

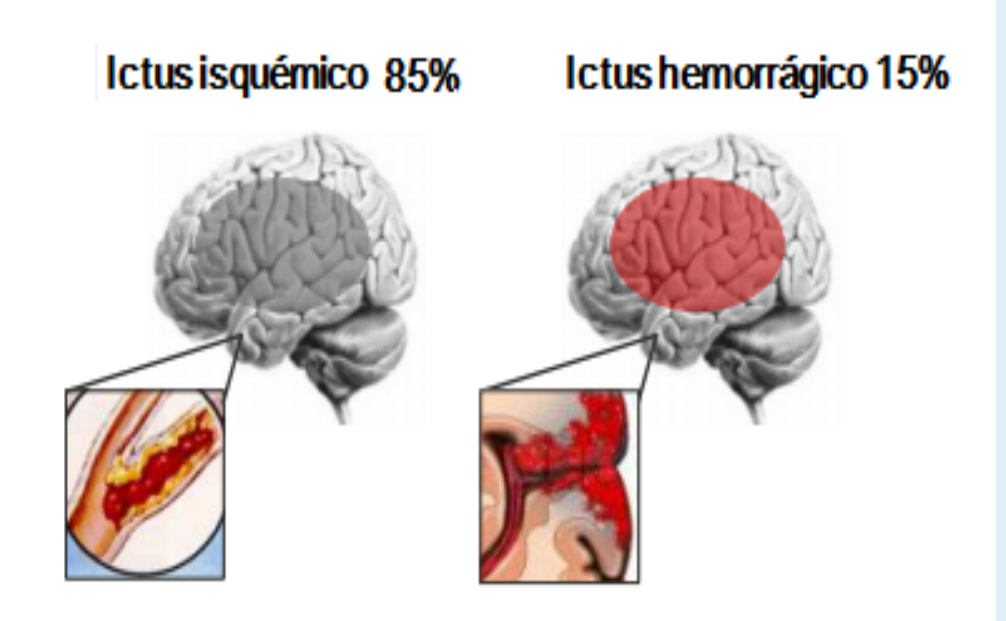
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ICTUS Y LAS NUEVAS ESTRATEGIAS

Crespo Lladó, Neus; Facultad de Biociencias – Universidad Autónoma de Barcelona

INTRODUCCION

Un accidente cerebrovascular agudo o también conocido como ictus, es una patología cerebrovascular en la cual el sistema nervioso central recibe menos aporte sanguíneo de lo necesario para atender sus necesidades metabólicas, lo que lleva a una pérdida de función de la parte afectada. Esta alteración en la circulación cerebral puede dar lugar a dos tipos de ictus (figura 1):

- Ictus hemorrágico:** corresponde al 15% de los ictus. La mayoría de los casos están provocados por hipertensión arterial.
- Ictus isquémico o infarto cerebral:** supone el 85% de los ictus y son causados por obstrucciones de una arteria. Las principales causas de obstrucción son la formación de un coágulo o bien por la rotura de una placa de ateroma (trombo). Las manifestaciones clínicas dependerán de la arteria afectada y de la extensión de tejido lesionado.



Cuando se produce la oclusión de una arteria cerebral, se produce la obstrucción del flujo sanguíneo, de manera que hay una zona del cerebro que no recibe sangre (no recibe oxígeno ni glucosa) lo que condiciona la muerte neuronal. No obstante, la magnitud de la disminución de la aportación de oxígeno no es igual en todas las zonas del cerebro pudiéndose distinguir la **Zona central** (*Core* del infarto) donde hay una bajada del 90% del flujo sanguíneo y la **Zona de penumbra** donde la bajada del flujo no es tan importante y rápida, entre el 70-90% (figura 2). si se mantiene la obstrucción, seguirá la progresión de la lesión en el área de penumbra constituyendo una cascada isquémica (figura 3) que conducirá a la muerte celular. Por ello es muy importante la rapidez del tratamiento, cuanto más rápida sea su administración más grande será la zona que se pueda salvar. Es muy importante la rapidez de recanalización, cuanto más rápida sea más grande será la zona que se pueda salvar.

