

## La revolución terapéutica en el manejo del paciente con ictus agudo

José Castillo

Servicio de Neurología Hospital Clínico Universitario - Universidad de Santiago de Compostela

E-mail: jose.castillo.sanchez@sergas.es

En toda la historia de la humanidad, el hombre ha procurado garantizar y mejorar su nivel de vida mediante un mejor conocimiento del mundo que le rodea y un dominio más eficaz del mismo, es decir, mediante un desarrollo constante de la ciencia. La civilización contemporánea se ha hecho dependiente de la ciencia y de sus aplicaciones (tecnología) en mayor grado que en períodos anteriores. Ninguna época ha exigido tanto a la ciencia como lo hace esta, ni tampoco se ha servido tanto del trabajo de los científicos.

La ciencia se ha convertido en un importante factor social. Sin embargo, no es el conocimiento en sí lo que exige la sociedad, sino la actividad que puede resultar como consecuencia del descubrimiento de los nuevos recursos que el citado conocimiento propone. Es difícil, sino imposible, separar el conocimiento científico de la acción que de él se desprende.

Este nuevo y relevante protagonismo social de la ciencia está obligando a cambiar el “modus operandi” del científico. El profesional de la investigación científica ya no solo se debe dedicar a acrecentar el conocimiento puro, sino que debe preocuparse de la utilidad de los posibles resultados de sus trabajos. El individualismo del investigador también ha desaparecido: los medios de que puede disponer el científico para sus trabajos, incluso cuando están aparentemente muy alejados de toda aplicación rentable, han aumentado en proporción a la esperanza que los gobiernos y las empresas ponen en los resultados de las investigaciones científicas. Dichos medios colocan al alcance de los investigadores equipos y material en otro tiempo inaccesible y cuya importancia los lleva a constituirse en grupos y en equipos de trabajo, cada vez más multidisciplinares, para asegurar la explotación de los resultados.

Esta introducción explica el inmenso desarrollo que la aplicabilidad del conocimiento científico ha tenido en las neurociencias y, en particular, en la enfermedad cerebrovascular aguda. La combinación entre el conocimiento científico y el desarrollo tecnológico ha revolucionado la eficacia del tratamiento de los pacientes con ictus en un período histórico extraordinariamente rápido. Desde la consideración del ictus como una “catástrofe sólo parcialmente prevenible” hasta ser una “enfermedad eficazmente tratable” no han transcurrido más de tres décadas (Figura 1). En los inicios de la época terapéutica del ictus agudo, los antiagregantes plaquetarios, más que los anticoagulantes (con excepción de entidades nosológicas determinadas) constituyeron la única forma de modificar -aunque de forma muy discreta- el curso evolutivo de la enfermedad<sup>1</sup>. Es posible que con la introducción de los nuevos anticoagulantes haya que revisar este conocimiento en los próximos años.

El descubrimiento de la penumbra isquémica por Astrup en el año 1977<sup>2</sup> ha sido el hito científico que ha permitido implemen-

tar el aforismo del “tiempo es cerebro” y la consideración del ictus como una emergencia neurológica que precisa un rápido tratamiento, administrado por profesionales entrenados y aplicado en estructuras asistenciales especializadas<sup>3</sup>. La penumbra fue definida como una zona de tejido cerebral hipoperfundido, rodeando a un núcleo de parénquima profundamente isquémico, en el cual el flujo sanguíneo es incapaz de mantener una adecuada actividad bioeléctrica, pero es suficiente para preservar el funcionamiento de los canales iónicos y, por lo tanto, una viabilidad tisular durante algún tiempo.

