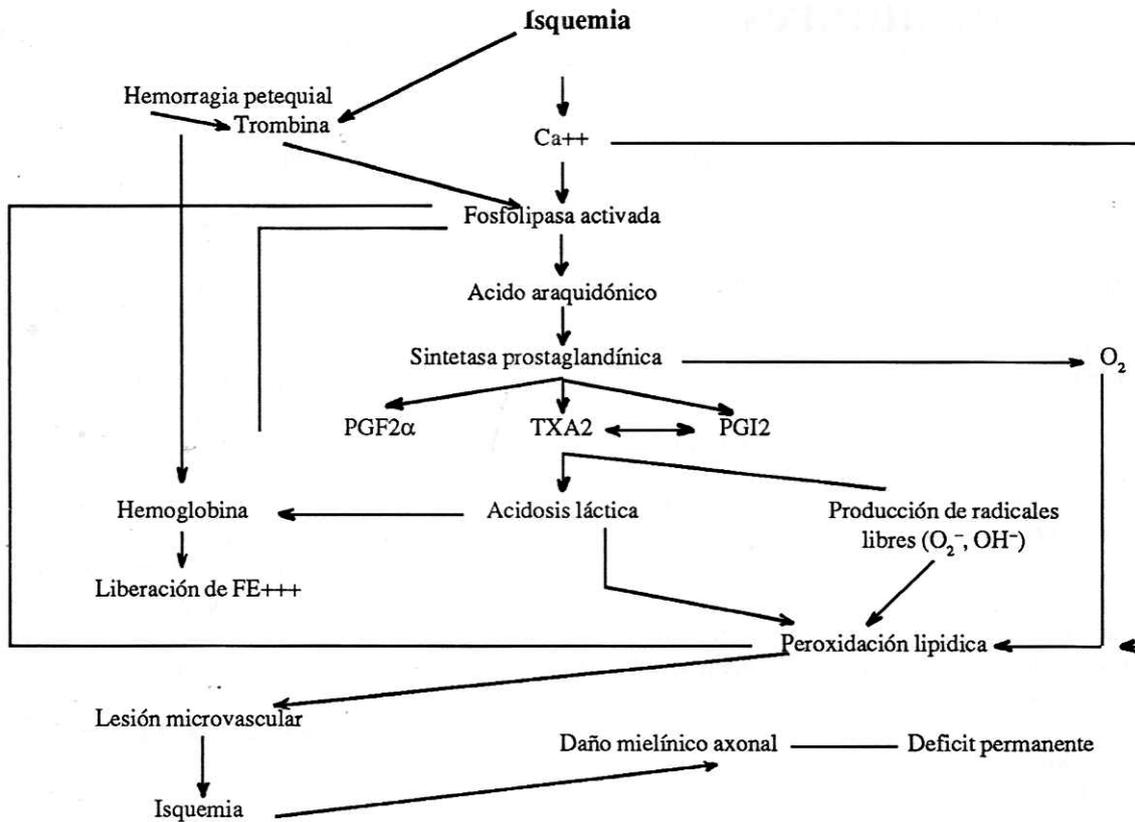


Figura 2. Papel de la cascada del ácido araquidónico en la lesión celular isquémica del sistema nervioso central.

prednisolona y a removedores de radicales libres de oxígeno (O₂⁻, OH⁻) como la vitamina E.

De todos estos medicamentos, utilizados casi siempre en modelos experimentales, los calcioantagonistas son los que más expectativas han despertado, a tal punto que ya se han empezado a introducir en protocolos de investigación clínica. Hasta el momento son varios los mecanismos propuestos como responsables del efecto protector de los calcioantagonistas en la isquemia cerebral y la disminución subsecuente del grado de lesión celular. Dichos mecanismos tienen que ver con cambios inducidos por los calcioantagonistas a nivel de la circulación cerebral: incremento del flujo sanguíneo a la zona isquémica y prevención del vasoespasmo; y a nivel del metabolismo celular: prevención de la proteólisis y de la formación de ácidos grasos libres y de

radicales libres, además de su efecto antioxidante como consecuencia de los efectos anteriores.

En el futuro próximo los resultados de diferentes estudios de cohorte, actualmente en desarrollo, sobre el efecto de los calcioantagonistas en la prevención o disminución de la lesión isquémica cerebral permitirán establecer el verdadero valor terapéutico de la inhibición de los canales del calcio en la patología cerebrovascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Milde L. Pathophysiology of Ischemic Brain Injury. *Crit Care Clin* 1989; Vol 4,5.
2. Hall DE. Free Radicals and CNS Injury. *Crit Care Clin* 1989; Vol 4,5.
3. Siesjo K. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988; 16(10).