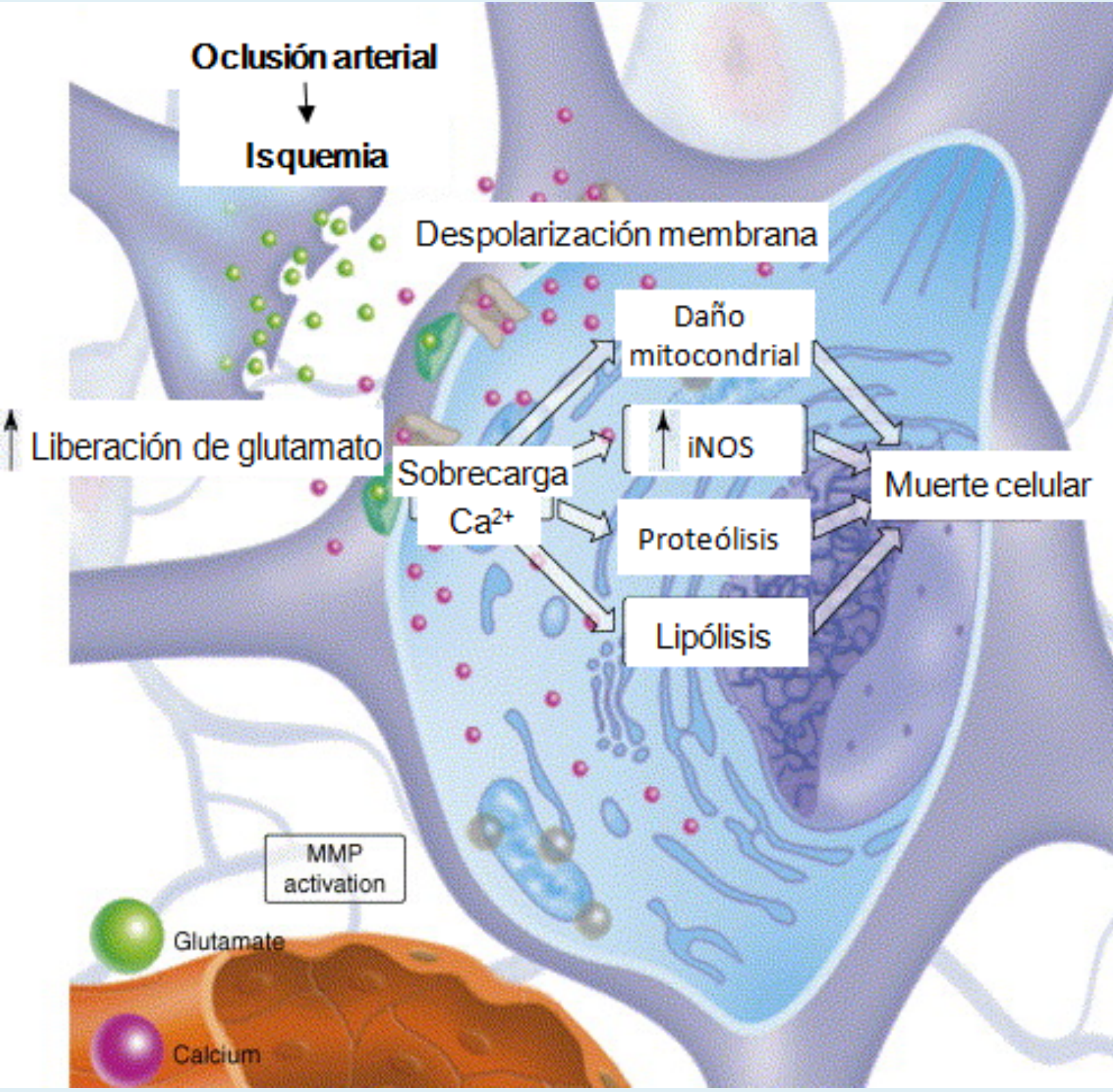


Figura 3. Esquema representativo de la cascada isquémica y su interrelación. La isquemia produce necrosis al privar a las neuronas de glucosa, que a su vez impide la producción de ATP en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolarizan, con lo que aumenta la concentración intracelular de calcio. La despolarización también provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas y el exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico puesto que anula la actividad de los receptores postsinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio a la neurona. La degradación de lípidos de membrana y la disfunción mitocondrial originan radicales libres, que provoca la destrucción catalítica de las membranas. Abreviaciones: CCDV, canales de calcio dependientes de voltaje; CDDR, canales de calcio dependientes de receptor; NO, óxido nítrico.

