

Centro de Química Farmacéutica

Nuevos enfoques terapéuticos en la enfermedad cerebrovascular isquémica

Dra. Mariela Guevara García,¹ Dra. Tania Arrieta Hernández,² Dra. Alina Álvarez León,³ Dra. Annia Riaño Montalvo⁴, Dr. Pedro Camilo Rodríguez Rodríguez⁵ y Dr. Fermín Morera Méndez⁶

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de los nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Se tuvieron en cuenta los principales estudios realizados y se aportaron los datos más importantes. Con estos nuevos enfoques se persigue, por un lado, mejorar o restaurar el flujo sanguíneo regional con el uso de fármacos antitrombóticos y trombolíticos, y por otro, evitar la muerte neuronal por isquemia, pero también el daño inducido por reperfusión, mediante fármacos conocidos como neuroprotectores. Se concluyó que muchos de los agentes ensayados son eficaces en los estudios experimentales en animales, sin embargo hasta la fecha no ha habido resultados concluyentes en seres humanos, aunque hay datos esperanzadores de algunos estudios.

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular isquémica, blancos terapéuticos, ensayos clínicos, neuroprotectores, cascada isquémica.

Los accidentes cerebrovasculares constituyen una frecuente causa de muerte y determinan una notable incapacidad física y laboral. La isquemia cerebral, en particular, constituye la causa de la mayoría de los ictus completos, en evolución y accidentes transitorios. En las últimas décadas, el control de los factores de riesgo del accidente cerebrovascular ha contribuido al descenso de estas afecciones en la mayoría de los países desarrollados, pero los logros en el tratamiento del episodio ictal han sido muy limitados; de allí la búsqueda de medidas preventivas y terapéuticas eficaces basadas en un mejor conocimiento de su fisiopatogenia.^{1,2}

Múltiples maniobras terapéuticas han demostrado sus bondades de forma experimental y han tratado de detener en algún punto la "cascada isquémica," reduciendo el volumen y la severidad del infarto cerebral después de la oclusión arterial. Estos incluyen, la hemodilución, hipotermia ligera, inhibidores de los aminoácidos excitatorios, antagonistas del calcio, inhibidores de la peroxidación lipídica, los "limpiadores" de radicales libres, lazaroides y gangliósidos; sin embargo, ninguna de estas maniobras ha

probado ser efectiva en la etapa aguda del accidente cerebrovascular isquémico (ACVI). La mayor parte de las medidas terapéuticas específicas frente a la isquemia están en fase de ensayo clínico. Con estos tratamientos se pretende mejorar o restaurar el flujo sanguíneo regional con el uso de fármacos antitrombóticos y trombolíticos y, por otro lado, evitar la muerte neuronal por isquemia, pero también el daño inducido por reperfusión, mediante fármacos conocidos como neuroprotectores.³

Los antagonistas de los canales del Ca son los fármacos neuroprotectores que se han estudiado más ampliamente. La nimodipina, una dihidropiridina, con efecto predominante sobre el sistema nervioso, ha demostrado ser de utilidad en la prevención de vasospasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea. En la isquemia cerebral aguda, uno de los estudios iniciales fue el estudio INWEST (The Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial) en el cual se demostró que, administrada por vía intravenosa, la nimodipina disminuye significativamente la presión arterial media, la presión arterial diastólica y, por lo tanto, la presión de perfusión cerebral, lo que se traduce por una mayor morbilidad y mortalidad, dependiente de la dosis, por lo que su administración parenteral no está indicada en pacientes con infarto cerebral agudo.^{4,5}

