

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

4.4

LUCES Y SOMBRAS DE LA NEUROPROTECCIÓN EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

José Castillo

Servicio de Neurología,
Hospital Clínico Universitario,
Universidad de Santiago de Compostela,
Santiago de Compostela, España



sani-red



SUMARIO

SUMARIO

Introducción

Citotoxicidad en la isquemia cerebral

- La cascada isquémica neuronal
- La glia en la isquemia cerebral
- Alteraciones microcirculatorias en la isquemia cerebral
- Mecanismos bioquímicos de la progresión del ictus isquémico

Fármacos neuroprotectores

- Inhibidores de la liberación del glutamato
- Antagonistas de los canales del Ca⁺ voltaje-dependientes
- Antagonistas de los receptores NMDA
- Hiperpolarizantes de las membranas neuronales
- Inhibidores de la peroxidación lipídica
- Protectores de las membranas celulares
- Antiinflamatorios

¿Todavía es posible la neuroprotección en la isquemia cerebral?

- Necesidad de cumplimentar todas las fases del proceso de desarrollo de un nuevo fármaco
- La ventana terapéutica
- Diseño del ensayo clínico
- Margen terapéutico para la neuroprotección

Bibliografía

El objetivo del tratamiento agudo del ictus isquémico consiste en la restauración de la perfusión cerebral, en la prevención del desarrollo de complicaciones y en la limitación de la lesión cerebral originada por la isquemia (BROTT y BOGOUSLAVSKY, 2000). Dada la extraordinaria rapidez con la que se produce la necrosis celular en algunas zonas afectadas, las intervenciones terapéuticas van dirigidas a la denominada "penumbra", una zona de isquemia cerebral incompleta, en la cual las neuronas están funcionalmente inactivas, pero todavía son viables (ASTRUP et al, 1981). La penumbra es una zona tiempo-dependiente, en la que, en el curso de minutos, horas o días, el parénquima cerebral se va destruyendo progresivamente, como consecuencia de una compleja sucesión de alteraciones bioquímicas. Esta destrucción progresiva es uno de los mecanismos responsables del deterioro neurológico que experimentan una tercera parte de los pacientes con ictus isquémico durante las primeras 48 horas (CASTILLO, 1999 b; CASTILLO y LEIRA, 2001).

En diversos modelos experimentales de ictus, algunas medidas terapéuticas no farmacológicas (AUER, 2001) y una gran cantidad de drogas han demostrado interferir en las alteraciones bioquímicas secundarias a la isquemia y limitar la lesión cerebral (ALBERS et al, 2000); sin embargo, pocas de estas medidas farmacológicas han demostra-

do efecto neuroprotector en clínica humana (DE KEYSER et al, 1999).

A pesar de estos resultados, existe un progresivo convencimiento en el hallazgo de un neuroprotector claramente eficaz para el tratamiento del ictus isquémico: el conocimiento de los mecanismos básicos que conducen a la muerte neuronal es cada vez más exhaustivo, la identificación precoz de los diferentes tipos de isquemia es posible y la apuesta de la industria es abrumadora. El coste necesario para completar el desarrollo de un nuevo neuroprotector se estima en 30-40 millones de dólares USA (GIROUX y SCATTON, 1996) y, a pesar de ello, el 64% de los ensayos clínicos en fase III realizados para el tratamiento del ictus corresponden a un neuroprotector; estas cifras tienden a aumentar en número y pacientes incluidos, en la calidad del diseño y en la reducción de retraso en la inclusión (KIDWELL et al, 2001). Todo ello justifica el optimismo y la esperanza de la neuroprotección en el tratamiento del ictus isquémico.

CITOTOXICIDAD EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

La obstrucción de una arteria origina un gradiente de presiones en el parénquima afecto. La disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en una determinada zona del parénquima cerebral por debajo de 10 mL/100 g/min produce una rápi-

da muerte celular (PULSINELLI, 1992). Sin embargo, entre este núcleo intensamente isquémico y el parénquima cerebral normalmente perfundido (FSC > 50 mL/100 g/min), existe una zona moderadamente hipoperfundida, cuya extensión depende del mejor o peor funcionamiento de la circulación colateral (HEISS y GRAF, 1994; CASTILLO, 2000). Recientes estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) han logrado diferenciar en la zona hipoperfundida dos regiones con pronóstico claramente diferenciado: una ligeramente hipoperfundida (FSC > 22 mL/100 g/min) en la que el riesgo de convertirse en infarto sólo sucede en circunstancias especialmente adversas (zona oligohémica), y otra, denominada de penumbra isquémica,

con una perfusión cerebral críticamente disminuida (FSC < 22 mL/100 g/min), pero en la que el consumo de oxígeno es todavía suficiente para preservar la supervivencia tisular (perfusión de miseria) (Fig. 1). La mayor parte de esta zona de penumbra en la fase aguda del ictus isquémico progresará a infarto cerebral si no es adecuadamente controlada (BARON, 2001; HEISS et al, 2001).

En esta zona de penumbra, el aporte de oxígeno es insuficiente para mantener un adecuado metabolismo oxidativo de la glucosa, lo que origina la producción de acidosis láctica y la consiguiente disminución de ATP, que es la fuente energética necesaria para mantener en correcto funcionamiento las bombas

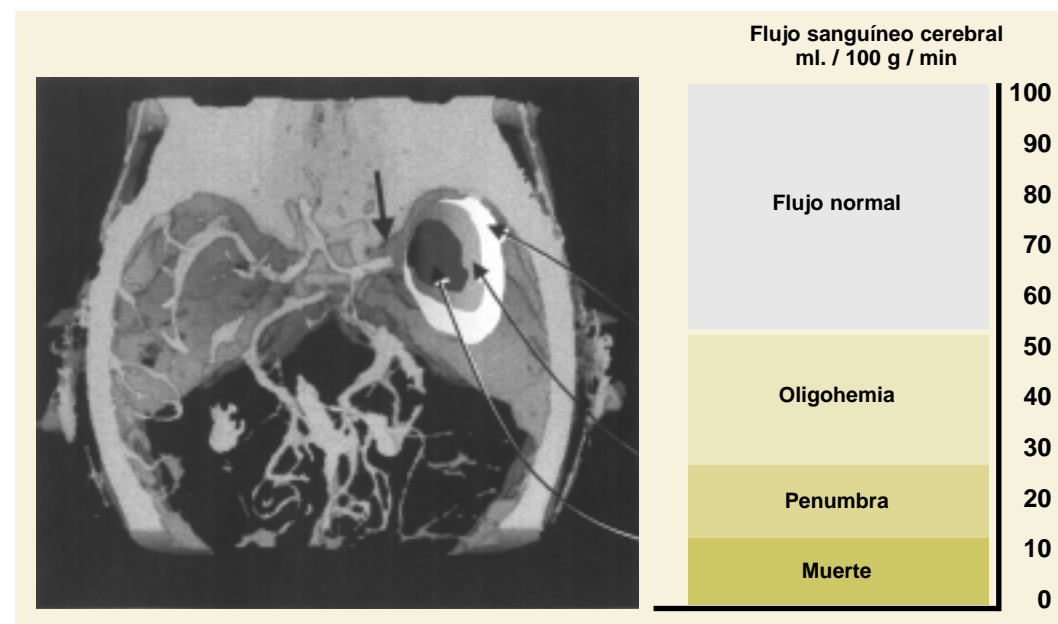


Figura 1. La obstrucción de la arteria cerebral media (flecha corta) origina un gradiente de presiones. En la zona central, con FSC < 10 mL/100 g/min, se produce una rápida muerte celular. Rodeando a este núcleo intensamente isquémico, existe una zona de "penumbra" con FSC < 22 mL/100 g/min. Más periféricamente en la zona de oligohemia, con FSC > 22 mL/100 g/min, el riesgo de convertirse en infarto sólo sucede en circunstancias adversas.