En la actualidad, el tratamiento farmacológico estándar del ictus isquémico es la revascularización del área afectada a partir de la administración por vía intravenosa de la **alteplasa** (activador del plasminógeno tisular recombinante) dentro de las 3 horas desde el comienzo de los síntomas. El activador tisular del plasminógeno (t-PA) es una proteasa endógena humana, que es liberada por las células endoteliales en el torrente sanguíneo en caso de obstrucción del torrente sanguíneo ya que su función consiste en catalizar la conversión de la molécula de plasminógeno en plasmina, la cual es una enzima capaz de disolver los coágulos de fibrina.

El **objetivo** de este estudio es hacer un recorrido por toda la trayectoria de los diferentes ensayos clínicos con alteplasa para el tratamiento del ictus isquémico y las nuevas técnicas endovasculares que contribuyen a una mejora en la recanalización de los vasos sanguíneos.

METODOLOGÍA

Realización de este trabajo mediante la búsqueda de literatura científica en pubmed.

Principales ensayos clínicos con el uso de rt-PA intravenosa

Año	Estudio	Nº participantes	Ventana terapéutica (h)	Dosis (mg/kg)	sICH*	
					Alteplasa	Placebo
1995	NINDS	624	3	0,9	6,4%	0,6%
En 1996, la FDA aprueba la administración de rt-PA intravenoso para el tratamiento del istus isquémico, y posteriormente por Canadá, Sudamérica y Asia.						
1995	ECASS I	620	6	1,1		
1998	ECASS II	800	6	0,9	8,8%	3,4%
1999	ATLANTIS	613	3 - 5	0,9	7,0%	1,1%
En 2002, la EMEA aprobó el uso de alteplasa por vía intravenosa bajo la condición de realizarse 2 nuevos estudios:						
2007	SIST-MOST	6483	3	0,9	7,3%	8,6%‡
2008	ECASS III	821	3 - 4,5	0,9	7,9%	3,5%

	Resultados favorables a los 90 días			Mortalidad a los 90 días	
	mRS (0-1)†	mRS (0-2)†	NIHSS†¶	Alteplasa	Placebo
NINDS	39,0%		31,0%	17,0%	21,0%
ECASS I	35,7%			22,4%	15,8%
ECASS II	40,3%	54,3%		10,6%	15,8%
ATLANTIS	42,3%	54,0%	33,8%	6,9%	11,0%
SIST-MOST	38,3%	54,8%		11,3%	8,4%‡
ECASS III	52,4%	66,5%	50,2%	7,7%	17,3%