La rapidez de la evolución de la penumbra isquémica es dependiente de la intensidad del flujo sanguíneo cerebral. La disminución de la perfusión cerebral por debajo de los límites que definen la penumbra isquémica altera la producción de fosfatos energéticos y el funcionamiento de las bombas de intercambio iónico localizadas en las membranas celulares, incrementa la concentración del glutamato extracelular y del calcio intracelular. Todo ello condiciona progresivamente el crecimiento del infarto cerebral<sup>4</sup>.

| AÑO  | DESCUBRIMIENTO CIENTÍFICO               | DESARROLLO TECNOLÓGICO                  |
|------|---|---|
| 1950 | Antiagregantes<br>Anticoagulantes       |   |
| 1960 |   | Genómica                                |
| 1970 | Cascada isquémica<br>Penumbra isquémica | Proteómica<br>TC<br>Ultrasonografía TSA |
| 1980 | Homeostasis<br>Enderectomía             | Ultrasonografía TC<br>Angioplastia      |
| 1990 | Plasticidad                             | PET                                     |
| 2000 | Trombólisis<br>Factores de crecimiento  | DWI/PWI<br>Trombectomía                 |
| 2010 | Neuroinflamación<br>Terapia celular     | Reprogramación<br>células mesenquimales |
| 2020 | Medicina personalizada                  | Nanotecnología                          |

Figura 1. Evolución cronológica de los principales descubrimientos científicos e innovaciones tecnológicas en las enfermedades cerebrovasculares.

La investigación de la penumbra isquémica coincidió en el tiempo con el desarrollo tecnológico de la neuroimagen por tomografía computarizada (TC). Aunque la accesibilidad a la estructura cerebral *in vivo* se inició con la angiografía y con la neumoencefalografía, sin duda la TC ha sido el salto tecnológico que ha contribuido de forma fundamental al conocimiento de las enfermedades cerebrovasculares<sup>5,6</sup>.

En la década de los 80 la investigación básica permitió conocer exhaustivamente la cascada de procesos moleculares que secuencialmente se desarrollan en la isquemia cerebral y que condicionan la necrosis del parénquima: desde la excitotoxicidad, hasta el estrés oxidativo, la liberación de citocinas inflamatorias, la expresión de moléculas de adhesión y la producción de metaloproteasas de matriz. La desregulación de la síntesis proteica, con la reducción o sobreproducción de proteínas es otra de las consecuencias de las alteraciones que condicionan el daño cerebral durante la isquemia<sup>4,7</sup>. Sin embargo, todo este extenso cuerpo de doctrina ha tenido poca repercusión práctica, al no existir hasta el momento actual fármacos con eficacia neuroprotectora.

Por el contrario, en el mismo período de tiempo, la investigación clínica permitió demostrar la eficacia del control de diversas variables fisiopatológicas durante la fase aguda de la isquemia cerebral: evitar la hipertermia, incluso la moderada, y favorecer la hipotermia<sup>8</sup>, mantener las glucemias entre 100 y 150 mg/dL<sup>9</sup>, y un adecuado control de la presión arterial<sup>10</sup>, son algunos de los factores que condicionan el éxito del funcionamiento de las unidades de ictus.

En el año 1927 Egas Moniz en Lisboa, describe la técnica de la angiografía cerebral y diez años más tarde demuestra la oclusión de la arteria carótida interna en cuatro pacientes sintomáticos. En el año 1951 en Buenos Aires, Carrea y colaboradores realizan la primera reconstrucción quirúrgica de la arteria carótida en pacientes con estenosis de la arteria carótida interna izquierda que habían sufrido un ictus y dos años más tarde, DeBakey realiza la primera endarterectomía carotídea. Entre 1975 y 1985 se realizaron más de 800.000 endarterectomías carotídeas en los Estados Unidos, disminuyéndose progresivamente el número de intervenciones según iba mejorando el tratamiento médico. El análisis de los tres grandes ensayos clínicos (NASCET, ECST y VAT) demostraron que la endarterectomía presentaba un beneficio mayor que el mejor tratamiento médico en pacientes con estenosis carotídea sintomática >70%. Sin embargo, en pacientes con estenosis sintomática <70% y con estenosis asintomática, su beneficio no ha sido confirmado<sup>11</sup>. La ultrasonografía carotídea permitió una mayor y mejor accesibilidad al estudio morfológico y funcional de la patología de los troncos supraórticos, con una sensibilidad y especificidad similar a la angiografía carotídea. La utilización de la tecnología ultrasonográfica facilitó la evaluación y seguimiento de estos pacientes<sup>12</sup>.