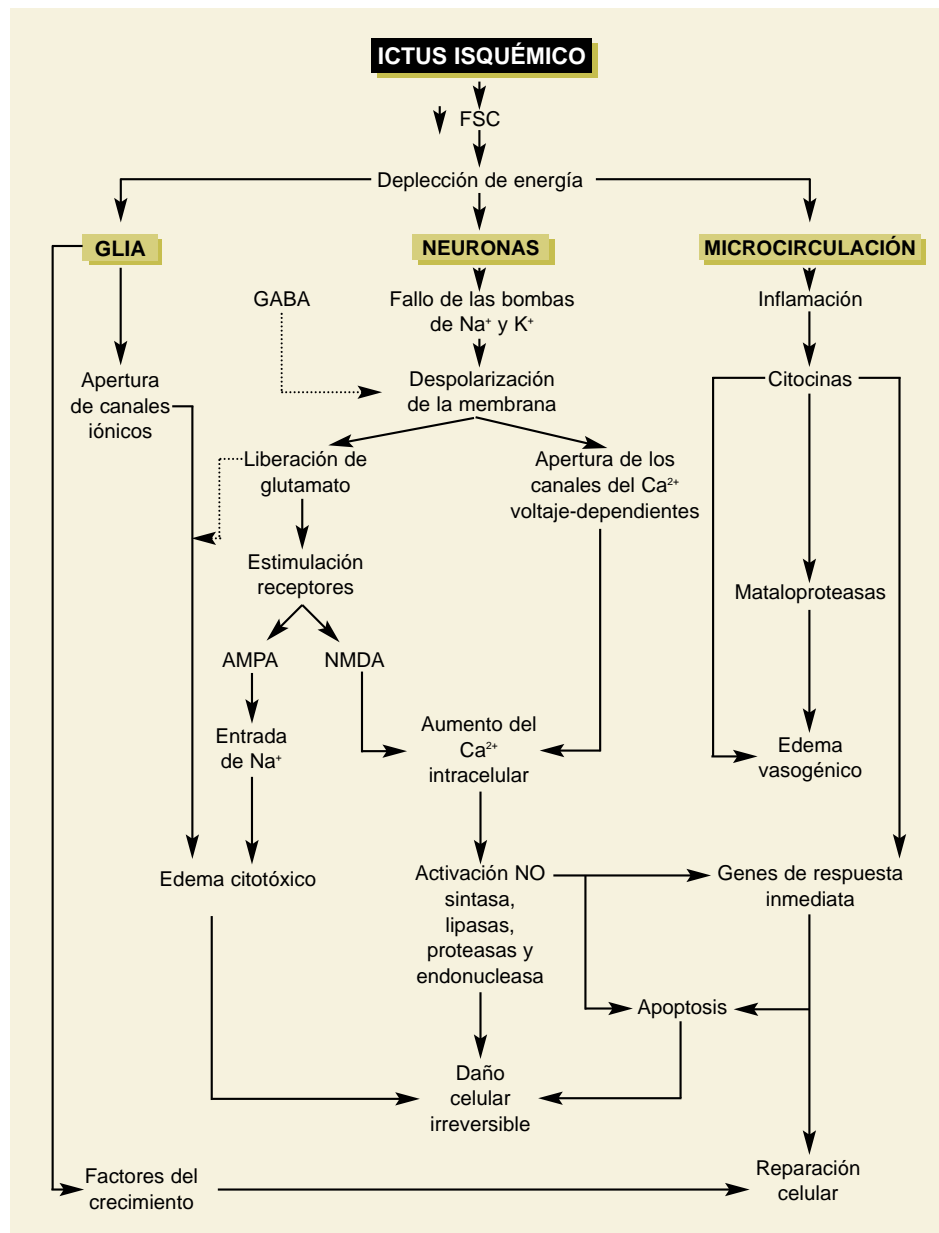


Figura 2. La cascada isquémica es desencadenada por la deplección energética y, habitualmente, termina en la destrucción celular inmediata o retardada (apoptosis). En algunas circunstancias también se pueden poner en marcha mecanismos de reparación celular.

iónicas de las membranas celulares (CASTILLO, 1999 c). El ácido láctico formado depende de la cantidad de depósitos tisulares de glucosa y glucógeno en el momento de instaurarse la isquemia. La persistencia de hiperglucemia después del desarrollo del fallo bioenergético origina una excesiva acidosis (FORBERGROVÁ et al, 1992).

A partir de aquí, los procesos bioquímicos conducentes a la destrucción del parénquima cerebral serán diferentes a nivel de las neuronas, de la glia o del componente vascular, por lo que será necesario discutirlos separadamente (Fig. 2).

La cascada isquémica neuronal

El fallo de las bombas de Na^+ y de K^+ origina una rápida depleción del K^+ intracelular, con la consiguiente despolarización neuronal. Este hecho condiciona la apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes y el desbloqueo de algunos canales de Ca^{2+} receptores-dependientes (por medio de la extrusión del Mg^{2+}). Estos mecanismos ocasionan un incremento de la concentración del calcio iónico intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) de, aproximadamente, el doble de su valor inicial, concentración que no es capaz de iniciar el proceso de la muerte neuronal, pero sí de originar una brusca despolarización de la membrana (PULSINELLI, 1992; HEISS y GRAF, 1994; CHOI, 1988; GINSBERG, 1997).

La intensa despolarización de la membrana neuronal condiciona el aumento de la liberación de cantidades excesivas de glutamato y de otros aminoácidos excitadores (CHOI, 1988; GINSBERG, 1997; CHOI y ROTHMAN, 1990). El glutamato estimula

receptores de membrana ionotrópicos, fundamentalmente el AMPA y el NMDA, y receptores metabotrópicos. La estimulación del receptor AMPA consigue una mayor despolarización de la membrana al aumentar la $[\text{Na}^+]_i$, incrementando la liberación de más glutamato, ocasionando edema celular y abriendo nuevos canales no específicos voltaje-dependientes permeables al Ca^{2+} . Además, la activación del receptor AMPA contribuye a sensibilizar a más receptores NMDA, ya que facilita la extrusión de más moléculas de Mg^{2+} (CHOI, 1988).

La estimulación de los receptores NMDA es responsable del notable aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ y de la puesta en marcha de la cascada isquémica Ca^{2+} -dependiente, que originará la muerte celular. La activación de los receptores metabotrópicos producirá un mayor incremento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ por la liberación de depósitos intracelulares de Ca^{2+} (CHOI, 1988).

El aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es un factor clave en los procesos que conducen al daño neuronal irreversible. La elevación de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ activa una serie de enzimas -proteínquinasas, proteasas, endonucleasas, proteínfosfatasa y sintasa del óxido nítrico (NOS)- y condiciona la expresión de varios genes de respuesta inmediata (CASTILLO, 1999 c).

En la isquemia cerebral, la formación de radicales libres de oxígeno (RLO) puede exceder la capacidad antioxidante de las neuronas, ocasionando alteraciones de algunos constituyentes celulares, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Los RLO responsables

del estrés oxidativo en las neuronas son el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el radical hidroxilo ($\bullet OH$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el óxido nítrico (NO^{\bullet}) y el peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$) (DAWSON y DAWSON, 1996).

El $O_2^{\bullet-}$ se genera a través de múltiples vías metabólicas y es el RLO que inicia la cascada del estrés oxidativo en la isquemia cerebral. La activación del receptor NMDA estimula la fosfolipasa A_2 , con la consiguiente liberación de ácido araquidónico, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. El $O_2^{\bullet-}$ es formado durante el metabolismo del ácido araquidónico y estimula nuevamente la fosfolipasa A_2 , constituyendo un feedback positivo. El $O_2^{\bullet-}$ también resulta de la conversión de la xantina-deshidrogenasa en xantina-oxidasa, reacción igualmente estimulada por el incremento de la $[Ca^{2+}]$. El $O_2^{\bullet-}$ actúa en el interior de la neurona donde se produce, ya que es incapaz de atravesar la membrana neuronal. Sin embargo, mediante la acción de la superóxido dismutasa, el $O_2^{\bullet-}$ se transforma en H_2O_2 , que es fácilmente difusible en la célula donde se origina y en las neuronas situadas en la proximidad (SIESJÖ, 1994).

El NO^{\bullet} es un gas inorgánico, permeable, difusible, con gran capacidad reactiva y constituye el primero de una nueva clase de sustancias moduladoras (MONCADA y HIGGS, 1993). El NO^{\bullet} es sintetizado a partir del aminoácido L-

arginina por medio de la acción de la enzima sintasa del óxido nítrico (NOS). En situaciones fisiológicas, el NO^{\bullet} actúa como un mensajero neuronal. Sin embargo, en algunas situaciones patológicas, como la isquemia, se origina una elevada producción de NO^{\bullet} , que se ha puesto en relación con mecanismos antagónicos de neurotoxicidad y de neuroprotección. La acción diferente del incremento del NO^{\bullet} depende del tipo de NOS que intervenga. En la actualidad se conocen tres isoformas de la NOS: la neuronal (nNOS), la endotelial (eNOS) y una forma inmunológicamente inducida (iNOS). El aumento de la producción de NO^{\bullet} mediado por la acción de la nNOS origina una lesión neuronal inmediata, y el iNOS contribuye al daño neuronal retardado; sin embargo, la producción de NO^{\bullet} mediada por la eNOS actúa como neuroprotector, induciendo la relajación de la fibra muscular lisa y el mantenimiento del FSC regional (SAMDAMI et al, 1997).

La toxicidad NMDA en gran parte está mediada por la formación del NO^{\bullet} (CASTILLO et al, 2000 a; ARMENGOU et al, en prensa). En situaciones de isquemia, la activación de los receptores NMDA y la entrada de Ca^{2+} estimula la nNOS y se produce aumento de la síntesis de NO^{\bullet} . La estimulación de la nNOS tiene lugar fundamentalmente a través del Ca^{2+} unido a la calmodulina; además, la calcineurina desfosforila la nNOS y la activa para producir mayores cantidades de NO^{\bullet} .

La toxicidad del NO^{\bullet} depende de su reacción con el $O_2^{\bullet-}$. La formación de NO^{\bullet} en presencia de un exceso de $O_2^{\bullet-}$ origina el $ONOO^{\bullet}$, que es el responsable directo de la lisis neuronal al reaccionar con radicales sulfhidrilo, grupos tiólicos, proteínas, lípidos y con los ácidos nucleicos (ZHANG et al, 1994).

Además del glutamato, otros neurotransmisores aparecen en el espacio extracelular durante la isquemia cerebral, principalmente la glicina y el ácido γ -aminobutírico (GABA). La glicina es un co-activador necesario del receptor NMDA y su excesiva liberación durante la isquemia origina un aumento de la estimulación del receptor y un mayor daño neuronal (CASTILLO et al, 1996).

El GABA ejerce una neurotransmisión inhibitoria. Los niveles de GABA en el cerebro son controlados por la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la cual sintetiza el GABA a partir del glutamato, y por la GABA-transaminasa (GABA-T), que lo degrada. El efecto inhibitorio del GABA lo ejerce principalmente a través de dos receptores, el $GABA_A$, especialmente significativo en la sustancia gris, y el $GABA_B$, más activo en la sustancia blanca. El receptor $GABA_A$ es ionotrópico y su estimulación origina la entrada de Cl^- en el interior de la neurona, facilitando su repolarización; el receptor $GABA_B$ es metabotrópico, actuando en conjunción con la proteína G en la producción de un segundo mensajero.

Durante la isquemia cerebral se produce un aumento de la síntesis del GABA, favorecido por el aumento de la concentración del gluta-

mato, por el aumento de la actividad del GAD (que es independiente del ATP y más activa en presencia de acidosis), y por la inhibición de la enzima GABA-T (más activa con pH elevado). Al mismo tiempo, la despolarización de la membrana neuronal originada por la isquemia, conduce a la liberación del GABA en el espacio extracelular, donde llega a alcanzar niveles 250 veces más elevados que en situaciones fisiológicas (NISHIKAWA et al, 1994). La inhibición de la liberación del GABA, durante o después de la isquemia cerebral puede contribuir a una sobre-estimulación de las neuronas vulnerables por el glutamato, facilitando la muerte neuronal (STERNAN et al, 1989).