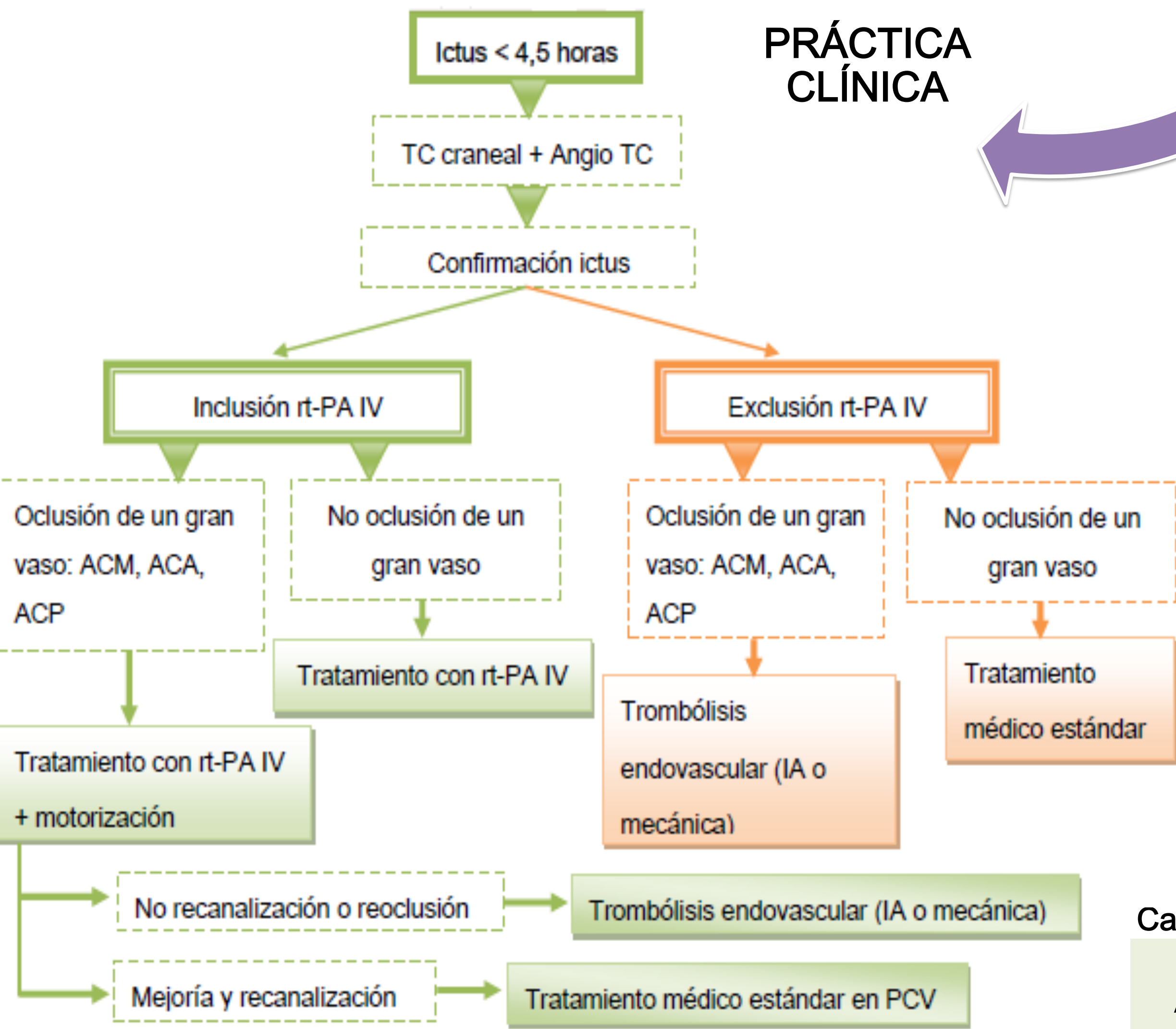
Abreviaturas: NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study; ATLANTIS, Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke; SIST-MOST, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study; sICH, symptomatic intracerebral hemorrhage.

* Una hemorragia se considera sintomática si no se ha podido visualizar mediante una TC previa pero hay una posterior sospecha de hemorragia o cualquier deterioro del estado neurológico. Para detectar una hemorragia intracranial, la TC se requiere a las 24 horas y de 7 a 10 días después del inicio del ictus y cuando los resultados clínicos sugieren hemorragia (Definición NINDS).

† La Escala de Rankin modificada (mRS) es una valoración general simplificada de la función que va de una puntuación de 0 a 6: 0, asintomático; 1, incapacidad no significativa pese a síntomas; 2, ligera discapacidad (no realiza todas sus actividades previas, pero no precisa ayuda para las actividades diarias); 3, incapacidad moderada (requiere alguna ayuda pero es capaz de caminar solo); 4, incapacidad moderada-severa (necesita ayuda para caminar y para sus necesidades); 5, incapacidad severa (en cama, incontinencia, requieren de una constante cuidado y atención); 6, muerte.

¶ El NIHSS (*the National Institutes of Health Stroke Scale*) es una medida del déficit neurológico, es una escala de 42 puntos que cuantifica déficits neurológicos en 11 categorías.

