

TROMBOLISIS EN EL MANEJO DEL ACV AGUDO

Dr. Sebastián F. Ameriso

SECCIÓN DE NEUROLOGÍA VASCULAR, F.L.E.N.I.

INTRODUCCION:

Han pasado casi 4 años desde la aprobación en USA del activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA) como la primera terapia demostradamente efectiva para invertir los efectos de un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo. Pese a esto, el uso de esta medicación dista de ser generalizado y la mayoría de los centros neurológicos no cuentan con estructura logística capaz de instalar su uso en forma rutinaria. Algunos datos sugieren que sólo aproximadamente el 1,5% de pacientes con ACV isquémico está recibiendo esta terapia a pesar de la falta de terapias agudas alternativas.

Los factores claves del "subuso" de la terapia trombolítica son:

- 1) pocos pacientes se presentan dentro de la ventana de tiempo (3 horas);
- 2) preocupación del médico sobre las potenciales complicaciones hemorrágicas;
- 3) incertidumbre sobre la eficacia del rt-PA;
- 4) falta de infraestructura médica.

El concepto del uso de terapia antitrombótica en el período agudo del ACV tiene más de 40 años. Se supone que la reperfusión del cerebro isquémico pero aún no infartado puede reducir la magnitud del déficit neurológico. Esto depende también de asumir la existencia de un área denominada de "penumbra isquémica".

La aplicación clínica de la terapia trombolítica ha evidenciado el riesgo importante de complicaciones hemorrágicas. Las consecuencias de una hemorragia intracerebral (HIC) pueden ser devastadoras para el paciente y el médico tratante. Aunque los estudios de agentes líticos en pacientes con infarto agudo de miocardio han mostrado una proporción relativamente baja de HIC en el rango de 0,4% a 0,6%, este perfil de seguridad no podría reproducirse al tratar a los pacientes con ACV.

Ensayos clínicos:

Los estudios iniciales, algunos sin disponibilidad de tomografía computada (TC) pretratamiento, no mostraron evidencias convincentes de eficacia. Luego del advenimiento de la TC se han completado numerosos ensayos de varios agentes trombolíticos en pacientes con ACV agudos. Estos estudios han variado ampliamente en los agentes y las dosis utilizadas, la ventana de tratamiento y los tratamientos concomitantes. El primer estudio que mostró evidencias convincentes de eficacia, aunque con un 6% de HIC sintomática, fue realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Stroke (NINDS) (9) en USA. Otro estudio, el ECASS (8) europeo, mostró alguna evidencia de eficacia en una subpoblación de los pacientes tratados. Otros estudios usando estreptokinasa fueron negativos y algunos mostraron una mortalidad aumentada en los pacientes tratados. Algunos de estos estudios se detuvieron prematuramente debido al exceso de muertes o HIC en el grupo tratado.

El estudio NINDS fue un ensayo multicéntrico, randomizado, doble-ciego, placebo-controlado que comparó rt-PA vs. placebo. Todos los pacientes fueron tratados dentro de los 180 minutos del ataque y la mitad de los pacientes se trató dentro de los 90 minutos. La dosis de rt-PA usada fue de 0,9 mg/kg (dosis máxima = 90 mg). Se prestó especial atención al control de tensión arterial (TA). Si la TA era >185 sistólica o >110 diastólica, estas cifras debían bajarse o de lo contrario el paciente no era enrolado en el estudio. El ensayo demostró eficacia a 3 meses del rt-PA tanto en escalas de estado neurológico (NIHSS) como en aquéllas de actividades de la vida diaria (Barthel Index) y de incapacidad (Rankin Score) ($p = 0,008$). La mortalidad fue de 17% en el grupo del rt-PA comparado a 21% en el grupo placebo, una mejoría no significativa a favor del rt-PA. El efecto beneficioso se vio para todos los tipos de ACV isquémicos. Los pacientes tratados dentro de los 90 minutos respondieron en forma similar a los tratados entre 91 y 180 minutos después del ataque. Quizá la estadística más contundente es la del número de pacientes que fueron dados de alta a su domicilio, 36% en el grupo del placebo vs. 48% en el grupo del rt-PA.

