

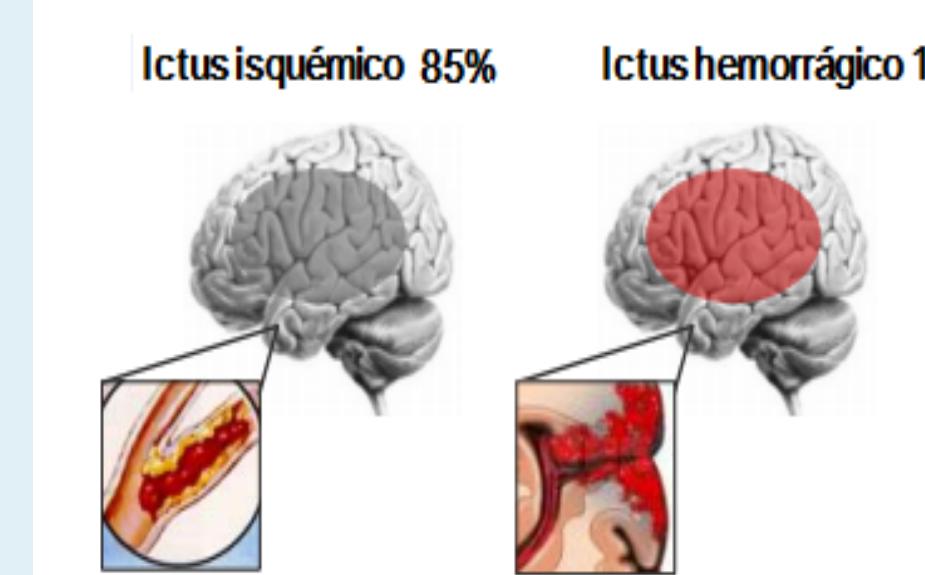
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ICTUS Y LAS NUEVAS ESTRATEGIAS

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

INTRODUCCIÓN

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.

