

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!

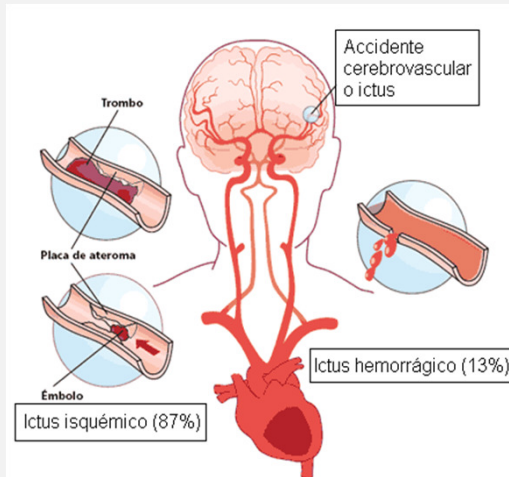


Figura 1. Clasificación del ictus según el proceso patológico. Centro de Tratamiento de la Lesión Cerebral (<http://www.centrolescer.org/>)

Se define como «aquel suceso en el que de manera repentina el aporte de sangre a una parte del cerebro se ve interrumpido o cuando un vaso sanguíneo cerebral se rompe, provocando que la sangre invada las células cerebrales de alrededor. En consecuencia, las células mueren tanto por la falta de aporte de oxígeno y nutrientes como por el sangrado producido».

La formación del coágulo de fibrina, desequilibra la demanda energética cerebral y la aportación de nutrientes, y como consecuencia, conduce a daños irreversibles de las neuronas presentes en el foco isquémico.

El punto necrótico es muy localizado, y se encuentra rodeado de tejido denominado zona de penumbra, que todavía mantiene una función residual, gracias a la perfusión de vasos colaterales.

La zona de penumbra limita la extensión inicial del infarto, y sobre ella se dirigen la mayor parte de estrategias neuroprotectoras.

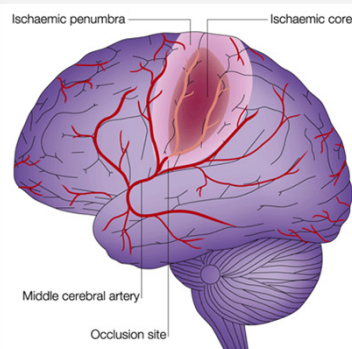
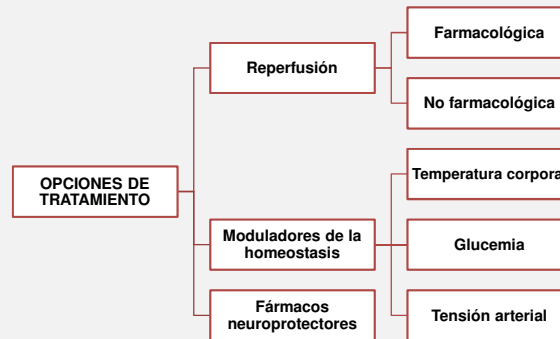


Figura 2. La isquemia resulta en una rápida muerte neuronal de una core region del territorio afectado por la oclusión arterial. Stuart M. Allan & Nancy J. Rothwell. Nature Reviews Neuroscience 2, 734-744 (October 2001).

3. OPCIONES DE TRATAMIENTO



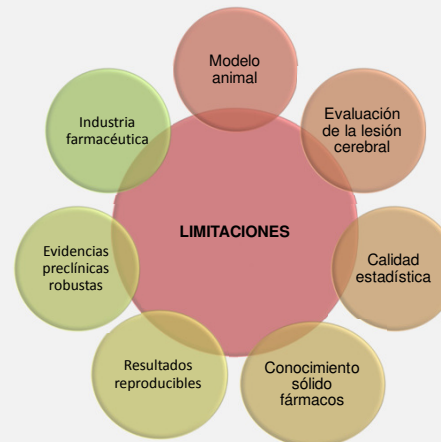
REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA

- 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 intracraneal
 - 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 neurorregeneración ocurridos de manera natural en el cerebro, restaurando la función cerebral a través del reemplazo de las células muertas durante la isquemia, ya se mediante el trasplante de otras nuevas o la estimulación de las células progenitoras endógenas

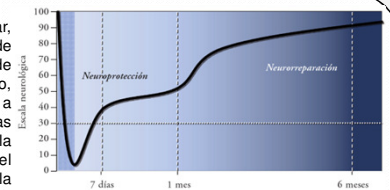


Figura 3. Paradigma de la recuperación neurológica tras el ictus isquémico: la recuperación neurológica de los pacientes con ictus isquémico se produce en una escala temporal superior a los seis meses, sólo explicable mediante mecanismos de neurorregeneración. Montaner Vilalonga J. Tratamiento del ictus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

6. CONCLUSIONES

- Aunque las terapias reperfusiones 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 neurorregeneración.