

Tratamiento Farmacológico del Ictus Isquémico: De la investigación, a la práctica clínica

Andrea Marco Pérez, Grado de Ciencias Biomédicas. Facultad de Biociencias, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España.

1. METODOLOGÍA

- ✓ Búsqueda de literatura a través del portal PubMed. Los parámetros clave fueron: ACUTE STROKE, CEREBRAL ISCHAEMIA, THERAPY, REPERFUSION, NEUROPROTECTION, STAIR, GUIDELINES, ANIMAL EXPERIMENTS, RECANALIZATION.
- ✓ Consulta de páginas web de instituciones de referencia como la Food and Drug Administration, National Institute of Neurological Disorders and Stroke y la Organización Mundial de la Salud.

2. INTRODUCCIÓN

- El ictus representa la segunda causa de muerte en adultos y primera de discapacidad permanente
- Aumento de la prevalencia debido al envejecimiento poblacional
- Las Unidades de Ictus suponen una importante reducción de secuelas y mortalidad. ¡El ictus es una urgencia médica!

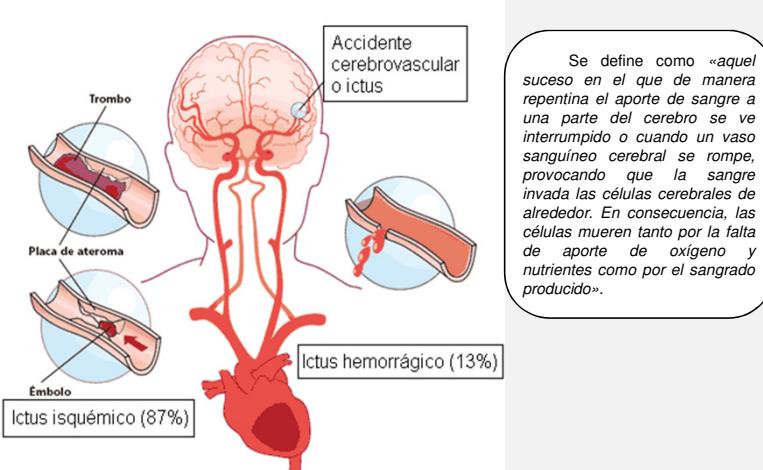


Figura 1. Clasificación del ictus según el proceso patológico. Centro de Tratamiento de la Lesión Cerebral (<http://www.centrolescer.org/>)

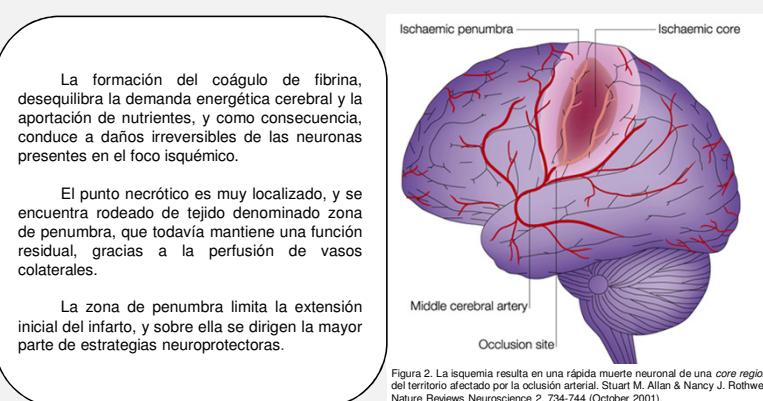
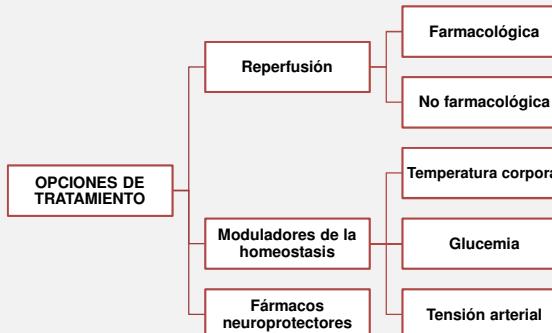


Figura 2. La isquemia resulta en una rápida muerte neuronal de una core region del territorio afectado por laclusión arterial. Stuart M. Allan & Nancy J. Rothwell. Nature Reviews Neuroscience 2, 734-744 (October 2001).

3. OPCIONES DE TRATAMIENTO



REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA

- Es la terapia más efectiva
- Uso de fármacos trombolíticos para la disolución total o parcial del trombo
- En 1996 la FDA aprueba el uso del rtPA o Alteplase intravenoso. ¡Único tratamiento aceptado! Sólo un 5% de los pacientes lo reciben debido a:
 - Elevado riesgo de hemorragia intracranal
 - Ventana terapéutica máxima de 3 horas
 - Diseño de nuevas moléculas trombolíticas que no muestran mejores beneficios

FÁRMACOS NEUROPROTECTORES

- Antagonistas de los receptores de NMDA del glutamato
- Antagonistas de los canales de calcio voltaje-dependientes
- Inhibidores de la liberación de glutamato
- Antiinflamatorios
- Antioxidantes
- Hiperpolarizantes de las membranas neuronales
- Protección de la integridad de las membranas celulares

4. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN



La disparidad de resultados dio lugar a las conferencias STAIR: recomendaciones consensuadas

STAIR Consensus Conferences

Stroke Treatment Academic Industry Roundtable

- NXY-059 o Cerovive como ejemplo de fármaco que finalmente resultó no reportar ningún beneficio
- Para más información sobre el estado de los ensayos clínicos actuales, consultar en la página web <http://strokecenter.org/trials>

5. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Mediante la terapia celular, mimetizar los procesos de neurorreparación ocurridos de manera natural en el cerebro, restaurando la función cerebral a través del reemplazo de las células muertas durante la isquemia, ya sea mediante el trasplante de otras nuevas o la estimulación de las células progenitoras endógenas

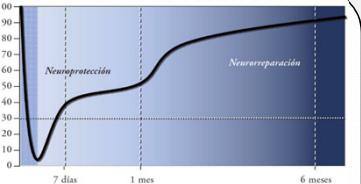


Figura 3. Paradigma de la recuperación neurológica tras el ictus isquémico: la recuperación neurológica de los pacientes con ictus isquémico se produce en una escala temporal superior a los seis meses, sólo explicable mediante mecanismos de neurorreparación. Montaner Villalonga J. Tratamiento del ictus isquémico. Barcelona: Marge, 2009.

6. CONCLUSIONES

- Aunque las terapias reperfusoras han demostrado su eficacia, los fármacos neuroprotectores solo han probado su utilidad en modelos experimentales y ninguno de ellos se ha trasladado a la clínica
- Actualmente el tratamiento para el ictus isquémico se aborda mediante una combinación mayoritariamente farmacológica y mecánica
- Sólo unos pocos ensayos clínicos bien diseñados y ejecutados han sido totalmente completados. Mientras, ha habido otros ensayos que se han realizado pese a la pobre consistencia de sus resultados preclínicos
- El uso de un modelo animal adecuado es probablemente uno de los principales obstáculos en la investigación
- Algunos ensayos clínicos son cancelados debido a *market driven decisions*. La industria farmacéutica supone un elemento de presión que encarece los resultados
- Las limitaciones de la neuroprotección presuponen un cambio necesario de estrategia y de ahí que se cuestione su valor. Es necesario abrir nuevas vías terapéuticas, tales como la neurorreparación.