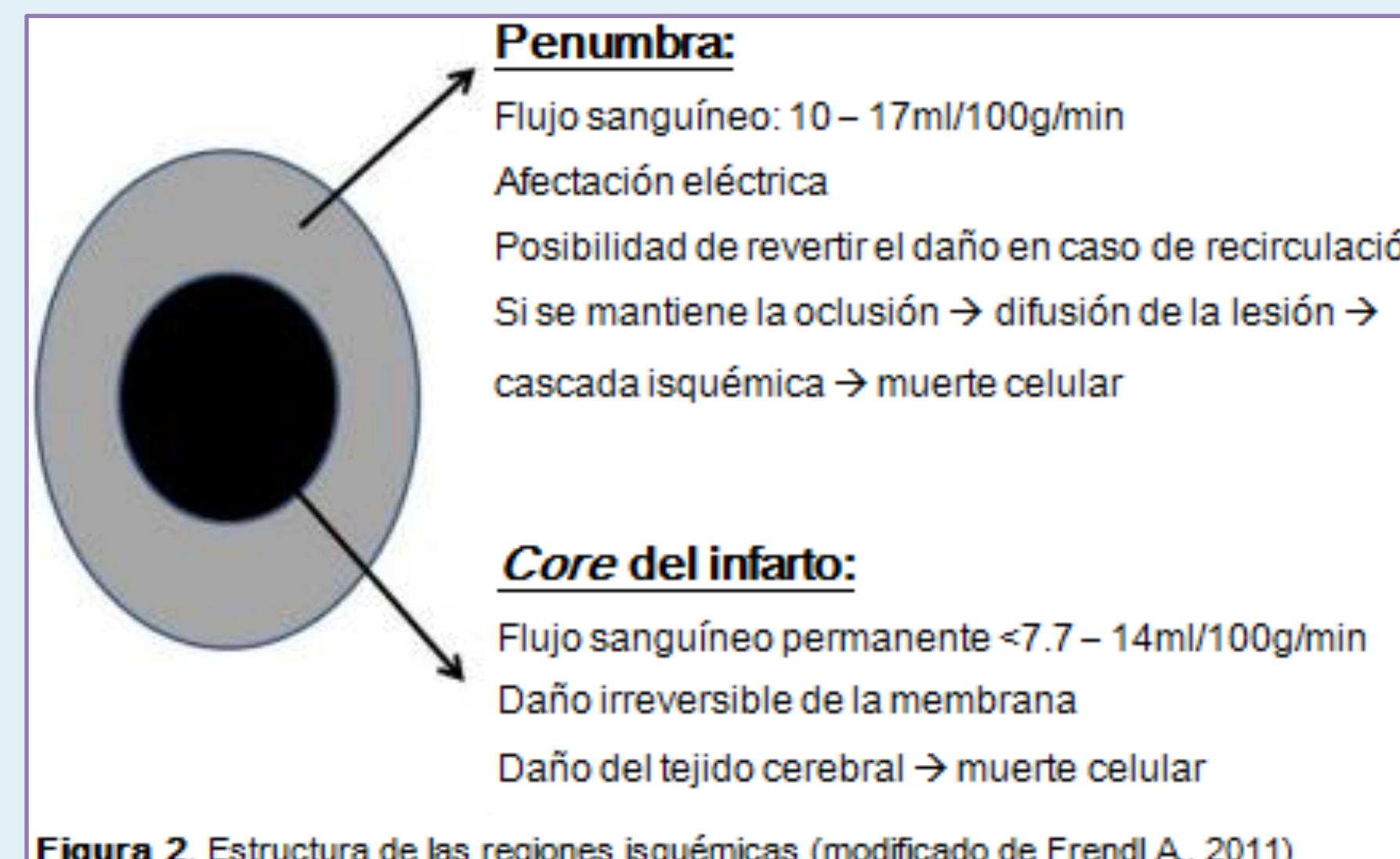


Figura 2. Estructura de las regiones isquémicas (modificado de Frenl A, 2011)