‡ corresponde a los resultados de los ensayos clínicos controlados hechos hasta el momento.



TROMBOLISIS INTRAVENOSA

TROMBOLISIS INTRA-ARTERIAL

TRATAMIENTOS

TROMBOLISIS COMBINADA

TROMBOLISIS MECÁNICA

TROMBOLISIS MECÁNICA

- Desventajas:**
- Perforación de vasos
 - Dispositivos son caros
 - Intervención de un neuroradiólogo

- Ventajas:**
- 50% éxito
 - No hay rotura de la barrera hematoencefálica
 - No neurotóxico

Características y resultados de los principales ensayos clínicos con trombólisis mecánica

Año	Estudio	Nº participantes	Dispositivo	Recanalización	sICH*	Resultados favorables en 90 días†	Mortalidad en 90 días
2003	MERC1	141	X5, X6	48,0%	7,8%	27,7%	43,5%
En el 2004, la FDA aprobó la técnica MERC1 para la restauración del flujo sanguíneo en pacientes cuya recanalización no es posible mediante IV.							
2004	MULTI-MERC1	164	L5	68,0%‡	9,8%	36,0%	34,0%
2007	PENUMBRA	125	Penumbra system	82,0%	11,2%	25,0%	32,8%

En 2008, la FDA aprueba el sistema Penumbra para el tratamiento del ictus.

Desventajas:

- Más tiempo preparación
- Colaboración de radiólogos
- Elevado coste
- Posibilidad de lesiones arteriales

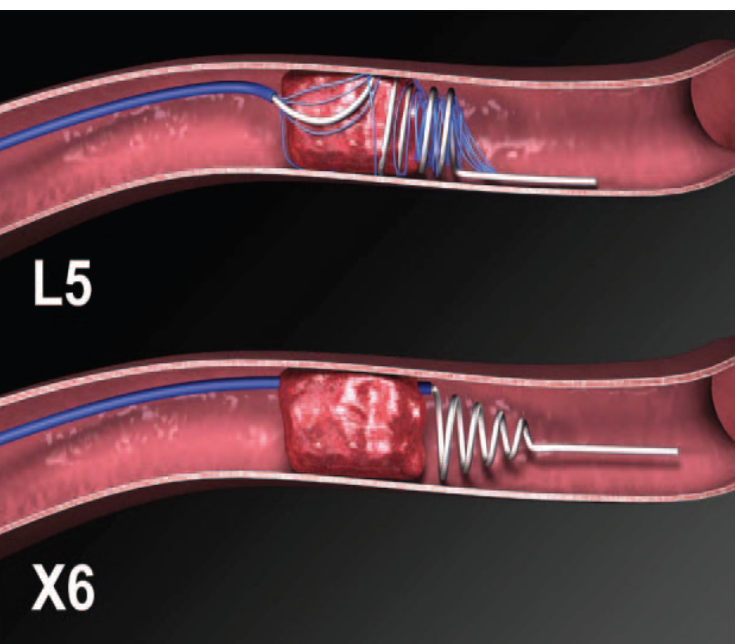
Ventajas:

- Inyección directa
- Detección inmediata recanalización
- sICH bajo

Estudio IMS (Interventional Management of Stroke): rango de edad de 10 a 80 años. A los pacientes, primeramente se les administro 0,6mg/kg de rt-PA IV dentro de las 3 horas desde el inicio de los síntomas y seguidamente una administración IA hasta alcanzar una dosis total de 22mg. se demostró que la trombólisis combinada presentaba mejores resultados que el placebo pero modestamente mejores que solo con la administración de rt-PA IV

Resultados trombólisis combinada: Estudio IMS

	IMS	Placebo NINDS	rt-PA NINDS
Tiempo inicio IV	140 min	108 min	90 min
sICH	6,30%	1%	6,60%
Resultados favorables a los 3 meses	28%	15%	25%
mRS (0 - 1)	30%	18%	32%
NIHSS (0 - 1)	16%	24%	21%



A la izquierda, dispositivos MERC1 y abajo el sistema Penumbra