La muerte neuronal en la zona de penumbra isquémica también es, en parte, el resultado de un proceso apoptótico. La lesión del DNA a través de las endonucleasas o de los RLO, inicia un complejo mecanismo autodestructivo en el que se implica una alteración de la expresión génica (MACMANUS y LINNIK, 1997). Cada vez existen más evidencias que demuestran el papel de las mitocondrias en la inducción de esta muerte neuronal programada (GREEN y REED, 1998). Reducciones moderadas del ATP mitocondrial originan la liberación de caspasas, citocromo-c y de un factor de inducción de la apoptosis, que actúan como iniciadores de la muerte neuronal apoptótica (RICHER et al, 1995; SUSIN et al, 1999).

La apoptosis es un fenómeno relacionado con el de la tolerancia isquémica. Las neuronas no son uniformemente vulnerables a la

isquemia. En aquellas neuronas que sobreviven al insulto isquémico inicial, es decir, en las neuronas situadas en la zona de penumbra isquémica, la estimulación del receptor NMDA y el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ inducen a una familia de genes de respuesta inmediata, capaces de sintetizar nuevos mRNA (c-fos, c-jun), que, a su vez, pueden regular la síntesis proteica en otros genes efectores. Esta síntesis proteica (proteínas de estrés, factores de crecimiento neuronal, factor de necrosis tumoral, etc) puede ejercer un papel promotor de la supervivencia y recuperación neuronal, o bien, activar la muerte programada o apoptosis (AN et al, 1993; LINDSAY et al, 1994).

La glia en la isquemia cerebral

Aunque casi toda la atención del proceso isquémico se ha centrado en las neuronas, los astrocitos desempeñan un papel fundamental en el ictus, tanto en el establecimiento de la lesión definitiva, como en la reparación tisular (RANSON y SONTHEIMER, 1992).

En situaciones fisiológicas los astrocitos desarrollan una actividad fundamental para controlar la acción neurotransmisora del glutamato. La recaptación del glutamato por parte de los astrocitos es realizada por medio de potentes transportadores (principalmente el GLT-1 y el GLAST), que logran concentraciones de glutamato dentro de los astrocitos entre 3000 y 10000 veces superiores que en

el espacio extracelular (NICHOLS y ATTWELL, 1990). Estos transportadores utilizan el gradiente de membrana de Na^+ para conducir al glutamato al interior del astrocito. Dentro del astrocito, el glutamato es convertido en glutamina a través de la glutamín-sintetasa; la glutamina será reutilizada nuevamente por las neuronas para la síntesis de glutamato y de GABA.

Durante la isquemia cerebral, el edema de los astrocitos es el primer cambio morfológico observado. El edema astrocítico está condicionado por el fallo energético que origina despolarización y la apertura de varios canales iónicos, dependientes o no del glutamato, con la consiguiente entrada de Na^+ y agua (SCHENEIDER et al, 1992). El edema astrocítico es uno de los factores responsables de la disminución de la recaptación de glutamato; otros factores implicados son: la disminución de los transportadores GLT-1 y GLAST, el ácido araquidónico, radicales libres, ácido láctico y la presencia de concentraciones elevadas de $NO\bullet$.

La microglia, en colaboración con los astrocitos, también contribuye al daño tisular isquémico a través de varios mecanismos, como la producción de citocinas, $NO\bullet$ y otros radicales libres (LEES, 1993).

Los oligodendrocitos, como el resto de las células de la glia, no contienen

sinapsis, por lo que no son especialmente sensibles al daño por mecanismos de excitotoxicidad (CASTILLO et al, 1997 b). Sin embargo, la entrada de Ca^{2+} es una vía común a todas las células del parénquima cerebral afectadas por la isquemia. En la oligodendroglia la disminución energética origina una pérdida de los gradientes iónicos que revierten el funcionamiento de algunas bombas intercambiadoras de Na^+ y Ca^{2+} , con la consiguiente acumulación de ambos iones en el interior de la célula (STYS et al, 1992).

Las células gliales que sobreviven al episodio isquémico sufren un proceso de hipertrofia y proliferación, fundamentalmente de astrocitos, conocido con el nombre de gliosis reactiva, que se ha puesto en relación con mecanismos de neuroprotección y reparación de la lesión isquémica. Los astrocitos constituyen una de las fuentes más importantes de factores de crecimiento, sobre todo del factor de crecimiento neural (NGF), del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF). Este último factor es capaz de aumentar la permeabilidad vascular, y todos ellos pueden desempeñar un papel importante en la tolerancia isquémica (IJICHI et al, 1995).

Alteraciones microcirculatorias en la isquemia cerebral

La isquemia y la reperusión posterior inducen una respuesta inflamatoria, iniciada en la microcirculación, que coadyuvará a la destrucción celular (CASTILLO y LEIRA, 2001). En la periferia de la zona isquémica, princi-

palmente las células endoteliales, pero también las neuronas, astrocitos y microglia, son activadas para iniciar una respuesta inflamatoria por medio de la liberación de citocinas (DeGRABBA, 1998; HALLENBECK, 1996). Las citocinas son pequeñas glicoproteínas que poseen una gran capacidad de interactuar entre ellas mismas y con muchas estirpes celulares. La interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) son las dos citocinas que inician la respuesta inflamatoria (HALLENBECK, 1996). La activación de estas citocinas en la isquemia cerebral es muy precoz, pero transitoria (LUI et al, 1994).

La IL-1 β y el TNF- α inducen una segunda respuesta inflamatoria, mucho más persistente, mediada por otras dos citocinas, la IL-6 y la IL-8. Estas dos últimas desempeñan un importante papel en el desarrollo de reactantes de fase aguda, incluyendo la fiebre, la proteína C reactiva y el fibrinógeno (ROTHWELL et al, 1991), y en la liberación de un grupo de moléculas, genéricamente conocidas como adhesinas, que originan la agregación leucocitaria y posteriormente su adherencia a elementos conjuntivos de la pared vascular. Se conocen tres grupos de adhesinas: las selectinas, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las integrinas (ADAMS y SHAW, 1994).

Las selectinas son glicoproteínas que contribuyen a la interacción inicial entre leucocitos y células endoteliales en la periferia del infarto. Su acción es transitoria y reversible y conduce a otras interacciones celulares

secundarias mediadas por otros grupos de adhesinas. Las principales moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas son las moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), las moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1) y las moléculas de adhesión plaquetoendotelial-1. Las integrinas también intervienen en la adhesión intracelular, así como en la interacción de estas células con elementos de la matriz extracelular; estas moléculas se activan por la IL-8 (a diferencia con las selectinas y la superfamilia de la inmunoglobulinas que son activadas por la IL-6), y su acción es mucho más tardía (SMITH, 1993).

Como consecuencia de la activación de las adhesinas se origina un reclutamiento de leucocitos y, posteriormente, su agregación y adherencia a la pared vascular. Estas alteraciones son responsables de la obstrucción de la microvascularización y del fenómeno del "no-reflujo". Además, la conversión del endotelio en un estado protrombótico, la producción de radicales libres y el aumento de la permeabilidad vascular, son otros factores responsables del daño celular mediado por la inflamación.

Recientemente se ha demostrado la intervención de algunas metaloproteasas (MMPs) de matriz en la lesión tisular postisquémica. Las MMPs son una familia de enzimas proteolíticas que se encargan del remodelado de la matriz extracelular y que, en conjunto, pueden

degradar todos los constituyentes de la misma. Las MMPs son secretadas como proenzimas que requieren ser activadas. Además, en los tejidos existen inhibidores de la acción de éstas, como la α_2 -macroglobulina y los TIMPs.

La MMP-2 (gelatinasa A) y la MMP-9 (gelatinasa B) han sido implicadas en la isquemia cerebral (ROSENBERG et al, 1996; ROMANIC et al, 1998; FUJIMURA et al, 1999) y son responsables de la ruptura de la barrera hematoencefálica, que trae como consecuencia el desarrollo del edema vasogénico y la facilitación de la transformación hemorrágica del infarto (ROSENBERG et al, 1990).

La relación entre la respuesta inflamatoria y la expresión de las MMPs en cada vez más conocida. Tanto la IL-6 como el TNF- α son citocinas capaces de expresar MMP-9. La región promotora del gen de la MMP-9 contiene una zona de unión para la proteína activadora-1 (AP-1) y para el factor de transcripción nuclear (NF- κ B), que responden a una gran cantidad de estímulos inflamatorios. Los genes de respuesta inmediata (c-fos y c-jun) forman heterodímeros que activan la zona de unión con AP-1 del gen MMP-9 (KUSANO et al, 1998).

Con los conocimientos actuales es posible suponer que la presencia de algunas citocinas, como la IL-6 y el TNF- α estimulan la producción de MMPs, especialmente de la MMP-9. Los leucocitos,

acumulados y adheridos por la acción de las citocinas en la isquemia cerebral, utilizarían la producción de las MMPs para migrar a través del endotelio, desestructurar la barrera hematoencefálica y contribuir a la producción del edema (MONTANER et al, en prensa).

La endotelina es un péptido liberado principalmente por el endotelio vascular, pero también por las neuronas y células gliales, responsable de una potente vasoconstricción. Su concentración aumenta en algunas situaciones patológicas, como la isquemia cerebral. Esta potente y mantenida acción vasoconstrictora es el resultado de la activación de un tipo de receptores de la endotelina, denominados ET_A, presentes en los vasos cerebrales (CARDELL et al, 1994). Otros factores, como los metabolitos del ácido araquidónico y algunos radicales libres, tienen también efectos vasoconstrictores. Además de estos factores bioquímicos, el edema de los astrocitos perivasculares contribuye a la reducción del calibre de la microcirculación (FISCHER et al, 1977).