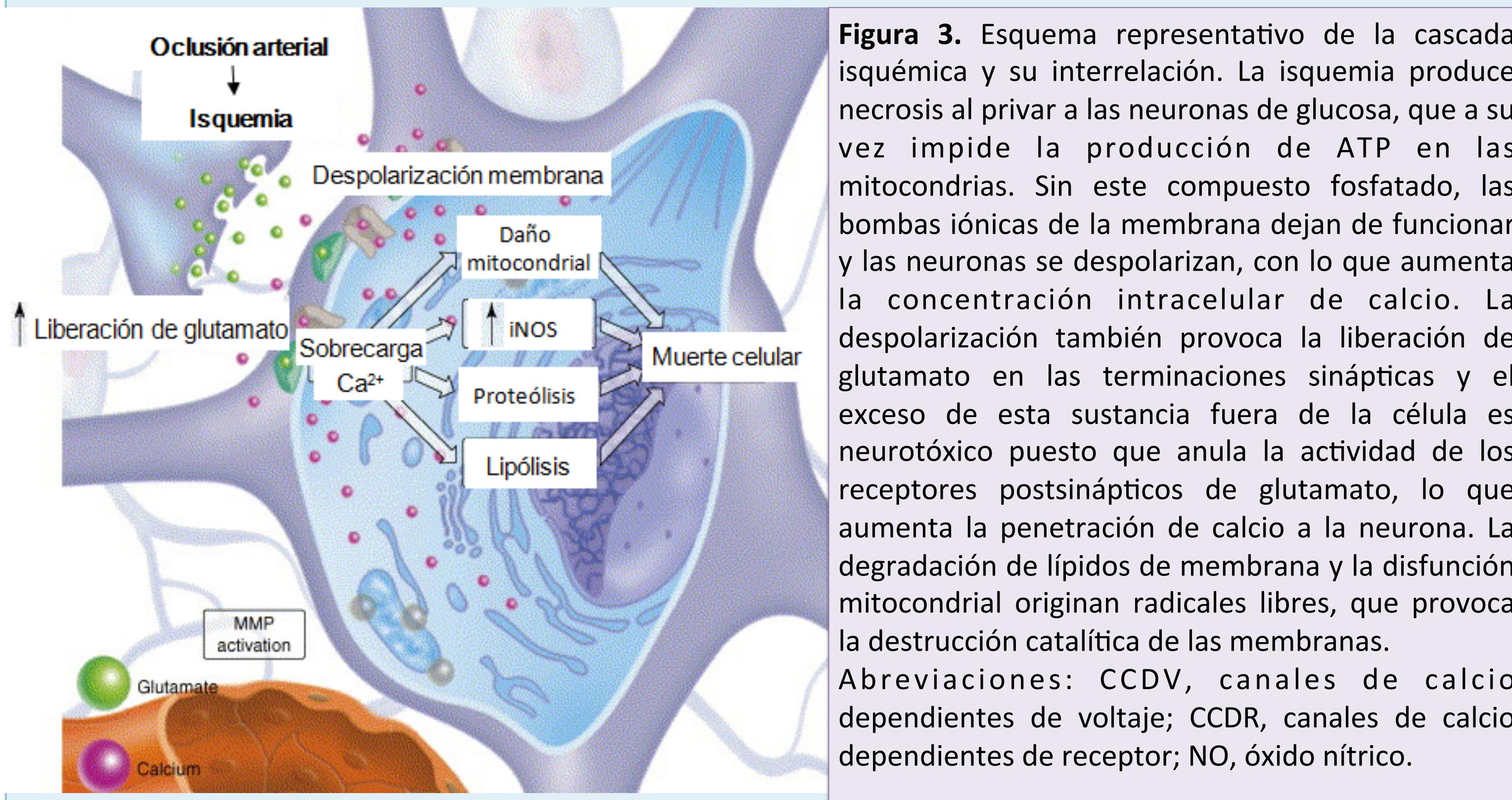


Figura 3. Esquema representativo de la cascada isquémica y su interrelación. La isquemia produce necrosis al privar a las neuronas de glucosa, que a su vez impide la producción de ATP en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolaran, 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 provocan la destrucción catalítica de las membranas. Abreviaciones: CCDV, canales de calcio dependientes de voltaje; CCDR, 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)	Alteplasa	sICH*
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 ictus isquémico, y posteriormente por Canadá, Sudamérica y Asia.

Año	Estudio	Nº participantes	Ventana terapéutica (h)	Dosis (mg/kg)	Alteplasa	sICH*
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:

Año	Estudio	Nº participantes	Ventana terapéutica (h)	Dosis (mg/kg)	Alteplasa	sICH*
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 intracranal, 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.

§ Correspondiente a los resultados de los ensayos clínicos controlados hechos hasta el momento.

Características y resultados obtenidos en los principales ensayos clínicos de administración por vía intra-arterial

Año	Estudio	1998	1999	2007
Países		Estados Unidos y Canadá	Estados Unidos y Canadá	Japón
Nº Participantes		40	180	114
Oclusión		MCA	MCA	MCA
Ventana terapéutica		< 6 horas	< 6 horas	< 6 horas
Intervención		rpro-UK IA + IV	rpro-UK IA + IV	UK IA + IV
Dosis		6 mg rpro-UK	9 mg rpro-UK	600.000 IU UK
Recanalización parcial o completa		57,7%	66,0%	74,0%
sICH*		15,4%	10,2%	9,0%
Resultados favorables a los 90 días	mRS (0-1)	30,8%	26,0%	42,1%
	NIHSS (0-1)	19,2%	18,0%	35,1%
Mortalidad a los 90 días		27,0%	25,0%	5,3%

La FDA y otras agencias regulatorias no han aprobado la administración IA de trombolíticos, sin embargo la ESO y ASA lo recomiendan como una opción de recanalización dentro de las 6 horas en pacientes con contraindicaciones para el uso de trombolíticos por vía IV.

Abreviaciones: PROACT, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism; MELT, MCA-embolism local fibrinolytic intervention trial; MCA, arteria cerebral media; rpro-UK, pro-urocina recombinate.