El desarrollo tecnológico permitió que en la década siguiente se pudiese desarrollar una alternativa terapéutica endovascular para la enfermedad arterial carotídea. Los dispositivos endovasculares siguen mejorando tecnológicamente y sus resultados actuales

ya son superponibles a los de la endarterectomía, con notables beneficios para los pacientes<sup>13</sup>.

Si bien la utilización de la ultrasonografía de los troncos supraórticos se remonta a la década de los 80, no es hasta los 90 en que se demuestra la ventaja de la ultrasonografía transcraneal para la detección de la localización y grado de estenosis de las arterias intracerebrales (con una sensibilidad y especificidad superior al 90% en el territorio de la arteria cerebral media), la valoración de la circulación colateral, la identificación de microémbolos, la detección y cuantificación de los shunts derecha-izquierda, el diagnóstico del vasoespasmó en las hemorragias subaracnoideas y de la muerte cerebral y la monitorización intraoperatoria en las endarterectomías carotídeas<sup>14</sup>.

Pero la aprobación en el año 1996 por la Food and Drug Administration (FDA) de la utilización por vía intravenosa del activador del plasminógeno tisular (tPA) durante las tres primeras horas de evolución desde el inicio de los síntomas ha supuesto el punto de partida para el tratamiento del ictus isquémico agudo<sup>15</sup>. Aunque durante más de una década este tratamiento fue aplicado a menos del 3% de los pacientes con ictus agudo, el tPA impulsó el mayor cambio de actitud ante las todavía amplias parcelas de incredulidad de neurólogos y otros profesionales sanitarios, de la administración sanitaria e incluso de la población general. El tPA demostró y convenció de que el ictus agudo era una emergencia neurológica<sup>16</sup>. Sin embargo, aunque en el año 2008 fue extendido el uso del tPA intravenoso hasta las 4,5 horas, la ampliación de la ventana terapéutica y el incremento notable de su utilización en la práctica clínica ha venido condicionado por el desarrollo tecnológico de las nuevas secuencias de imagen de la resonancia magnética (RM)<sup>17</sup>.

Poder visualizar la zona de penumbra isquémica permite flexibilizar el rígido concepto de la ventana terapéutica, haciendo accesible el uso de las terapias recanalizadoras a un mayor número de pacientes e individualizar su empleo en candidatos previamente rechazados. Aunque la tomografía de emisión de positrones (PET) sigue siendo el método más idóneo para identificar la zona de tejido cerebral en riesgo, la complejidad de las instalaciones y el limitado acceso de la mayor parte de los pacientes a esta tecnología, no ha permitido su generalización clínica<sup>18</sup>. Los estudios de RM aplicando secuencias de difusión (DWI) y de perfusión (PWI) permiten diferenciar entre el núcleo isquémico y la penumbra: zonas con hiperseñal en PWI, sin alteración en la DWI. A pesar del riesgo de que las imágenes de PWI sobreestiman la zona de hipoperfusión identificando también tejido cerebral sin riesgo de infarto, el concepto del desacoplamiento PWI/DWI permite seleccionar pacientes candidatos a terapias recanalizadoras fuera de las ventanas terapéuticas habituales, consiguiendo que un mayor número de pacientes se beneficien<sup>19</sup>.

La generalización del uso de la ultrasonografía intracraneal y de la angiografía por RM ha permitido detectar pacientes que no recanalizan con el tratamiento sistémico, desarrollándose nuevas alternativas<sup>20</sup>. Nuevamente la tecnología ha conseguido el desarrollo de dispositivos que permiten la trombólisis mecánica para rescatar pacientes que no responden a la trombólisis intravenosa

o intraarterial o para pacientes con contraindicaciones a estos procedimientos terapéuticos<sup>21</sup>.