Mecanismos bioquímicos de la progresión del ictus isquémico

El ictus progresivo supone la conversión de la penumbra isquémica en una zona de lesión irreversible. La mayor demanda metabólica originada por las ondas de despolarización recurrente que aparecen en la zona de la penumbra isquémica, ocasionan una mayor demanda metabólica. Estas mayores exigencias de aporte de nutrientes no pueden ser cumplimentadas ante un FSC muy reducido, por lo que el umbral de perfusión se

hace cada vez más crítico, y zonas de penumbra se incorporan progresivamente al parénquima cerebral no viable. Sin embargo, como toda la zona de penumbra isquémica es clínicamente expresiva, es probable que el deterioro neurológico implique también el reclutamiento, no sólo de esta zona, sino de la región de oligohemia más periférica (HOSSMANN, 1994).

Con niveles de FSC inferiores a 22 mL/100g/min se produce la liberación de grandes cantidades de glutamato y de otros aminoácidos neuroexcitadores, capaces de inducir ondas de despolarización recurrentes en la zona de penumbra isquémica (HOSSMANN, 1994). El glutamato es el más potente predictor bioquímico de infarto cerebral progresivo; niveles plasmáticos de glutamato superiores a 200 μ M/L en las primeras 24 h desde el inicio de la sintomatología, predicen el deterioro neurológico con una probabilidad del 92% (CASTILLO et al, 1997 a). Concentraciones elevadas de glicina también se han asociado con el aumento de la frecuencia de deterioro neurológico precoz (CASTILLO et al, 1997 a). El aumento de la concentración de glutamato y glicina, y la disminución de la concentración del GABA en plasma, son también importantes predictores de deterioro neurológico en las primeras 48 horas del curso clínico en los infartos lacunares, especialmente en los localizados en los núcleos de la base (SERENA et al, 2001).

A pesar de estos datos, el glutamato y los otros aminoácidos excitadores o inhibidores, a las concentraciones que se encuentran en la zona de penumbra isquémica, es difícil que

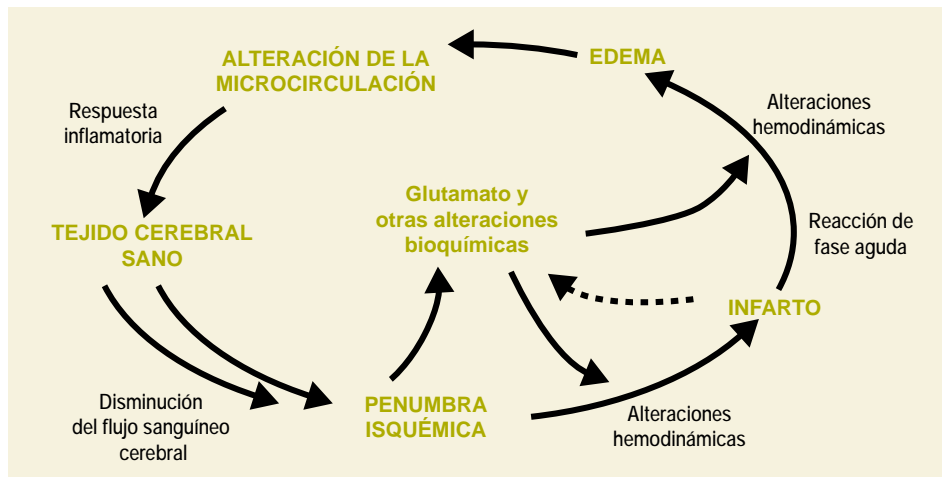


Figura 3. Mecanismos que justifican la progresiva conversión de la zona de penumbra isquémica en tejido necrosado y el reclutamiento de porciones de tejido oligohémico, responsables del deterioro neurológico que aparece en la tercera parte de los pacientes con ictus isquémicos en las primeras 48 horas.

por sí solos originen necrosis neuronal (HOSSMANN, 1994). El desarrollo de otros mecanismos secundarios a la liberación del glutamato pueden permitir sucesivas incorporaciones de zonas no viables, aumentar el volumen del infarto y justificar el deterioro neurológico clínico (Fig. 3).

Experiencias clínicas han demostrado una fuerte relación entre el aumento de los depósitos de hierro (como fuente patrocinadora de radicales libres) y el deterioro neurológico; concentraciones de ferritina plasmática superiores a 285 µg/mL se asocian con frecuencias 33 veces mayores de deterioro neurológico (DÁVALOS et al, 2000). El NO• también es un factor importante en la progresión de la penumbra isquémica y en la muerte neuronal, especialmente en las zonas

más periféricas, donde la presencia de oxígeno facilita la producción de peroxinitritos (CASTILLO et al, 2000 a). Los mecanismos inflamatorios también desempeñan un papel fundamental en la progresión del infarto, y concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 son un potente predictor de deterioro neurológico precoz (VILA et al, 2000).

La hiperglucemia, la hipertermia, la cefalea, las crisis comiciales en las primeras horas del ictus y la presencia de hipodensidad precoz en las imágenes de la TC, o de hiperseñales en las de RM-DWI, son importantes marcadores de infarto cerebral progresivo. Los mecanismos por el cuales estos marcadores clínicos, analíticos y de neuroimagen condicionan un deterioro neurológico solo son parcialmente conocidos.

Niveles elevados de glucemia durante la fase aguda del ictus isquémico originan un aumento de la concentración de ácido láctico (DÁVALOS et al, 1999) y el efecto de la hipertermia sobre la progresión del infarto es dependiente de la neurotoxicidad del glutamato (CASTILLO et al, 1999 a) y posiblemente de la IL-6 y del TNF-α (CASTILLO et al, 1999 b). La cefalea durante la presenta-

ción del ictus isquémico está mediada por el glutamato, por el NO• y por la IL-6 (LEIRA et al, en prensa). El empeoramiento neurológico asociado a las convulsiones durante la fase aguda del ictus aparece en los infartos corticales, como resultado del aumento de concentración del glutamato extracelular liberado en esta zona (TANAKA et al, 1997). La presencia de hipodensidad precoz en la TC se

	Beneficio	Efectos adversos
Inhibidores de la liberación del glutamato		
Fosfenitoína	-	-
Lubeluzol	++	-
Lifarizina	-	+
Antagonistas de los canales del Ca²⁺ voltaje-dependientes		
Nimodipino	-	+
Flunaricina	-	+
Antagonistas de los receptores NMDA		
Selfotel	-	+
Dextrofan	-	+
Aptiganel	-	+
Eliprodil	-	-
Gavestinel	-	-
Hiperpolarizantes de las membranas neuronales		
Clometiazol	++	-
MaxiPost	-	-
Inhibidores de la peroxidación lipídica		
Tirilazad	-	+
Ebselen	+	-
Protectores de membranas celulares		
Citicolina	+	-
Piracetam	++	-
Antiinflamatorios		
Enlimomab	-	+

TABLA 1. Fármacos neuroprotectores ensayados en clínica humana

ha asociado con el ictus progresivo (DÁVALOS et al, 1999; TONI et al, 1995). El potencial del glutamato para inducir edema citotóxico es bien conocido (CASTILLO, 2000; SCHENEIDER et al, 1992), lo mismo que el aumento de la permeabilidad vascular y edema vasogénico originado por el NO• y por los mecanismos de inflamación (CASTILLO y LEIRA, 2001; CASTILLO et al, 2000 a; DeGRABA, 1998; VILA et al, 2000). La presencia de este edema, citotóxico y vasogénico, justifica la presencia de la hipodensidad precoz en la TC o de la hiperseñal, más precoz todavía, en las imágenes de RM-DWI.

FÁRMACOS NEUROPROTECTORES

Durante la última década se ha investigado el efecto de numerosos fármacos en el ictus isquémico. Aunque por el momento no existe evidencia convincente de un tratamiento neuroprotector eficaz para el ictus agudo, algunos fármacos han mostrado, en amplios estudios controlados, resultados contradictorios, parcialmente positivos o beneficiosos en determinados subgrupos de pacientes (DÁVALOS, 1999) (Tabla 1). La misma falta de evidencia existe en la actualidad para la eficacia de las medidas de neuroprotección no farmacológica (como el control de la hiper o hipoglucemia, hipertermia, hiper o hipotensión arterial, hiper o hipoxemia, o para la regulación del volumen plasmático), a pesar de estar ampliamente recomendadas (ADAMS et al, 1994).

Inhibidores de la liberación del glutamato

Actúan bloqueando los canales del Na⁺ voltaje-dependientes presinápticos, evitando la despolarización de la membrana y la liberación del glutamato. Entre este grupo farmacológico, la *fosfenitoína*, precursor de la fenitoína, en un estudio en el que se incluyeron 462 pacientes, no demostró beneficio (DE KEYSER et al, 1999). El *lubeluzol* es un compuesto benzotiazólico que también impide el aumento de la concentración extracelular de glutamato. Los estudios en fase II demostraron una reducción de la mortalidad en los pacientes tratados. Sin embargo, dos estudios en fase III, aplicando un mismo protocolo, obtuvieron resultados contradictorios: el estudio norteamericano (GROTTA et al, 1997) evidenció una reducción de la mortalidad y una mejoría significativa de la capacidad funcional y dependencia, que no fue observada en el estudio europeo-australiano (DIENER et al, 1998). Sin embargo, en este último estudio se observó un efecto favorable en los pacientes con un ictus leve o moderado. Un último ensayo clínico diseñado para clarificar la discrepancia entre estos estudios ha sido negativo. La utilización de la lifarizina ha tenido que ser interrumpida en la fase II por hipotensión arterial (SQUIRE et al, 1996).

Antagonistas de los canales del Ca²⁺ voltaje-dependientes

La regulación de la entrada del Ca²⁺ en el interior de las neuronas ha sido una

de las estrategias de neuroprotección más ensayadas. El *nimodipino* es un inhibidor de los canales del Ca²⁺ tipo L y la *flunaricina* actúa principalmente sobre los canales tipo T. El metaanálisis del nimodipino por vía oral no demostró eficacia, aunque en el subgrupo de pacientes tratados en las primeras horas existió un beneficio significativo (MOHR et al, 1994). El VENUS (Very Early Nimodipine Use in Stroke), que fue planificado para confirmar esta hipótesis, fue interrumpido por falta de beneficio (HORN et al, 1999). La administración intravenosa del *nimodipino* fue perjudicial debido a sus efectos hemodinámicos (WAHLGREN et al, 1994). La utilización de la *flunaricina* tampoco demostró eficacia como neuroprotector en el ictus isquémico (FRANKE et al, 1996).