Un análisis clínico extenso ha intentado identificar subpoblaciones de pacientes en el estudio NINDS en quienes la terapia con rt-PA sería particularmente eficaz. Lamentablemente ningún factor demográfico, clínico, ni de laboratorio fue predictivo de un resultado particularmente bueno o malo.

La seguridad del rt-PA continúa siendo una preocupación mayor. En el ensayo de NINDS, 6,4% de los pacientes tratados con rt-PA tuvieron HIC sintomática comparado a 0,6% de pacientes con placebo. Alrededor de la mitad de las HIC fue fatal. El temor a causar una HIC es claramente uno de los factores limitantes del uso de rt-PA en pacientes con ACV agudos. Estudios subsecuentes han identificado 2 factores claramente predictivos de HIC; 1) presencia de signos tempranos de isquemia en la TC inicial, y 2) ACV severos (NIHSS > 20).

El estudio ECASS II con un diseño experimental similar al estudio de NIH no logró mostrar un efecto beneficioso significativo del rt-PA en las primeras 6 horas posteriores al infarto cerebral aunque los resultados en el sub-

grupo tratados dentro de las 3 horas fueron similares a los del estudio norteamericano. El estudio ATLANTIS confirmó un beneficio discreto del rt-PA en las primeras 3 horas y la falta de eficacia luego de este período.

El ensayo PROACT estudió la terapia trombolítica intra-arterial con prourokinasa (pro-UK) en pacientes con ACV isquémico agudo. Los pacientes fueron enrolados dentro de las 6 horas del ataque. Los resultados de la fase temprana (PROACT I) mostraron que la pro-UK lisaba en forma efectiva el coágulo permitiendo la reperfusión del cerebro. Los resultados del PROACT II fueron comunicados recientemente demostrando recanalización de la arteria cerebral media en 67 % de los casos. El beneficio relativo de la prourokinasa con respecto a la anticoagulación fue de 60 %. Este protocolo parece demostrar una forma de trombolisis potencialmente más beneficiosa que el rt-PA intravenoso en el tratamiento del ACV isquémico agudo con extensión de la ventana terapéutica a 6 horas. Uno de los problemas prácticos de este tratamiento es que son relativamente pocos los hospitales que pueden realizar angiografía cerebral de emergencia seguida de infusiones intra-arteriales de drogas. La trombolisis intra-arterial aparece como una opción aún más atractiva para el tratamiento de pacientes con oclusiones agudas de arterias de territorio posterior.

Otro agente promisorio es el ancrod. Esta droga derivada del veneno de serpiente tiene propiedades líticas y antitrombóticas. El ancrod se adhiere al fibrinógeno y el complejo circulante promueve la fibrinólisis. Los datos preliminares habían sido alentadores y los resultados de un ensayo clínico mayor fueron comunicados recientemente mostrando una mejoría del 23 % con respecto a placebo.

Otros estudios en curso intentan confirmar los hallazgos previos y se pretende evaluar la utilidad de la combinación de terapias trombolíticas y neuroprotectoras.

Basado en estos datos, uno podría concluir que, en general, la terapia trombolítica es efectiva en el ACV isquémico agudo aunque el tratamiento es potencialmente peligroso. Su uso debería reservarse para ámbitos con experiencia en el manejo de la enfermedad y con capacidad

logística para el diagnóstico rápido y el tratamiento de las complicaciones. La terapia selectiva intraarterial parece ofrecer mejor eficacia clínica y extiende la ventana de tratamiento.

Problemas de Tiempo:

Como se indicó anteriormente, uno de los problemas que limita el uso de la terapia fibrinolítica es la escasez de pacientes que se presentan dentro de las 3 a 6 horas del ataque. Los datos del International Stroke Trial (IST) mostraron que sólo el 4% de los pacientes se incluyeron dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas. Algunos centros individuales, hospitales y ciudades han podido mejorar sus resultados para acortar los tiempos. Sin embargo, la experiencia global en USA continúa siendo que muy pocos pacientes con ACV isquémicos agudos son evaluados dentro de la ventana terapéutica adecuada.