Treinta años han supuesto un crecimiento exponencial en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos del ictus isquémico y de todos los procesos moleculares y celulares asociados a la isquemia cerebral aguda. El desarrollo tecnológico ha permitido el diagnóstico más exacto y precoz de los diversos subtipos de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Los continuos avances del conocimiento e innovación científicos han transformado el tradicional nihilismo ante el infarto cerebral en uno de los procesos asistenciales de mayor intervencionismo terapéutico, con una importante participación multidisciplinar. A pesar de ello, el radical cambio demográfico en los países occidentales, especialmente en el nuestro, con una inversión de la pirámide de población, motiva que la enfermedad cerebrovascular siga encabezando las causas de mortalidad y de morbilidad, con enormes repercusiones humanas, sociosanitarias y económicas.

Por lo tanto no es el tiempo de solazarse con lo conseguido, sino de seguir avanzando en el conocimiento de la enfermedad, en su prevención, en su diagnóstico y tratamiento de la fase aguda y, lo que va a ser más novedoso en los próximos años, en la regeneración y reparación del cerebro lesionado.

El futuro inmediato ya se vislumbra con nitidez y las nuevas dianas terapéuticas se van a implementar en la práctica clínica en los próximos años. La isquemia cerebral desencadena una importante respuesta inflamatoria que ha sido asociada con el incremento del daño cerebral. Sin embargo, esta respuesta inflamatoria es necesaria para la retirada del tejido necrosado y para el inicio de los procesos de neovascularización y regeneración. Los últimos descubrimientos sobre la inmunomodulación y el papel de la inmunidad innata<sup>22,23</sup> han iniciado el campo de los nuevos tratamientos inmunomoduladores<sup>24</sup>. Después de muchos años de persistente fracaso, del gran esfuerzo por parte de multitud de grupos de investigación, de la participación de empresas y de enormes cantidades de dinero empleado en la búsqueda de neuroprotectores que pudiesen bloquear la cascada de procesos asociados a la isquemia cerebral, cabría esperar que la comunidad científica abandonase este objetivo. Sin embargo, nuevos enfoques en el diseño experimental y clínico permiten seguir albergando esperanzas<sup>25,26</sup>.

La demostración de la existencia de neurogénesis en el cerebro adulto<sup>27</sup> y su proliferación tras la isquemia cerebral<sup>28</sup> ha abierto la puerta a la terapia celular como mecanismo de reparación del parénquima cerebral en muchas enfermedades neurológicas y, especialmente, en la enfermedad cerebrovascular<sup>29</sup>. En clínica humana se ha podido demostrar que la intensidad de la respuesta de las células progenitoras de distinta estirpe se asocian con la disminución del daño cerebral y con una mejor evolución clínica<sup>30</sup>. La utilización de la terapia celular puede ser eficaz directamente a través de un reemplazamiento del tejido dañado, o más probablemente como resultado de efectos tróficos, de modulación de la respuesta inflamatoria o como promotor de angiogénesis o de plasticidad axonal<sup>31</sup>. El desarrollo tecnológico ha permitido recientemente reprogramar células pluripotencia-

les de origen mesenquimal, lo que facilitará su utilización en la clínica humana. El uso de factores de crecimiento es otra alternativa terapéutica con posibilidades de éxito en la recuperación del tejido cerebral<sup>32</sup>.

La barrera hematoencefálica (BHE) constituye el yin y yang de las terapias del sistema nervioso central: es la gran estructura protectora, pero asimismo impide el posible efecto beneficioso de muchos fármacos. En los últimos años, el desarrollo tecnológico de la nanomedicina ha permitido la utilización de nanopartículas que traspasan la BHE, pueden encapsular fármacos neuroreparadores o neuroprotectores, incrementando su estabilidad, su persistencia en el torrente circulatorio y su viabilidad en el parénquima cerebral. Asimismo la nanotecnología permite la elaboración de andamiajes que sirvan de sostén para el reemplazamiento celular. Estas nanopartículas pueden ser vectorizadas con anticuerpos específicos frente a moléculas producidas en exceso en determinadas regiones cerebrales, como la penumbra isquémica, incrementando y focalizando el beneficio terapéutico de los nuevos fármacos<sup>33</sup>.

