



Madrid, martes 8 de marzo de 2022

## El ictus cerebral mata las neuronas mediante ondas eléctricas letales

- Este accidente cerebrovascular no mata las células nerviosas por toxicidad química, como se creía hasta ahora, según revela un estudio internacional con investigadores del CSIC
- Estas ondas letales pueden ser una nueva diana terapéutica para tratar los ictus de forma más eficiente



Recreación simbólica de un accidente cerebrovascular. / Pixabay

Un grupo de investigadores internacional en el que participa el doctor Oscar Herreras, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha mostrado que los ictus no matan las neuronas por toxicidad química, como se creía hasta ahora, sino por ondas eléctricas letales. Tras la interrupción de aporte sanguíneo en el cerebro, el primer evento en la cadena de sucesos que conduce a la muerte de las neuronas es la aparición de una onda de potencial eléctrico que circula por el tejido silenciando a las neuronas a su paso y haciéndolas perder su capacidad de

generar electricidad y procesar la información. Este nuevo análisis, publicado [en la revista \*Neurocritical Care\*](#), cuestiona la teoría dominante acerca de cómo mueren las neuronas en casos de accidente cerebrovascular, que da protagonismo a la toxicidad química. Estas ondas eléctricas pueden ser una nueva diana terapéutica para tratar los ictus de forma más eficaz.

“Los accidentes cerebrovasculares son la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad”, indica el investigador **Oscar Herreras**, del Instituto Cajal (CSIC). “Las neuronas son las células más sensibles a la carencia de oxígeno y glucosa, y mueren tras unos pocos minutos sin su aporte continuo desde el torrente sanguíneo”, precisa.

“A pesar de haber concitado uno de los mayores esfuerzos de investigación tanto clínica como experimental, los numerosos hallazgos obtenidos en laboratorio sobre el mecanismo de los accidentes cerebrovasculares no han tenido una traslación a la clínica”, explica Herreras. Hoy día no existe una estrategia basada en evidencia científica para tratar a este numerosísimo grupo de pacientes que ingresan en la UCI, en general con pronóstico muy negativo.

Más de 200 ensayos clínicos para la evaluación de fármacos que habían mostrado ser potencialmente útiles en modelos de ictus, o traumatismo craneoencefálico (TCE), en laboratorio han sido infructuosos en pacientes, lo que tiene a la comunidad científica perpleja y a la clínica, frustrada, según apunta Herreras.

El grupo de investigadores que ha publicado el análisis concluye que los hallazgos sobre los que se han basado los ensayos clínicos no eran determinantes, y habían soslayado descubrimientos previos que sí lo eran. “Han sido tres décadas de experimentación dedicada a probar una y otra vez que las neuronas mueren cuando son sometidas a un ambiente tóxico por exceso de glutamato (teoría excito-tóxica), una molécula neurotransmisora que se derrama desde las células en gran cantidad en ausencia de oxígeno y resulta letal para sus vecinas”, comenta Herreras. “Pero este no es el primer ni el principal evento que ocurre tras un accidente cerebrovascular”.

“Ya desde mediados del siglo pasado se conocía que, tras la interrupción de aporte sanguíneo en el cerebro, el primer evento en la cadena de sucesos que conduce a la muerte de las neuronas es la aparición de una onda de potencial eléctrico”, detalla Herreras. Esta onda eléctrica aparece también en la fase de aura de la migraña, pero en este caso apenas dura un minuto y el tejido nervioso se recupera completamente. No así cuando falta oxígeno y glucosa, lo que lleva a una entrada masiva de agua al interior, del que las neuronas no se pueden recuperar.

## Objetivo: detener las ondas eléctricas letales

Según Herreras, que ha trabajado más de 20 años en la biofísica de estas ondas, el problema ha podido ser que los investigadores y las compañías farmacéuticas no sabían cómo utilizar o modular estas ondas eléctricas para impedir el daño y se han centrado en una de sus consecuencias químicas, suponiendo que son un paso intermedio en el que se podría atajar la deriva letal. “Pero una vez iniciadas las ondas se desencadenan muchos procesos paralelos que conducen a la muerte, y atajar solo la toxicidad del glutamato no es suficiente. Es necesario detener las ondas que desencadenan todo” indica el doctor Herreras.

Los investigadores clínicos de este grupo llevan años concienciando a sus colegas para que presten más atención en la UCI a estas ondas eléctricas en los pacientes que entran con ictus, hemorragias cerebrales y traumatismos, pues su presencia y duración son la mejor forma de saber la gravedad del daño y cuanto tejido nervioso va a resultar irreversiblemente dañado. “Podemos revertir esta situación de impasse clínico si dotamos a las UCI de equipo para registrar

estas ondas en los pacientes y empezamos a diseñar estrategias para detenerlas. Algunas ya se están probando en laboratorio”.

El grupo internacional COSBID (Cooperative Study on Brain Injury Depolarizations) lleva casi dos décadas tratando de concienciar a la comunidad clínica de que el elemento letal es la onda de despolarización eléctrica “pero hay una fuerte resistencia a cambiar la forma de pensar”, dice Herreras, “entender la química es más fácil que tener que enfrentarse a ondas eléctricas de naturaleza desconocida”, sostiene.

La serie de dos trabajos publicados por este grupo en la revista *Neurocritical Care* es un análisis exhaustivo de los errores de fundamento en los que se han basado los infructuosos ensayos clínicos de las últimas décadas, y -según Herreras- es la primera vez que se consigue vencer el escepticismo de los medios de publicación especializados: “esperamos que esta publicación sea el primer paso para re-orientar la investigación de una manera radical y comenzar a diseñar estrategias que, por fin, puedan ser útiles a los pacientes con accidente cerebrovascular”, concluye Herreras.

Andrew RD, Farkas E, Hartings JA, Brennan KC, Herreras O, et al. **Questioning Glutamate Excitotoxicity in Acute Brain Damage: The Importance of Spreading Depolarization.** *Neurocritical Care.* <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01429-4>

Andrew RD, Hartings JA, Ayata C, Brennan KC, Dawson-Scully KD, Farkas E, Herreras O, et al. **The critical role of spreading depolarizations.** *Neurocritical Care.*

**CSIC Comunicación**