Numerosas entidades han comenzado campañas de educación pública para concientizar a la población sobre la necesidad del reconocimiento de los síntomas y la consulta temprana.

Aspectos de seguridad:

Los estudios NINDS, ECASS II, ATLANTIS y PROACT II reportaron incidencias de hemorragia intracerebral sintomática entre 6.4 % y 10.2 % para pacientes tratados con fibrinolíticos. Esta potencial complicación ha atemorizado justificadamente a algunos médicos haciéndolos renuentes a usar fibrinolíticos en pacientes con ACV isquémicos agudos. Aquellos que han tenido esta complicación en alguno de sus pacientes son aún más reacios a usarla nuevamente.

Debe destacarse, sin embargo, que esta complicación no es más frecuente que la morbi-mortalidad esperada, por ejemplo, en pacientes con estenosis carotídea sintomática referidos para cirugía (5-8%).

Cuidados post-tratamiento:

El cuidado que los pacientes con ACV deben recibir después del tratamiento con un agente fibrinolítico parece ser muy importante para minimizar complicaciones. Durante las primeras 24 horas se deben evitar los agentes antiplaquetarios, los anticoagulantes y otros agentes líticos. Además, el estudio de NINDS asignó enorme

importancia al control de la tensión arterial (TA) en este período. Esto significa que si la TA del paciente excediera 185 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica se deben seguir pasos reglados para una reducción efectiva. En la práctica se usan agentes como labetalol, enalapril y nitroprusiato. Sin embargo, no se debe reducir la TA en forma brusca y/o marcada dado que esto puede llevar a la expansión de la penumbra isquémica con empeoramiento del ACV.

Es aconsejable el monitoreo de estos pacientes en unidades de cuidados intensivos o unidades de stroke durante por lo menos 24 horas. Esta supervisión continua de signos vitales y estado neurológico permitirán la detección temprana de las complicaciones hemorrágicas.

Complicaciones hemorrágicas:

Los sangrados graves sistémicos o de SNC deben tratarse con medidas agresivas para limitar la hemorragia. El uso temprano de crioprecipitados aporta niveles altos de fibrinógeno. Si éste no es efectivo, se recomienda el uso de plasma helado fresco y/o plaquetas.

La disponibilidad de un neurocirujano es un punto de preocupación para algunos hospitales que no tienen un neurocirujano permanente o rápidamente ubicable. Se recomienda que el especialista esté disponible dentro de las 2 horas. Esto es similar a la recomendación para los casos de trauma.

Infraestructura:

El uso de fibrinolíticos y otras terapias del ACV agudo requieren apoyo de una infraestructura médica capaz de tratar el ACV como una verdadera emergencia. Hay varios aspectos que se han identificado y que parecen importantes para el funcionamiento adecuado de una sección dedicada al manejo del ACV como emergencia:

- Disponibilidad de los elementos materiales necesarios
- Interacción con los servicios de emergencia
- Educación del personal paramédico
- Protocolos de tratamiento de ataque cerebral

- Equipo de ataque cerebral
- Unidad de cuidados intensivos neurológicos
- Disponibilidad de TC las 24 horas
- Personal médico entrenado (enfermeras, técnicos)
- Programa educativo

Uno de los pasos claves es la formación de un equipo de ACV agudo o equipo de ataque cerebral. Estos equipos son eficaces para la movilización rápida de la estructura disponible y para organizar y enfocar las áreas de especialización requerida en el personal involucrado.

Costo:

El rt-PA cuesta aproximadamente \$ 2.200 por tratamiento y es improbable que la pro-urokinasa sea más barata cuando se encuentre disponible comercialmente. Sin embargo, el costo medio para la atención inmediata de un paciente con ACV isquémico y los costos a largo plazo en pacientes severamente discapacitados son enormemente superiores. Si los fibrinolíticos pueden devolver un número significativo de pacientes a un estado neurológico normal esto se reflejaría en un ahorro importante de costos totales de la enfermedad.