Las nuevas alternativas y la posibilidad de personalizar el tratamiento de acuerdo con nuestra individualidad genética serán el objetivo de la “revolución permanente” que está consiguiendo curar enfermedades, prolongar la esperanza de vida y, sobre todo, mejorar la calidad de nuestra existencia. Conseguir que todos estos beneficios lleguen por igual a toda la especie humana, y no sólo a una muy limitada muestra que vive en una reducida parte de nuestro planeta, tiene un pronóstico mucho más pesimista.

## Bibliografía

1. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34:1571-1572.
2. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977; 8:51-57.
3. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E; for the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke*. 1995; 26:2233-2237.
4. Kogure T, Kogure K. Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutic intervention). *Clin Neurosci*. 1997; 4:179-183.
5. Kinkel WR, Jacobs L. Computerized axial transverse tomography in cerebrovascular disease. *Neurology*. 1976; 26:924-930.
6. Masdeu JC, Azar-Kia B, Rubino FA. Evaluation of recent cerebral infarction by computed tomography. *Arch Neurol*. 1977; 34:417-421.
7. Rebel A, Koehler RC, Martin LJ. In situ immunoradiographic method for quantification of specific proteins in normal and ischemic brain regions. *J Neurosci Methods*. 2005; 143:227-235.
8. Campos F, Blanco M, Barral D, Agulla J, Ramos-Cabrer P, Castillo J. Influence of temperature on ischemic brain: basic and clinical principles. *Neurochem Int*. 2012; 60:495-505.

8. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J et al. Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009; 40:562-568.
10. Leira R, Millán M, Díez-Tejedor E, Blanco M, Serena J, Fuentes B et al. TICA Study, Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. Age determines the effect of blood pressure lowering during the acute phase of the ischemic stroke: the TICA study. *Hypertension*. 2009; 54:769-774.
11. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP; for the European Carotid Surgery Trialist' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003; 34:514-523.
12. Saleem MA, Sadat U, Walsh SR, Young VE, Gillard JH, Cooper DG, Gaunt ME. Role of carotid duplex imaging in carotid screening programmes - an overview. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008; 6:34.
13. Erickson KM, Cole DJ. Carotid artery disease: stenting vs endarterectomy. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (S1):i34-i49.
14. Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. Role on transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J*. 2007; 83:683-689.
15. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 1995; 333:1581-1587.
16. Hemphill JC, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2009; 27:27-37.
17. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Yolley D et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion-weighted and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998; 51:418-426.
18. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9:193-201.
19. Heiss W-D. The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32:307-320.
20. Mendoza N, Rodríguez-Luna D, Rubiera M, Boned-Riera S, Ribó M, Pagola J et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke*. 2012; 43:417-421.
21. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Pérez de la Ossa N et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke*. 2010; 41: 1836-1840.
22. Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *Circulation*. 2007; 115:1599-1608.
23. Brea D, Blanco M, Ramos-Cabrer P, Moldes O, Arias S, Pérez-Mato M, Leira R, Sobrino T, Castillo J. Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011; 31:1424-1431.
24. Chamorro A, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8:401-410.
25. Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, Argibay B, Agulla J, Pérez-Mato M et al. Neuroprotection by glutamate oxalacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011; 31:1378-1386.
26. Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E et al. International Citicoline Trial on acute Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012; 380:349-357.
27. Álvarez-Buylla A, García-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*. 2002; 22:629-634.
28. Martí-Fàbregas J, Romaguera-Ros M, Gómez-Pinedo U, Martínez-Ramírez S, Jiménez-Xarrié E, Marín R et al. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology*. 2010; 74:357-365.
29. Gutiérrez M, Merino JJ, de Leciñana MA, Díez-Tejedor E. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27 (suppl 1):177-186.
30. Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Brea D et al. The increased of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*. 2007; 38:2759-2764.
31. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cell research in stroke. How far from de clinic?. *Stroke*. 2011; 42:2369-2375.
32. Sobrino T, Millán M, Castellanos M, Blanco M, Brea D, Dorado L et al. Association of growth factors with arterial recanalization and clinical outcome in patients with ischemic stroke treated with tPA. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:1567-1574.
33. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. *Stroke*. 2011; 42 (suppl 1):S7-S11.