

AVANCES EN LA TERAPÉUTICA DEL ACV*

Mario Muñoz Collazos**

RESUMEN

En el presente artículo se presenta una revisión acerca de los avances en la terapéutica del accidente cerebro vascular (ACV), con base en el desarrollo de cuatro temas: 1. Redefinición del ataque isquémico transitorio, 2. Neuroprotección pasado y presente. 3. Aneurismas cerebrales: historia natural y modalidades de tratamiento y, 4. Hemorragia Intracerebral y Factor VII recombinante.

Palabras clave: *Accidente cerebro vascular, ataque isquémico transitorio, neuroprotección, trombolisis.*

REDEFINICIÓN DEL ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO (AIT)

La definición del Ataque Isquémico Transitorio (AIT) y los elementos que le dieron origen, han sido superados por los conocimientos actuales sobre isquemia cerebral. La clásica definición de AIT establece que se trata de un súbito defecto focal neurológico que dure menos de 24 horas, cuyo origen sea presumiblemente vascular y esté circunscrito a un territorio vascular cerebral (u ocular). Esta definición asume que aunque un episodio de

isquemia dure 24 horas, es posible una completa resolución de los síntomas sin lesión tisular permanente; sin embargo, este límite fue establecido en épocas en las cuales ninguna técnica neuroradiológica podía documentar daño tisular permanente in vivo. La definición de isquemia cerebral a la luz de éstas técnicas de imagen y de evaluaciones con carácter funcional como la tomografía por emisión de positrones, ha cambiado sensiblemente nuestro modo de pensar respecto de la relación que existe entre la duración de isquemia y sus consecuencias sobre el tejido cerebral.

* Ponencia presentada en el II Congreso para médicos generales del Sur occidente colombiano, Popayán, octubre 27 de 2004. Aprobado para publicación: noviembre 10 de 2004

** Neurólogo Vascular. Asociación Colombiana de Neurología

La comunidad y quizá algunos médicos ven al AIT como una condición benigna mientras aceptan que un ACV es una condición grave. Esta percepción es completamente equivocada; AIT y ACV son en realidad un continuo de grave amenaza funcional sobre el encéfalo: cerca del 20% de los pacientes con AIT sufren un infarto cerebral en los 90 días siguientes y la mitad de ellos lo sufren en las primeras 24 a 48 horas.

A pesar de que Fisher señalara en 1958 que la mayoría de los casos de isquemia transitoria duran 5 a 10 minutos o a lo sumo "algunas horas" y de que Acheson y Hutchinson sugirieron en 1964 que un AIT suele tener una duración máxima de una hora, la Cuarta Conferencia Princeton en 1965 adoptó el criterio de 24 horas y el concepto fue soportado mas tarde por el Documento de Clasificación del NIH de 1975.

No obstante, es bien conocido que la mayoría de los AIT se resuelven en 30 a 60 minutos y que la probabilidad de que los síntomas se resuelvan a las 24 horas es menor del 15% si los síntomas han persistido por mas de una hora; en el mismo sentido solo un 2 % de los pacientes del grupo placebo del estudio de trombolisis del NINDS que presentaban síntomas severos por mas de una hora, resolvió los síntomas en 24 horas.

El criterio de 24 horas crea en el médico la sensación de que puede esperar unas horas a la eventual resolución de los síntomas mas que a iniciar una terapia agresiva temprana. De otro lado, si continuamos aplicando un criterio de 24 horas, todo paciente con isquemia en curso pasaría de candidato a trombolisis a potencial paciente de AIT. El énfasis debería pues estar centrado en el mecanismo de isquemia y no en la duración de los síntomas como de manera análoga ocurre en isquemia miocárdica: la diferencia entre angina e infarto es marginal para el cardiólogo, mientras es determinante la naturaleza, la localización y la severidad de la enfermedad coronaria que produce el síntoma. En isquemia cerebral, los elementos para establecer la diferencia entre cardioembolía, enfermedad de pequeños vasos, ateromatosis o enfermedad venosa están disponibles y deben ser usados con ese criterio.

Múltiples estudios de TC han demostrado que mas del 20 % de los pacientes cuyos síntomas se resuelven (clínicamente AITs) corresponden a pequeños infartos residuales. Existe además una clara relación entre infarto residual y duración de los síntomas. Cuando se avalúa con RM esa proporción asciende al 50%.