Antagonistas de los receptores NMDA

Los inhibidores de los receptores del glutamato, especialmente los que bloquean los receptores NMDA, reducen el tamaño del infarto y el déficit neurológico en modelos de isquemia cerebral focal (DE KAYSER et al, 1999), pero su utilización clínica ha presentado muchos efectos adversos. El *selfotel*, antagonista competitivo de los receptores NMDA, en un estudio en fase III, ha mostrado un incremento no significativo de la mortalidad y una elevada frecuencia de efectos psiquiátricos adversos, por lo que se ha abandonado su investigación clínica (DAVIS et al, 1997). El *dextrorfan* y el *aptiganel*, antagonistas no competitivos del NMDA, se interrumpieron por una relación desfavorable entre el riesgo y el beneficio y un aumento de los efectos adversos.

El *eliprodil* reduce la acción del glutamato por interferir el lugar de la poliamina en el receptor NMDA, pero no demostró una diferencia significativa con el placebo. El *gavestinel*, antagonista de la glicina en el receptor NMDA, en dos extensos y bien diseñados estudios en fase III, evidenció una excelente tolerancia, pero ninguna eficacia en el objetivo principal (capacidad funcional a los tres meses), ni en ningún objetivo secundario analizado (LEES et al, 2000; SACCO et al, 2001).

Hiperpolarizantes de las membranas neuronales

El *clometiazol* aumenta la actividad del GABA a través de la estimulación de los receptores GABA_A. La hiperpolarización neuronal originada por el GABA contrarresta la despolarización celular originada por la isquemia. El fármaco fue efectivo en modelos experimentales, pero un gran estudio en fase III que incluyó 1350 pacientes resultó negativo (WAHLGREN et al, 1999). Un análisis posterior sugiere que el *clometiazol* podría ser beneficioso en pacientes con infartos totales de la circulación anterior.

El *MaxiPost* consigue la hiperpolarización de las neuronas a través de la apertura de los canales del K⁺, disminuyendo asimismo la entrada de Ca²⁺ y la liberación de glutamato. Un estudio en fase III con 1990 pacientes no demostró beneficio (BOZIK et al, 2000).

Inhibidores de la peroxidación lipídica

El *tirilazad* inhibe la peroxidación de los ácidos grasos de las membranas celulares

mediada por radicales libres. En dos grandes estudios en fase III utilizando una dosis de 6 mg/kg/día no se observó mejoría en pacientes con ictus isquémico (THE RANTTAS INVESTIGATORS, 1996). Estudios posteriores con dosis más elevadas fueron suspendidos por problemas de seguridad.

El *ebsele*n es un compuesto con actividad antioxidante que inhibe la peroxidación lipídica. En 302 pacientes con ictus isquémico, se percibió una mejoría en el grupo de pacientes tratados, que fue más significativa en aquellos que recibieron el fármaco en las primeras 24 horas, pero no después (YAMAGUCHI et al, 1998).

Protectores de las membranas celulares

La *citicolina* es un compuesto que estimula la síntesis de fosfatidilcolina, un fosfolípido esencial para el mantenimiento de las membranas celulares. La *citicolina* reduce el volumen del infarto cerebral en modelos experimentales (SECADES, 2002). En un estudio en fase III se observó mejoría en la evolución funcional en los pacientes tratados con *citicolina*, en comparación con los que recibieron placebo. El porcentaje de los pacientes recuperados a los 3 meses fue del 47% en los tratados con *citicolina* y del 31% en los del grupo placebo ($p=0,02$), lo que supuso un incremento relativo del 52% en la probabilidad de recuperación neurológi-

ca (CLARK et al, 1997). El estudio en el subgrupo de pacientes con una escala NIH \geq 8 evidenció un porcentaje más elevado de beneficio (CLARK et al, 1999). En un ulterior estudio, estos autores analizaron los efectos de *citicolina* a dosis de 2000 mg (CLARK et al., 2001), si bien los resultados no fueron concluyentes. Recientemente se ha comunicado un análisis de datos agrupados (DÁVALOS et al., 2001) en el que se comprueba que *citicolina* incrementa de forma significativa la recuperación total de pacientes con ictus moderados a severos tratados durante las primeras 24 horas en comparación con placebo (25.2% vs. 20.2%; OR, 1.33; 95%CI, 1.10-1.62; $p=0.0034$). Así mismo, existe una revisión sistemática avalada por la Cochrane Library que demuestra que el tratamiento con *citicolina* reduce de forma significativa las tasas de mortalidad e incapacidad tardías en un 10-12% en comparación con placebo (SAVER et al., 2002). Por otro lado, se ha demostrado un efecto dosis-dependiente de *citicolina* en la reducción del volumen del infarto cerebral valorado mediante técnicas de perfusión-difusión (+84% placebo, +34% 500 mg, +1,8% 2000 mg) (WARACH et al. 2002).

El *piracetam* es otro fármaco que actúa sobre las membranas de las neuronas y de los hematíes. Un estudio en fase III resultó negativo, pero un análisis posterior evidenció beneficio en un subgrupo de pacientes tratados en las 7 primeras

horas desde el inicio de los síntomas (DeDEYN et al, 1997). No obstante, una revisión sistemática no avala su utilización en esta patología (RICCI et al., 2001).

Antiinflamatorios

El *enlimomab*, un anticuerpo monoclonal contra la ICAM-1, que actúa inhibiendo la adhesión leucocitaria y su migración a través del endotelio vascular, logró disminuir el tamaño del infarto en modelos animales de isquemia focal transitoria. Sin embargo, en un estudio en fase III realizado en 625 pacientes, el *enlimomab* ha resultado negativo (THE ENLIMOMAB ACUTE STROKE STUDY INVESTIGATORS, 1997), posiblemente por la respuesta inflamatoria apreciada en los pacientes tratados, lo que puede contrarrestar el beneficio del fármaco.

¿TODAVÍA ES POSIBLE LA NEUROPROTECCIÓN EN LA ISQUEMIA CEREBRAL?

En los últimos años, el conocimiento progresivo de la compleja fisiopatología de la isquemia cerebral, ha condicionado el desarrollo de una gran cantidad de sustancias para bloquear, a diferentes niveles, la cascada isquémica. Muchas de estas sustancias han demostrado una considerable eficacia en diversos modelos animales de isquemia cerebral. Sin embargo, como acabamos de exponer, el traslado de estos resultados a la clínica humana no ha sido satisfactorio, por lo que cabe preguntarse si la neuroprotección es todavía un objetivo alcanzable para los pacientes con ictus (LIEBESKIND y KASNER, 2001).

La esperanza de disponer de un fármaco de uso universal que por sí sólo cure el ictus isquémico es, sin duda, una utopía inalcanzable. Sin embargo, el análisis y la reconsideración de los aciertos, pero también de los múltiples fallos habidos en los ensayos clínicos desarrollados para estudiar la neuroprotección en el ictus isquémico, permiten confiar, con una razonable certeza, en que, en un futuro inmediato, podamos disponer de neuroprotectores eficaces para determinadas situaciones y para determinados pacientes con ictus. Para ello parece necesario la adopción de nuevas estrategias basadas en los siguientes factores.

Necesidad de cumplimentar todas las fases del proceso de desarrollo de un nuevo fármaco

La necesidad de conseguir nuevos fármacos, más eficaces y más seguros, es un proceso extraordinariamente caro, que se realiza a expensas de la industria farmacéutica, de la industria biotecnológica y de los recursos públicos. La necesidad de rentabilizar rápidamente estas inversiones, tanto privadas como públicas, colisiona con la lentitud que en ocasiones es necesaria para el conocimiento exhaustivo de los posibles efectos adversos y beneficiosos de los nuevos fármacos. Debido a ello, para el desarrollo óptimo de nuevas terapéuticas es preciso que los investigadores, y las estructuras que soportan la inversión económica necesaria, sigan estrictas recomendaciones, técnicas y éticas (STROKE THERAPY ACADEMIC INDUSTRY ROUNDTABLE I y II, 1999 y 2001).

La investigación de un nuevo fármaco neuroprotector para la isquemia cerebral debe iniciarse con un protocolizado estudio preclínico que incluya conocimientos básicos de la nueva molécula, cómo es metabolizada y bajo qué condiciones penetra en el sistema nervioso central, toxicidad, teratogeneidad y mecanismos de actuación. Debe aplicarse el fármaco en modelos animales que se aproximen lo más posible a la clínica humana y desarrollar estudios farmacocinéticos que permitan orientar sobre las dosis recomendadas para el hombre. Después de alcanzar estos conocimientos, el neuroprotector debe iniciar el largo camino del estudio en el hombre (DeGRABA y PETTIGREW, 2000). La fase I de los ensayos clínicos intenta determinar, en voluntarios sanos, el perfil de dosis y de toxicidad aceptable. La fase II ya se diseña en pacientes, debidamente seleccionados, para conocer la dosis y seguridad del fármaco (fase IIa) y estimar la eficacia del mismo (fase IIb). La fase III se diseña para confirmar definitivamente la eficacia y seguridad del neuroprotector, para lo que es necesario la inclusión de un gran número de pacientes. Excepto en la fase I, los estudios deben ser ciegos y controlados con placebo. Por último, la fase IV es necesaria, en ocasiones, para comprobar la eficacia y seguridad del fármaco en la práctica clínica habitual.

El análisis de algunos de los ensayos clínicos llevados a cabo en neuroprotec-

ción permite suponer que, para reducir costes y tiempo, algunas compañías diseñaron conjuntamente la fase II y III, y que los estudios preclínicos no fueron suficientemente completos. Un desarrollo más adecuado hubiese evitado muchos estudios en fase III o hubiese permitido desarrollarlos con más posibilidades de éxito (MOHR et al, 1998).