Por vía oral, se realizaron diferentes estudios, por desgracia con diferentes metodologías y diferentes ventanas terapéuticas, por lo que los resultados fueron discordantes. El meta-análisis de todos ellos sugería que podría ser de beneficio cuando se utiliza en las primeras 12 h de evolución.⁵ Sin embargo, años más tarde, el estudio VENUS (Very Early Nimodipine Use in Stroke) concluyó que la nimodipina utilizada dentro de las 6 primeras horas de evolución de un infarto cerebral no modifica la morbilidad ni la mortalidad. En este estudio se incluyeron 454 pacientes en las primeras 6 h de evolución, aleatorizados a recibir nimodipina por vía oral durante 10 d contra placebo. Después de 3 meses de seguimiento; 32 % de los pacientes tratados con nimodipina y 27 % de los que recibieron placebo tenían pobre recuperación, por lo que el estudio fue suspendido prematuramente después de un análisis intermedio, en el que no se pudo demostrar que hubiera diferencias entre los grupos.⁵

Otros calcioantagonistas, como la flunarizina o el isradipino, han sido también estudiados, sin obtenerse resultados satisfactorios. Por lo que hasta ahora no existe evidencia que apoye que el uso de calcioantagonistas en el infarto cerebral agudo sea de utilidad.^{6,7}

El lubeluzol es un bloqueador de los canales de sodio que inhibe la liberación de glutamato al espacio extracelular en la zona de penumbra y reduce la excitotoxicidad posisquémica. Se cree que también actúa disminuyendo la neurotoxicidad relacionada con el óxido nítrico. En un estudio realizado en los Estados Unidos, fase III, se encontró mejoría significativa en pacientes tratados con lubeluzol, sin embargo, los resultados de un estudio europeo no mostraron diferencias cuando se comparó contra placebo y un estudio más reciente, en el que se tomó como principal objetivo a la evolución funcional, falló en demostrar eficacia y seguridad. De la misma forma que el eliprodil, el lubeluzol ocasionó arritmias cardíacas y cambios electrocardiográficos transitorios.^{6,7} Dentro de los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA están el antitusígeno dextrometorfan y su metabolito, el dextrorfan, ellos demostraron ventajas neuroprotectoras en diversos modelos experimentales, sin embargo, en seres humanos, su desarrollo fue suspendido por la falta de eficacia y la presencia de

múltiples efectos colaterales. El estudio realizado con dextrorfan finalizó por la presencia de trastornos neuropsiquiátricos, cardiovasculares y gastrointestinales. Otros medicamentos como la dizolcipina y cerestat, a pesar de su notable éxito en modelos animales, han corrido con la misma suerte cuando se evalúan en estudios clínicos.^{6,7}

Estudios en modelos experimentales han probado que la lamotrigina, un anticonvulsivante, cuyo mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la liberación de glutamato gracias al bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, a dosis similares a las empleadas como monoterapia para epilepsia, disminuye el daño isquémico en células del hipocampo, lo que hace suponer que puede ser de beneficio en isquemia cerebral aguda, estudios futuros tendrán que demostrar su utilidad en seres humanos. De la misma manera, el riluzol, un fármaco con propiedades antioxidantes, bloquea los canales de Na, sin embargo, no ha sido probado en isquemia cerebral aguda.⁸

La fosfenitoína es otro inhibidor de la liberación de glutamato, mediante el bloqueo de los canales de Na. Su utilidad en isquemia cerebral aguda se evaluó en un ensayo clínico en fase III el cual fue finalizado prematuramente por los efectos indeseables del medicamento y la falta de evidencias positivas. Lo mismo sucedió con propentofilina, un inhibidor del transporte de adenosina.^{9,10}

Los resultados con selfotel y otros antagonistas competitivos del receptor NMDA han sido decepcionantes y todos muestran una relación riesgo-beneficio desfavorable, con graves efectos colaterales y mayor mortalidad; en la actualidad, se evalúa una nueva generación de fármacos de este tipo.^{11,12}

El magnesio a dosis elevadas puede bloquear la entrada de calcio a las neuronas isquémicas. Los estudios realizados hasta ahora, aunque han incluido un número reducido de pacientes, han demostrado una disminución significativa de las secuelas incapacitantes. En conjunto, los 4 estudios publicados hasta ahora han incluido 88 casos y 74 controles, todos en las 6 primeras horas de evolución de un infarto cerebral y sus resultados muestran menor morbilidad y mortalidad en pacientes tratados con magnesio, con nulos efectos colaterales. Actualmente está en curso el ensayo clínico fase III IMAGES (The Intravenous Magnesium Efficacy Study in Stroke).^{13,14}