Aspectos futuros:

Es probable que algunos pacientes que se presentan dentro de las 3 a 6 horas no tengan una penumbra isquémica salvable y otros pacientes que se presentan más allá de este período tengan

una penumbra tratable. El uso rápido de técnicas no invasivas para identificar estos pacientes permitirá avances sustanciales en el manejo de la enfermedad.

Entre estas técnicas se debe mencionar la TC usando xenón y los diversos protocolos de resonancia magnética (RM). Las nuevas técnicas de RM como difusión-perfusión y espectroscopía tienen el potencial para distinguir cerebro isquémico (con penumbra tratable) del infartado (sin penumbra tratable). Por consiguiente, podrían examinarse pacientes que se presentan en forma relativamente tardía y determinar las cantidades relativas de cerebro isquémico e infartado. Los pacientes con áreas grandes de cerebro isquémico no infartado podrían ser candidatos a tratamientos de reperfusión más allá de la ventana de tiempo de 3 horas.

Conclusiones:

El rt-PA es la primera terapia efectiva para el ACV isquémico agudo. Sin embargo, ésta no es la palabra final en el cuidado del ataque cerebral, sino el primer paso en lo que se vislumbra como una serie de adelantos que mejoren el pronóstico de estos pacientes. La medicación debe administrarse a los pacientes apropiados, en la dosis correcta, con atención cuidadosa a las medicaciones concomitantes y monitoreo estricto luego del tratamiento.

En el futuro, el refinamiento de las técnicas diagnósticas permitirá definir con precisión a los candidatos ideales para recibir tratamiento. Los resultados de numerosos ensayos clínicos en curso establecerán la utilidad de otras drogas, su vía de administración y su ventana terapéutica.

REFERENCIAS

1. Sussman B, Fitch T. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167:1705-1709.
2. A Working Group on Emergency Brain Resuscitation. Emergency Brain Resuscitation. *Ann Intern Med* 1995;122:622-627.
3. Grotta J. t-PA: The best current option for most patients. *N Engl J Med* 1997; 337:1310-1312.
4. Caplan L, Mohr J, Kistler J, et al. Thrombolysis-not a panacea for ischemic stroke. *N Engl J Med* 1997; 337:1309-1310.
5. Alberts MJ, Bertels C, Dawson DV. An analysis of time of presentation after stroke. *Jama* 1990; 263:65-8.
6. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected

- acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:847-860.
7. Donnan G, Davis S, Chambers B, et al. Streptokinase in acute ischemic stroke: does time of therapy administration affect outcome? *JAMA* 1996; 271:961-966.
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne M-H, Hennerici M, for the ECASS study group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274:1017-25.
9. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.
10. Fagan S, Morgenstern L, Petitta A, et al. rt-PA reduces length of stay and improves disposition following stroke. *Stroke* 1997; 28:272.
11. Wardlaw J, Warlow C, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 350:607-614.
12. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial: a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
13. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992; 23:352-6.
14. Adams H, Brott T, Furlan A, Gomez C, Grotta J, Helgason C, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27:1711-1718.
15. Taylor T, Davis P, Torner J, et al. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; 27: 1459-1466.
16. Fisher M, Prichard J, Warach S. New magnetic resonance techniques for acute ischemic stroke. *JAMA* 1995; 274:908-911.
17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet* 1998 352:1245-1251.
18. Clark WM, Albers GM. The ATLANTIS (alteplase) acute stroke trial: Final results. *Stroke* 1999;30:234.
19. Sherman DG. Defibrinogenation with ViprinexTM (Ancrod) for the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:234.
20. Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, Schulz G. PROACT II: recombinant prourokinase (r-ProuUK) in acute cerebral thromboembolism. Initial trial results. *Stroke* 1999;30:234.