La ventana terapéutica

La utilización de un neuroprotector muchas horas después de iniciada la sintomatología no tiene lógica científica y, con seguridad, justifica alguno de los resultados negativos obtenidos en ensayos clínicos. La neuroprotección deberá ser aplicada durante la existencia de una zona de penumbra isquémica, es decir, cuándo exista la posibilidad de limitar la progresión del daño isquémico.

Sin embargo, la duración de la viabilidad tisular, o lo que es lo mismo, la ventana terapéutica, no ha sido establecida con fiabilidad en el cerebro humano (CHAMORRO, 1999). Es probable que esta ventana terapéutica no va a ser igual en todos los pacientes, ya que el tipo de infarto o el estado de la circulación colateral pueden condicionar variaciones tan importantes, como de menos de una hora hasta pasadas 24 horas de viabilidad tisular (BARON et al, 1995; DÁVALOS et al, 1997).

El empleo de nuevas técnicas diagnósticas que permiten diferenciar entre el

tejido isquémico viable y la isquemia irreversible, parece imprescindible para seleccionar adecuadamente los pacientes susceptibles para recibir un tratamiento neuroprotector. El estudio de RM de difusión permite identificar, con gran precocidad, lesiones que pueden considerarse ya irreversibles (Fig. 4). La combinación con estudios de RM de perfusión puede ayudar para reconocer la zona de penumbra isquémica; aunque con excepciones, un patrón de una zona de hipoperfusión mayor que la zona de hiperseñal en la RM de difusión equivale a tejido cerebral afectado, pero todavía viable (BARBER et al, 1998). La PET es el marcador de viabilidad tisular más fiable, aunque la limitada disponibilidad hace

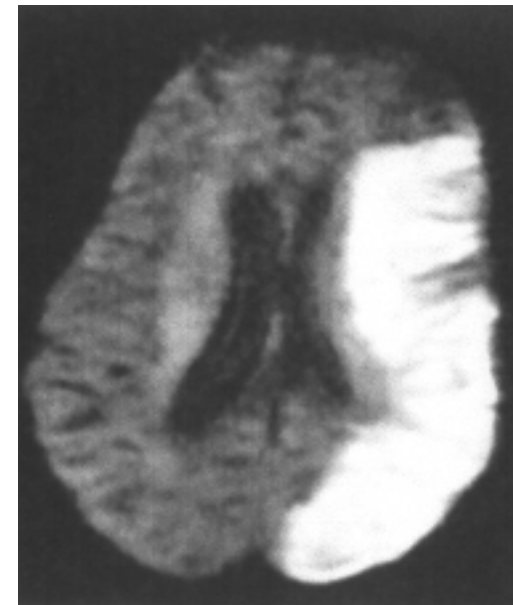


Figura 4. Imagen de RM de difusión (DWI) de un paciente de 61 años con déficit neurológico de 2 horas y 15 minutos de evolución. Puede apreciarse una hiperseñal en la totalidad del territorio de la arteria cerebral media, incompatible con un posible beneficio de ningún tipo de tratamiento neuroprotector.

que tenga poca aplicabilidad en la práctica clínica (HEISS et al, 2001).

Diseño del ensayo clínico

Uno de los aspectos que se ha relacionado con el mal resultado obtenido en los ensayos clínicos de neuroprotección ha sido el diseño poco apropiado de los mismos.

La selección de los pacientes ha de establecerse de acuerdo con el mecanismo de acción del neuroprotector. No parece aconsejable la utilización de antagonistas o bloqueantes de los canales de los aminoácidos neuroexcitadores en pacientes con infartos localizados preferentemente en la sustancia blanca, ni la recomendación del uso de inhibidores de los radicales libres o antiinflamatorios en infartos en los cuales la reperfusión sea poco probable. Al mismo tiempo es necesario adecuar la sincronización entre el tipo de fármaco y el momento y duración de su administración: una neuroprotección precoz y de breve duración deberá postularse para antagonistas del glutamato, o de los receptores NMDA, o de los canales del Ca^{2+} ; sin embargo, la administración podrá ser más retrasada y más duradera en los inhibidores de los radicales libres o en los antiinflamatorios (LEES, 2000; DYKER y LEES, 1998) (Fig. 5). El uso de marcadores bioquímicos en el plasma de pacientes durante la fase aguda del ictus puede ayudar a establecer el mecanismo involucrado más intensamente en cada caso y, por lo tanto, en la selección del neuroprotector más idóneo.

La intensidad del déficit neurológico es otra variable a tener en cuenta para la adecuada

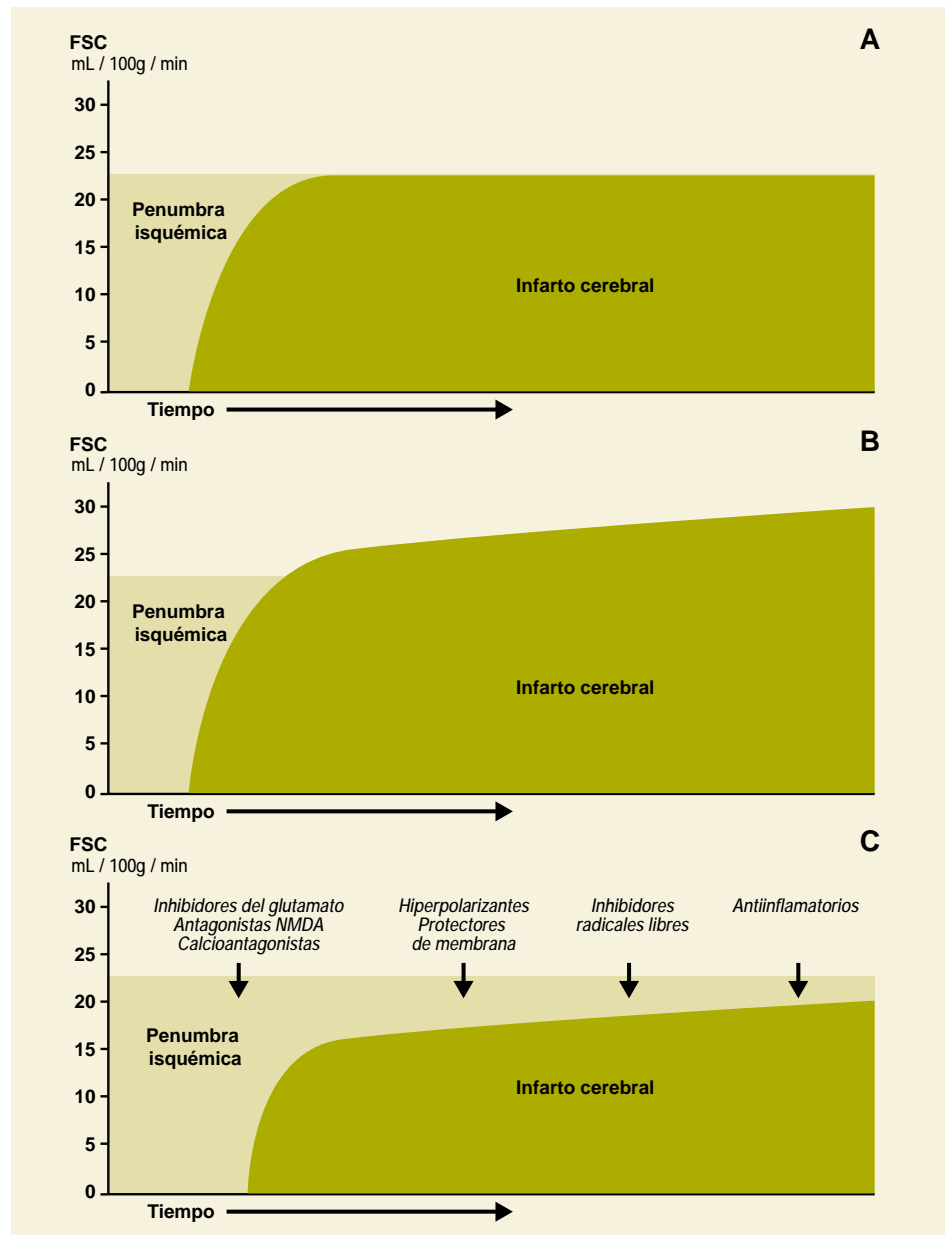


Figura 5. Modelo teórico del comportamiento de la penumbra isquémica en diferentes situaciones clínicas. **A.** Ictus isquémico estable: la penumbra, de corta duración se transforma en infarto cerebral. **B.** Ictus progresivo: además de la conversión de la penumbra, hay tejido oligohémico que se incorpora a la zona de infarto. **C.** La neuroprotección aumenta la duración de la penumbra isquémica de forma sincronizada con los diferentes tipos de fármacos.

selección de los pacientes. Los enfermos comatosos o con desviación de la mirada conjugada, en los que se supone infartos extensos, difícilmente se van a beneficiar de una terapia neuroprotectora. De la misma forma, pacientes con déficits neurológicos mínimos o transitorios no son candidatos adecuados para este tipo de tratamiento.

Un aspecto habitualmente no contemplado en los ensayos clínicos con neuroprotectores es el adecuado control de variables clínicas o metabólicas asociadas a mal pronóstico. La hipertermia o la hiperglucemia durante la fase aguda de la isquemia cerebral son factores que condicionan un peor pronóstico (CASTILLO et al, 1994), posiblemente con una capacidad superior al efecto beneficioso del neuroprotector. Protocolizar el control de estas variables para conseguir poblaciones homogéneas, o su introducción como covariables en los análisis que midan la eficacia del fármaco, pueden ayudar a valorar de forma más adecuada el efecto de la neuroprotección farmacológica.