El ácido gaba-amino-butírico (GABA) es el neurotransmisor inhibidor más importante y puede compensar el efecto excitador del glutamato. El clometiazol, agonista de los receptores GABA, incrementa el efecto GABA mediante la interacción con el receptor GABA-A. El estudio CLASS (Clomethiazole Acute Stroke Study), en el que se incluyeron 1 354 pacientes que tenían entre 12 y 24 h de evolución, no mostró beneficio en el total de pacientes, pero existió una mejoría notable en la recuperación funcional del subgrupo de pacientes con infartos extensos o corticales. De manera interesante, el clometiazol parece ser seguro en pacientes con infartos hemorrágicos e, incluso en pacientes con hemorragia cerebral. Como efecto adverso principal se ha observado sedación.^{15,16} En la actualidad, se desarrolla un estudio en el que se incluyen específicamente a pacientes con infartos corticales y a un grupo de pacientes con hemorragia cerebral.¹⁷

La glicina tiene funciones como modulador del receptor NMDA, como aminoácido con efecto inhibitor y adicionalmente actúa como co-agonista del glutamato. Los antagonistas selectivos del sitio de la glicina han reducido el volumen infartado en modelos experimentales. El estudio Glycine Antagonist in Neuroprotection International Trial (GAIN), evaluó la efectividad de un inhibidor selectivo del sitio de la glicina en el receptor NMDA (GV150526), administrado en las primeras 12 h de un proceso cerebrovascular; hemorrágico e isquémico. Los resultados de este estudio mostraron buena tolerancia, con pocos efectos colaterales y tendencia a mejor pronóstico en el grupo tratado, por lo que actualmente se desarrollan estudios de fase III.¹⁸ El licostinel es un antagonista no competitivo del sitio de la glicina que ha demostrado ser un neuroprotector efectivo en modelos animales de isquemia cerebral. Hasta ahora se sabe que es seguro y bien tolerado. Los estudios que evalúan su eficacia se encuentran en curso.¹⁹

La inhibición de la peroxidación lipídica, se ha intentado con barredores de radicales libres y antioxidantes. El más estudiado de ellos es el tirilazad; un 21-aminoesteroide o lazaroido, sintetizado a partir de la metilprednisolona, pero sin funciones propias de los glucocorticoides o de las hormonas esteroideas. Aunque los estudios de fase III con este fármaco fueron suspendidos por la presencia de efectos colaterales. Algunos de ellos mostraron una ligera reducción en la mortalidad y tendencia a mejor recuperación a los 3 meses de esa complicación. En el análisis de los pacientes incluidos en el estudio RANTASS II (Randomized Trial of Triazolad Mesylate in Patients with Acute Stroke II) se encontró un mayor número de pacientes con evolución favorable o muy favorable a los 3 meses de evolución y aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, éstas probablemente serán objeto de confirmación en un estudio con mayor número de casos.

La citicolina, un precursor de la fosfatidilcolina, reduce la lesión de las membranas neuronales, mediante el aumento de la síntesis de los fosfolípidos, y disminución de los niveles de ácidos grasos libres. Diferentes ensayos, tanto en animales como en estudios clínicos, han mostrado que la citicolina es un fármaco seguro y, al menos en los ensayos iniciales, se sugirió que pudiera ser de beneficio en pacientes en las primeras horas de un infarto cerebral. Sin embargo, un estudio más reciente que incluyó un total de 297 pacientes tratados con citicolina en las primeras 24 h de evolución contra 127 del grupo placebo, no mostró diferencias en cuanto a funcionalidad o mortalidad, por lo que se concluyó que, aunque seguro, no es efectivo. De manera interesante, un estudio pos hoc demostró que en pacientes con un puntaje mayor de 8 en la escala de los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos (NIH), la recuperación fue favorable cuando se administraba citicolina. También se han estudiado fármacos con otros mecanismos de acción como los agonistas de los receptores 5-HT.^{21,22}