* Definición NINDS

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

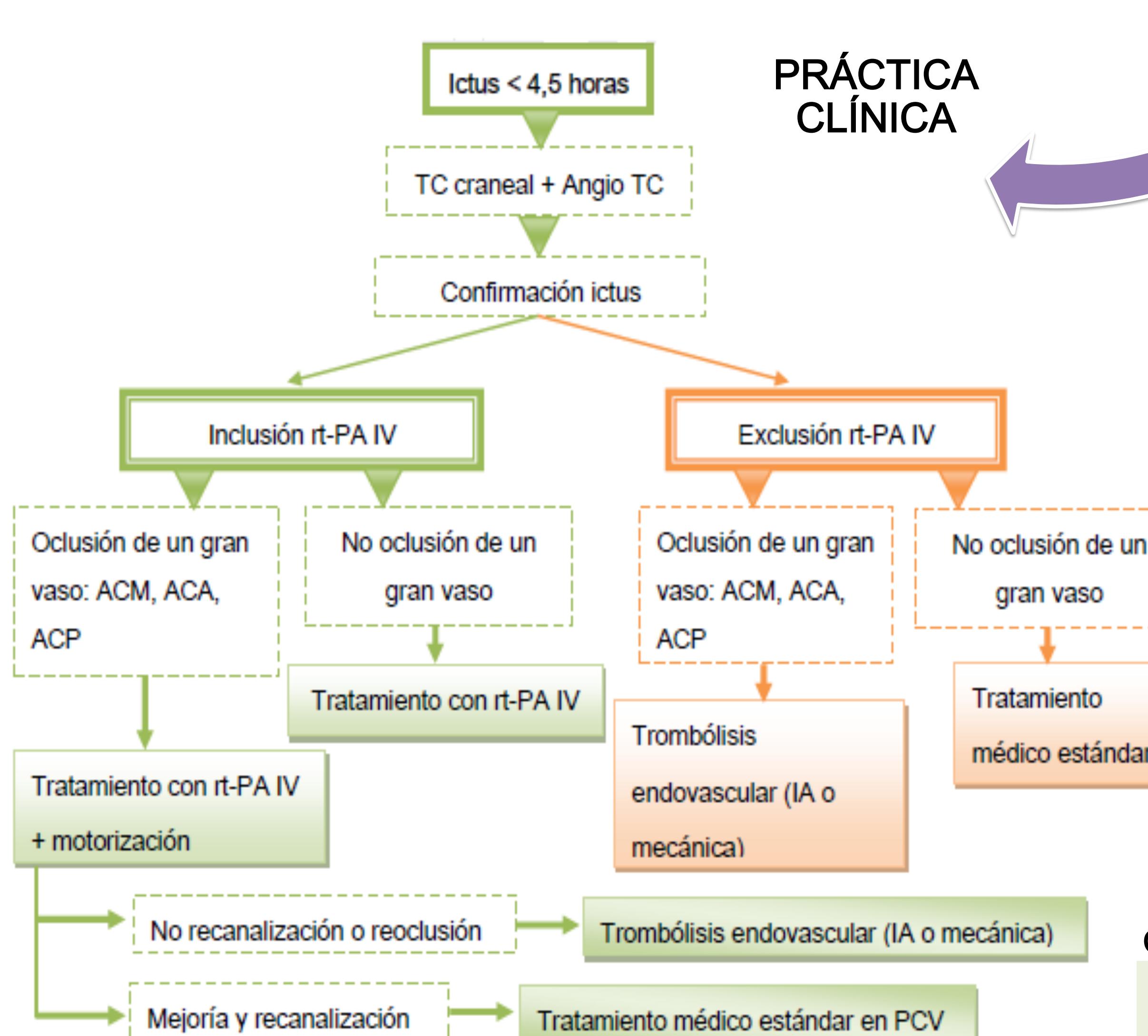
TROMBOLISIS INTRA-ARTERIAL

- Ventajas:**
- Inyección directa
 - Detección inmediata recanalización
 - sICH bajo

TRATAMIENTOS



PRÁCTICA CLÍNICA



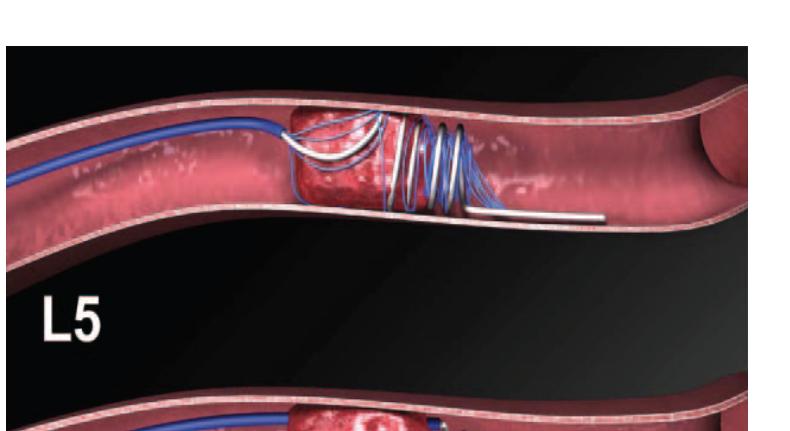
TROMBOLISIS COMBINADA

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%
NIHSS (0-1)	30%	18%	32%
Mortalidad a los 3 meses	16%	24%	21%

Desventajas:

- Perforación de vasos
- Dispositivos son caros
- Intervención de un neuroradiólogo



A la izquierda, dispositivos MERCI y abajo el sistema Penumbra

TROMBOLISIS MECÁNICA

Ventajas:

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

Año	Estudio	Nº participantes	Dispositivo	Recanalización	sICH*	Resultados favorables en 90 días†	Mortalidad en 90 días
2003	MERCI	141	X5, X6	48,0%	7,8%</td		