También es necesario adecuar los objetivos primarios y secundarios del ensayo clínico al posible efecto del fármaco. Conseguir la ausencia del déficit neurológico medido con diversas escalas es un objetivo dudosamente alcanzable. El efecto más probable de un neuroprotector es evitar o disminuir la transformación de la zona de penumbra isquémica en infarto; clínicamente este hecho equivaldrá a la disminución de la probabilidad del deterioro neurológico. Por lo tanto, conseguir una menor probabilidad de infarto progresivo

parece un objetivo más adecuado para un neuroprotector, que alcanzar la puntuación 0 de la escala de Rankin (CASTILLO, 1999 b; DeGRABBA et al, 1999).

Margen terapéutico para la neuroprotección

La ambición de la industria parece haberse obsesionado en el desarrollo de un fármaco de uso universal y máxima tolerancia (DeGRABA y PETTIGREW, 2000). Sin embargo, la complejidad de los mecanismos bioquímicos implicados en el infarto cerebral, la variabilidad de los mismos en los distintos tipos de isquemia cerebral y, posiblemente en cada paciente, parece que obligan a la especificidad en la búsqueda de un determinado fármaco para cada situación clínica. Es razonable pensar que la eficacia dependerá de la especificidad: un inhibidor de los radicales libres en un paciente en el que no exista reperusión será totalmente ineficaz. La alternativa de un neuroprotector de excelente tolerancia, que pueda administrarse en todo tipo de pacientes, sin pruebas diagnósticas previas, implicará un objetivo de eficacia terapéutica más modesta. La estrategia “pan para todos” versus “traje a la medida” (CHAMORRO, 1999) debe ser planteada con claridad cuando se intente evaluar el beneficio esperado de un determinado tipo de neuroprotección.

Una alternativa atractiva sería la utilización de un cocktail de una apropiada selección de varios neuroprotectores que actuaran sinérgicamente o en diferentes fases de la cascada isquémica. Los estudios en modelos

animales utilizando diversas combinaciones de antagonistas de los receptores del glutamato, antagonistas de los canales voltaje-dependientes del Ca²⁺, agonistas de los receptores del GABA, citicolina, tirilazad y factor de crecimiento de los fibroblastos, han dado resultados muy satisfactorios (LYDEN y LONZO, 1994; ONAL et al, 1997). Sin embargo, este enfoque terapéutico precisaría de la colaboración de diferentes compañías farmacéuticas, más acostumbradas a la competición que a compartir los conocimientos.

El margen terapéutico de los neuroprotectores, ya por sí limitado, recientemente está más cuestionado por el uso simultáneo de la terapéutica trombolítica. En ensayos actuales de neuroprotección, con una ventana terapéutica de 6 horas, la utilización de trombolíticos es de aproximadamente el 25%; con ventanas terapéuticas de 3 horas el porcentaje de utilización de fármacos trombolíticos superará ampliamente este porcentaje. Es conocido que el tratamiento trombolítico consigue una repermeabilización del vaso obstruido en más de la mitad de los pacientes, y una reversibilidad del cuadro clínico en más del 40% (CASTILLO, 1999 a).

Ante esta situación cabe preguntarse cuál puede ser el margen terapéutico para la neuroprotección. Las expectativas más razonables sugieren que la neuroprotección tendrá su razón de ser en varias

situaciones clínicas: en aquellos pacientes no candidatos a la trombólisis, para mantener viable el tejido isquémico durante más tiempo y alargar la ventana terapéutica para los trombolíticos, y para inhibir o controlar las reacciones adversas derivadas de la reperfusión.

Con estas premisas sólo es aceptable el optimismo. En ningún momento de la historia ha existido la conjunción de tantos factores positivos: conocimiento casi exhaustivo de los mecanismos implicados en la isquemia cerebral, desarrollo biotecnológico abrumador, inversión de la industria en neuroprotección inimaginable en los tiempos del nihilismo terapéutico y una sensibilización socio-sanitaria creciente en la consideración del ictus como una urgencia neurológica tratable (CASTILLO et al, 2000 b). Sólo hace falta la chispa que catalice todo este esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA 2000-2002.

Albers GW, Alberts MJ, Broderick JP, Lyden PD, Sacco RL (2000).

Recent advances in stroke management.
J Stroke Cerebrovasc Dis 9:95-105.

Auer RN (2001).

Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia.
Ann N Y Acad Sci 939:271-282.

Baron JC (2001).

Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach.
Brain 124:2-4.

Bozic ME, Hommel M, Grotta J, Fisher M, Fayad P, Bogousslavsky J (2001).

POST-011: Efficacy and safety of MaxiPost in patients with acute stroke.
Cerebrovasc Dis 11 (supl 4):127.

Brott T, Bogousslavsky J (2000).

Treatment of acute ischemic stroke.
N Eng J Med 343:710-722.

Castillo J.

Fisiopatología de la isquemia cerebral.
Rev Neurol 2000; 30:459-464.

Castillo J, Rama R, Dávalos A (2000 a).

Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke.
Stroke 31:852-857.

Castillo J, Chamorro A, Dávalos A et al (2000 b).

Conferencia de consenso: Atención multidisciplinaria del ictus cerebral agudo.
Med Clín 114:101-106.

Castillo J, Leira R (2001).

Predictors of deteriorating cerebral infarct: role of inflammatory mechanisms. Would its early treatment be useful?
Cerebrovasc Dis 11 (suppl 1):40-48.

Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE (2001).

A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients.
Neurology 57: 1595-1602

Dávalos A, Castillo J, Marrugat J, et al (2000).

Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarcts.
Neurology 54:1568-1574.

Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Secades JJ, Mercadal J, López S, Lozano R, Warach S, Sherman D, Clark W (2001).

A composite data analysis of citicoline in acute ischemic stroke.
Ann Neurol 50(Suppl 1):S13

DeGraba TJ, Pettigrew LC (2000).

Why do neuroprotective drugs work in animals but not humans?
Neurol Clin 19:475-493.

Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Ground M, Pawlik G (2001).

Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia.
Brain 124:20-29.

Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, Saver J (2001).

Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century.
Stroke 32:1349-1359.

Lees KR (2000).

Neuroprotection.
Br M Bull 56:401-412.

Lees KR, Asplund K, Carolei A, et al for the GAIN International Investigators (2000).

Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomized trial.
Lancet 355:1949-1954.

Liebeskind DS, Kasner SE (2001).

Neuroprotection for ischaemic stroke: an unattainable goal?
CNS Drugs 15:165-174.

Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E (2001).

Piracetam for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001.
Oxford: Update Software.

Sacco RL, De Rosa JT, Haley EC, et al. for the GAIN Americas Investigators (2001).

Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke. GAIN Americas: a randomized controlled trial.
JAMA 285:1719-1728.

Saver JL, Wilterdink J (2002).

Choline precursors in acute and subacute human stroke: A meta-analysis.
Stroke 33:353.

Secades JJ (2002).

CDP-choline: Updated pharmacological and clinical review.
Methods Find Exp Clin Pharmacol 24(Supl. 2): 1-56

Serena J, Leira R, Castillo J, Pumar JM, Castellanos M, Dávalos A (2001).

Neurological deterioration in acute lacunar infarctions. The role of excitatory and inhibitory neurotransmitters.

Stroke 32:1154-1161.

Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II) (2001).

Recommendations for clinical trial evaluation of acute stroke therapies.

Stroke 32:1598-1606.

Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A (2000).

Proinflammatory cytokines and early stroke progression.

Stroke 31:2325-2329.

Warach S, Harnett K (2002).

Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: Evidence of neuroprotection in human stroke?

Stroke 33:354.

NOTA: la bibliografía completa puede solicitarse de Ferrer Grupo.

CUESTIONARIO: sólo una pregunta es válida

Preguntas

1. Cual de los siguientes no puede considerarse nunca como un estudio post-autorización

- a. Un estudio naturalista
- b. Un estudio de farmacovigilancia
- c. Un estudio de investigación de resultados en salud
- d. Un estudio farmacoeconómico
- e. Un ensayo clínico de fase III

2. Cual de los siguientes no es un objetivo de los estudios post autorización

- a. Estudiar nuevas indicaciones
- b. Identificar nuevas reacciones adversas
- c. Establecer la efectividad de un medicamento
- d. Evaluar la eficiencia de un medicamento
- e. Valorar el cumplimiento

3. La validez de un estudio epidemiológico implica

- a. Que su tamaño muestral es el apropiado
- b. Que los posibles errores sistemáticos o sesgos no explican los resultados del estudio
- c. Que el resultado es estadísticamente significativo
- d. Que el resultado del estudio tiene una explicación biológica
- e. Que los resultados del estudio son consistentes con otros estudios

4. El odds ratio es

- a. Una medida de frecuencia
- b. La razón entre dos incidencias
- c. Una medida de asociación típica de los estudios de casos y controles
- d. Una medida de la precisión de un estudio
- e. Una medida de asociación que solo es válida cuando la enfermedad es infrecuente

5. Si en un estudio de cohorte en el que se estudia la asociación entre los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y la hemorragia digestiva alta, se ha obtenido un RR = 3,5 , con un IC95% de 2,0-6,0, ¿qué interpretación cabría hacer?