En estos momentos se desarrolla un estudio fase II, con Bay 3102, un agonista de la serotonina, que ha demostrado ser de utilidad en modelos experimentales.²³

Los fármacos nootrópicos aparentemente incrementan el flujo sanguíneo cerebral comprometido y disminuyen el metabolismo de la glucosa en el tejido celular adyacente. Aunque queda poco claro su mecanismo de acción, al igual que su efecto neuroprotector, existen algunos estudios realizados en pacientes con infarto cerebral agudo. El estudio PASS (piracetam in acute stroke study) publicado en

1997, reclutó 927 pacientes, en las primeras 12 h de evolución, que fueron sorteados a recibir piracetam 12 g intravenosos en bolo, seguido de 12 g/d por vía oral durante 4 sem contra placebo. Los resultados finales no demostraron diferencias ni a las 4, ni a las 12 sem de evolución, por lo que se concluyó que aunque es seguro, resulta de poca utilidad en pacientes con infarto cerebral agudo. Un análisis pos hoc sugirió que puede ser de utilidad en pacientes con déficit neurológico de moderado a severo, dentro de las primeras 7 h de evolución, por lo que en la actualidad se realiza el estudio PASS II; cuyos resultados estarían disponibles a partir del 2003.^{24,25}

Con actividad glutatión peroxidasa-like está el ebselen. Este medicamento fue probado en un ensayo clínico controlado que incluyó 300 pacientes. Sus resultados mostraron mejoría significativa en la evolución funcional al mes del ictus en el grupo de pacientes que recibió tratamiento activo (ebselen) durante las primeras 24 h. No obstante lo anterior, los resultados en la evolución de los pacientes a los 3 meses mostraron una mejoría menor. Este trabajo podría apoyar el desarrollo de nuevos ensayos para evaluar la eficacia del ebselen.²⁶

Otras vías que se estudian en la actualidad son apoptosis, citocinas, moléculas de adhesión celular (leucocitaria), radicales libres, migración leucocitaria.²⁷⁻²⁹

El objetivo del tratamiento neuroprotector es conseguir que las neuronas soporten mejor y durante más tiempo el daño derivado de la isquemia hasta que se restituya el flujo sanguíneo cerebral, bien espontáneamente o por una posible actuación terapéutica. Se trata que el tejido cerebral sano no se convierta en isquémico, y que el isquémico no se convierta en necrótico. Muchos de estos agentes son eficaces en los estudios experimentales en animales, sin embargo hasta la fecha no ha habido resultados concluyentes en los ensayos en seres humanos, aunque hay datos esperanzadores de algunos estudios.³⁰

Summary

New therapeutic approaches in ischaemic stroke

A bibliographic review of the new therapeutic targets for treating ischaemic stroke was made. The main studies conducted so far were taken into consideration and the most important data were provided. These new approaches are aimed at improving or restoring the regional blood flow by using antithrombotic and thrombolytic drugs, and at preventing neuronal death due to ischaemia, as well as the damage induced by reperfusion, through the administration of drugs known as neuroprotective. It was concluded that many of the tested agents proved to be efficient in the experimental studies with animals; however, up to now there have been no concluding results in human beings, although there are some encouraging data about some studies.

Key words: Ischemic stroke, therapeutic targets, clinical trials, neuroprotective drugs, ischemic cascade.

Referencias bibliográficas

1. Gorelick P. Commentary. Neuroprotection in acute ischaemic stroke: a tale of for whom the bell tolls? *Lancet* 2000;355:1925-26.
2. Venti M, Parnetti L, Silvestrelli G, Gallai V. Role of neuroprotective drugs in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 4):24-6.
3. Devuyst G, Bogousslavsky J. Clinical trial update: Neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1999;12:73-9.
4. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. for the INWEST study group. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-10.
5. The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8.
6. Martínez-Vila E, Irimia-Sieira P, Gállego-Culleré J. Current situation of neuroprotection in stroke. *Rev Neurol* 1999;29:526-35.
7. Devuyst G, Bogousslavsky J. Editorial. Recent progress in drug treatment for acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:420-5.
8. Crumrine RC. Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:2230-6.
9. Tietjen GE, Dombi T, Pulsinelli WA, Becske T, Kugler AR, Mann ME. A double-blind, safety and tolerance study of single intravenous doses of fosphenytoin in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 1996;46:424.
10. Huber M, Kittner B, Hojer C, Fink GR, Neveling M, Heiss WD. Effect of propentophylline on cerebral regional glucose metabolism on acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:526-30.
11. Fisher M. The target of acute stroke therapy and neuroprotective therapeutic approaches. *Rev Neurol* 1999;29:536-44.
12. Davis SM, Albers GW, Diener HC. Termination of acute stroke studies involving selfotel treatment. ASSIST Steering Committee. *Lancet* 1997;349:32.
13. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo controlled pilot trial of intravenous magnesium sulphate in acute stroke. *Stroke* 1995;26:1183-8.
14. Muir KW, Lees KR. IMAGES: Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:75-83.
15. Wahlgren NG and the Clomethiazole Acute Stroke Study Collaborative Group. The Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS): results in 94 haemorrhagic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(sup 4):20.
16. Wahlgren NG and the Clomethiazole Acute Stroke Study Collaborative Group. Results in 95 hemorrhagic stroke patients included in CLASS, a controlled trial of clomethiazole versus placebo in acute stroke patients. *Stroke* 2000;31:82-5.
17. Lyden PD, Ashwood T, Claesson L, Odergren T, Friday GH, Martin-Munley S. The clomethiazole acute stroke study in ischemic, hemorrhagic and t-PA treated stroke: design of a

- phase III trial in the US and Canada. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7:435-41.
18. Lees KR. Glycine Antagonist in Neuroprotection (GAIN) International Trial in patients with acute stroke. *Lancet* 2000;355:1949-54.
 19. Albers GW, Clark WM, Atkinson RP, Madden K, Data JL, Whitehouse MJ. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:508-10.
 20. Haley EC on behalf of the RANTTAS II Investigators. High dose tirilazad for acute stroke (RANTTAS II). *Stroke* 1998;29:1256-7.
 21. Schabitz WR, Weber J, Takano K. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. *J Neurol Sci* 1996;138:21-5.
 22. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997;49:671-8.
 23. Teal P on behalf of the BRAIN Study Group. BRAINS, a phase II study of the neuroprotectant BAY 3102 in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(sup 4):S20.
 24. Orgogozo JM. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry* 1999;32 Suppl:25-32.
 25. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM. Treatment of acute schemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke* 1997;28:2347-52.
 26. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I. for the Ebselen Study Group. Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo controlled, double blind clinical trial. *Stroke* 1998;29:12-7.
 27. Xing Z, Gauldie J, Cox G. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;101:311-20.
 28. Wyllie AH, Kerr JFR, Curie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980;68:251-306.
 29. Hartman I. Rol de la idebenona en el tratamiento de las alteraciones cognitivas por accidentes cerebrovasculares isquémicos. *Geriatrionet* 2002; 4 (2). ISSN 1575-3166.
 30. Grotta J. The current status of neuronal protective therapy: Why have all neuronal protective drugs worked in animals but none so far in stroke patients? *Cerebrovasc Dis* 1994;4:115-20.

Recibido: 28 de octubre de 2003. Aprobado: 6 de enero de 2004.

Dra. *Mariela Guevara García*. Centro de Química Farmacéutica. Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: mariela@cqf.co.cu

¹ **Especialista de II Grado en Farmacología. Investigadora Agregada.**

² **Especialista de I Grado en Neurología.**

³ **Especialista de I Grado en Inmunología.**

⁴ **Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica.**

⁵ **Especialista de I Grado en Farmacología.**

⁶ **Especialista de I Grado en Medicina Interna.**