- a. No hay asociación entre el uso de AINE y la hemorragia digestiva alta
- b. Hay una asociación positiva que no es estadísticamente significativa
- c. Los resultados del estudio muestran que los AINE incrementan el riesgo de presentar hemorragia digestiva alta
- d. Los AINE protegen de hemorragia digestiva alta
- e. El estudio sugiere una asociación positiva pero la estimación es tan imprecisa que los resultados no son interpretables

6 . Cual de las siguientes afirmaciones es correcta para un estudio de cohorte

- a. Es siempre prospectivo
- b. Solo son útiles si la enfermedad es infrecuente
- c. Está especialmente indicado para estudiar acontecimientos clínicos que requieren periodos de exposición prolongados
- d. Es el único estudio observacional que permite medir incidencias de forma directa
- e. Es un estudio epidemiológico experimental

7. Cual de las siguientes es la principal ventaja de las bases de datos sanitarias informatizadas para la realización de estudios farmacoeconómicos

- a. Contienen información de todos los medicamentos que toman los pacientes
- b. No necesitan la validación de la información
- c. Permiten realizar estudios en menor tiempo y con menos recursos que el abordaje tradicional (estudios de campo)
- d. Carecen de problemas de confidencialidad
- e. Permiten controlar por cualquier factor de confusión

8. Cual de las siguientes afirmaciones es falsa respecto a los estudios de casos y controles

- a. Los controles son pacientes que no tienen la enfermedad objeto de estudio
- b. Los controles deben ser representativos de la exposición de la población fuente de la que han surgido los casos
- c. Suelen ser más eficientes que los estudios de cohorte
- d. Sirven para estimar la incidencia de las enfermedades
- e. Permiten estudiar la asociación entre la enfermedad y varios factores en el mismo estudio

9. Cual de las siguientes afirmaciones es cierta sobre los estudios post-autorización

- a. Carecen de normativa en España
- b. No requieren que se solicite el consentimiento de los participantes
- c. No se precisa su revisión por un CEIC
- d. Están sujetos a la misma regulación que los ensayos clínicos
- e. Les afecta lo expresado en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal

10. De las cinco razones que enumeramos a continuación cuales de ellas pueden ser consideradas como factores en el cambio producido en la orientación de los sistemas de salud:

- 1.- **Envejecimiento de la población.**
- 2.- **Aumento del número y de la especialización de los profesionales.**
- 3.- **El notable aumento experimentado por las tecnologías (incluyendo la incorporación de nuevos medicamentos).**
- 4.- **Incremento de la demanda de la población.**
- 5.- **Las presiones para controlar el crecimiento de los gastos sanitarios.**

- a. Son verdaderas la 1, 3 y 5
- b. Son falsas 2 y 4
- c. Todas son falsas.
- d. Las cinco son verdaderas.
- e. Son verdaderas las 2, 4 y 5

11. Tres tipos de restricciones contempla la legislación de la Comunidad Europea en relación con la libertad de actuación en el mercado farmacéutico

- a. Restricciones que hacen referencia a la fijación de precios de los medicamentos
- b. Restricciones relativas a la puesta en el mercado de medicamentos
- c. Restricciones en orden a la publicidad del medicamento
- d. Todas son ciertas
- e. Ninguna de ellas es verdadera

12. La Directiva 89/105/CEE, del Consejo. Uno de los aspectos más interesantes del mercado del medicamento, que en principio, parece contradice la esencia misma de un mercado libre, es la fijación de los precios por los poderes públicos. De la misma se puede deducir

- a. Elimina la posibilidad de competencia
- b. Se fijan los precios precisamente porque no hay competencia
- c. El objetivo prioritario de dichas medidas es "la mejora de la sanidad pública garantizando el abastecimiento adecuado de medicamentos a un costo razonable..."
- d. Se fijan los precios precisamente porque la competencia es insuficiente
- e. Son verdaderas la c y d

13. Intercambio electrónico de datos es

- a. EDI
- b. Podemos definirlo como la transmisión de datos estructurados, mediante mensajes en estándares convenidos, desde una aplicación informática a otra por medios electrónicos y con una intervención humana mínima.
- c. Se refiere a un sistema de comunicación no utilizado en logística
- d. Todas son verdaderas
- e. Las respuestas a y b son verdaderas.

14. El Plan Nacional de Hemoterapia tiene como objetivos principales

- a. Autosuficiencia en sangre y sus derivados
- b. Garantías de seguridad para el donante y el receptor
- c. Utilización óptima de los hemoderivados
- d. Ninguna de las respuestas anteriores es correcta
- e. a, b y c son correctas

15. El autoabastecimiento en hemoderivados en España

- a. Es una realidad
- b. Es variable en función de la demanda
- c. Es previsible a corto plazo
- d. Es previsible a largo plazo
- e. Ninguna es correcta

16. Para garantizar la seguridad de los hemoderivados, se recomienda la aplicación de la(s) etapa(s) siguiente(s)

- a. Selección de donantes
- b. Aplicación de métodos de purificación específicos
- c. Cribado de donaciones
- d. Métodos de eliminación o inactivación viral
- e. a, c y d son correctas

17. El tratamiento con Solvente/Detergente consiste en un método de

- a. Cribado viral de las donaciones de sangre
- b. Fraccionamiento de hemoderivados, mediante un proceso derivado del método clásico de Cohn
- c. Precipitación de hemoderivados, mediante tratamiento con sustancias químicas
- d. Inactivación o eliminación viral, aplicable sólo a virus con cubierta lipídica, mediante la disolución de la cubierta lipídica de los virus con el solvente/detergente
- e. Desinfección del área estéril de preparación de hemoderivados

18. La principal aplicación terapéutica de las inmunoglobulinas inespecíficas es

- a. Terapia sustitutiva en inmunodeficiencias congénitas
- b. Terapia sustitutiva en inmunodeficiencias adquiridas
- c. Terapia inmunomoduladora en enfermedades autoinmunes
- d. Terapia adyuvante en infecciones graves
- e. a, b y c son correctas

19. La principal ventaja y el principal inconveniente de los factores de coagulación de origen recombinante son

- a. Alta especificidad y coste elevado
- b. Bajo coste y complejidad del método de preparación
- c. Seguridad en cuanto a la transmisión viral y coste elevado
- d. Facilidad de administración y baja tolerancia
- e. Ninguna de las anteriores es correcta

20. La Farmacopea Europea establece para las soluciones de albúmina las especificaciones siguientes

- a. Contenido en proteínas 90-95%; inactivación viral por tratamiento solvente/detergente; posibilidad de adición de conservantes antimicrobianos; contenido en sodio < 160mEq/ml
- b. Contenido en proteínas > 95%; inactivación viral por pasteurización en envase final; sin conservantes antimicrobianos; contenido en sodio < 160mEq/mL; contenido en aluminio (en pacientes dializados y prematuros) < 200 mcg/L
- c. Contenido en proteínas 99%; inactivación viral por pasteurización en envase final; sin conservantes antimicrobianos; ausencia de sodio en el preparado final; ausencia de aluminio en pacientes dializados y prematuros
- d. Contenido en proteínas 85%; inactivación viral por calor seco; sin conservantes antimicrobianos; contenido en sodio < 150mEq/mL
- e. Contenido en proteínas 95%; inactivación viral por tratamiento con solvente/detergente; con conservantes antimicrobianos; contenido en sodio < 160 mEq/mL

21. Las soluciones de albúmina:

- a. Son soluciones cristaloides.
- b. Están indicadas en el tratamiento de la hipervolemia.
- c. No pueden utilizarse en pediatría.
- d. Deben utilizarse para las indicaciones en las cuales se ha demostrado su eficacia, debido a su coste elevado, su disponibilidad limitada y el posible riesgo asociado a su administración.
- e. Constituyen el tratamiento de elección en los síndromes hipovolémicos

22. La penumbra isquémica es una zona con una perfusión cerebral críticamente disminuida

- a. (FSC < 22mL/100 g/min)
- b. (FSC < 35mL/100 g/min)
- c. (FSC < 45mL/100 g/min)
- d. (FSC < 52mL/100 g/min)
- e. (FSC < 62mL/100 g/min)

23. La cascada isquémica neuronal se inicia con:

- a. El fallo de los canales de Calcio voltaje-dependientes.
- b. El fallo de los canales de Calcio receptor-dependientes
- c. El fallo de la bomba Sodio-Potasio
- d. La liberación de Glutamato
- e. La liberación de Acidos Grasos libres

24. La cascada del estrés oxidativo se inicia con:

- a. El radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$)
- b. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
- c. El óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$)
- d. El peroxinitrito ($\text{ONOO}\bullet$)
- e. El anión superóxido ($\text{O}_2\bullet$)

25 La acción del incremento del $\text{NO}\bullet$ es

- a. Citotóxica
- b. Neuroprotectora
- c. Citotóxica con retardo
- d. Depende del tipo de NOS que intervenga
- e. Neutra

26 Durante la isquemia cerebral, el primer cambio morfológico observado es

- a. El edema de los astrocitos
- b. El edema neuronal
- c. La apoptosis neuronal
- d. Gliosis reactiva
- e. La penumbra isquémica

27. Son importantes marcadores de infarto cerebral progresivo

- a. La hiperglucemia
- b. La hipertermia
- c. La cefalea
- d. Las crisis comiciales en las primeras horas del ictus
- e. Todas las anteriores

28. Citicolina

- a. Es un antagonista de los receptores NMDA
- b. Es un hiperpolarizante de las membranas neuronales
- c. Es un inhibidor de la peroxidación lipídica
- d. Es un precursor de la fosfatidilcolina
- e. Todas las anteriores

29 La ventana terapéutica en el ictus

- a. Es de menos de 24 horas
- b. Es de menos de 6 horas
- c. Es de menos de 3 horas
- d. Es igual para todos los pacientes
- e. No ha sido establecida con seguridad

30. El efecto más probable de un neuroprotector es

- a. Reducir el edema neuronal
- b. Reducir el tamaño de la zona infartada
- c. Evitar o disminuir la transformación de la penumbra isquémica en infarto
- d. Evitar la apoptosis
- e. Mejorar la puntuación de las escalas neurológicas

31. El tratamiento neuroprotector tendrá su razón de ser en

- a. Pacientes no candidatos a la trombolisis
- b. para mantener viable el tejido isquémico durante más tiempo
- c. Alargar la ventana terapéutica para los trombolíticos
- d. Para inhibir o controlar las reacciones adversas derivadas de la reperfusión
- e. Cualquiera de las anteriores

Hoja de respuestas del Módulo 4

Nombre y apellidos: _____

Nº D.N.I.: _____

Domicilio completo: _____

C.P.: _____ Población: _____

Provincia: _____ Teléfono/Fax contacto _____

Puntuación obtenida respecto al grupo

Puntuación general

Preguntas del Módulo 4

1 2 3 4 5 6 7 8

9 10 11 12 13 14 15 16

17 18 19 20 21 22 23 24

25 26 27 28 29 30 31