Una alternativa conveniente es entonces definir AIT con base en la demostración de infarto cerebral por medios paraclínicos,

independientemente de la duración de los síntomas. La nueva definición sería entonces, "AIT es un breve episodio de disfunción neurológica causada por isquemia focal del cerebro o la retina, con síntomas que duran típicamente menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral."

Es claro que esta definición promueve un mayor y mejor uso de imágenes diagnósticas en isquemia cerebral, así que deberá demostrarse su costo - efectividad que se vislumbra favorable si se calculan los infartos evitados mediante esta estrategia. La tecnología continuará mejorando y la definición de AIT basado en factores objetivos será cada vez mas precisa.

NEUROPROTECCIÓN PASADO Y PRESENTE

La intensa búsqueda de una terapia citoprotectora en isquemia cerebral focal ha sido una experiencia estéril de investigación básica y clínica. En los últimos 10 años, una compleja selección de sustancias potencialmente protectoras, con base teórica sobre su capacidad de intervenir la cascada isquémica en puntos específicos, fueron ensayadas en estudios de fase II con aparente éxito. Estos ensayos dieron paso a múltiples estudios clínicos de fase III los cuales han fracasado uniformemente. Por alguna razón, los agentes útiles en experimentación animal no proveen protección en infarto cerebral en seres humanos.

Resumamos algunos de estos esfuerzos al menos en forma categórica: han fracasado agentes capaces de intervenir la isquemia cerebral mediante el control de canales de iónicos calcio, efecto sobre canales de calcio controlados por receptores, antagonistas competitivos y no competitivos de neurotransmisores involucrados en isquemia en particular glutamato, agentes antiinflamatorios incluyendo anticuerpos contra moléculas de adhesión, barredores de radicales libres, etcétera.

Las causas de estos fracasos obedecen la múltiples factores cada vez mejor entendidos; entre ellos destacan la diferencia entre el modelo experimental de infarto cerebral en el ratón y la isquemia espontánea en humanos, el uso de fármacos con acciones "celulares" en grupos de pacientes que involucran de manera indiscriminada infartos corticales y subcorticales y las condiciones controladas del laboratorio en contraposición con condiciones clínicas abiertas del paciente con ACV. Del mismo modo, se ve ahora ingenuo el esfuerzo por controlar el complejo y multifactorial fenómeno de la isquemia cerebral, controlando uno solo de sus pasos por considerarlo, a priori, el paso crítico o definitorio.

A lo largo del año 2000, un fármaco con singulares características fue probado en dosis de 2000 mgs por día en las primeras 24 horas de un infarto cerebral agudo, con un éxito relativo. El medicamento citicolina, conocido por largo tiempo en Europa y con propiedades neuroprotectoras atribuidas al control de radicales libres y neuroreparadoras a través de la provisión de fosfatos de colina al encéfalo isquémico, posee un perfil de seguridad suficiente para poder ser aplicado incluso antes del ingreso de paciente al hospital y en consecuencia antes de precisar el diagnóstico del ACV como isquémico o hemorrágico.

El ensayo central con este fármaco, llamado ECCO 2000 y realizado en Europa y Estados Unidos, involucró 899 pacientes con ACV agudo en 118 centros, aleatorizados a citicolina o placebo, usando como desenlace primario un cambio de 7 puntos en la escala del NIH. Este ambicioso desenlace fue negativo pero todos los análisis post-hoc usando desenlaces más realistas como Rankin 2 o menos fueron favorables. (menos personas dependientes en el grupo tratado). Del mismo modo un estudio de imágenes de RM que analizó el volumen del infarto en pacientes tratados fue favorable al agente activo al tiempo que un metaanálisis riguroso de 7 ensayos con 1963 casos y usando como desenlace Rankin menor de 2 entre otros, demostró un OR de 0.64 a favor de los tratados activamente con poder del 95% y adecuados intervalos de confianza.

En estas condiciones, citicolina es el primer fármaco comercializado con evidencia suficiente y perfil de seguridad óptimo, para ser usado en la fase aguda de un ACV. Está en fase de planeación un estudio de mayor envergadura y mejor diseño que permita su aprobación FDA, aun no disponible.

ANEURISMAS CEREBRALES: HISTORIA NATURAL Y MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Tres ensayos clínicos de los últimos años, han modificado radicalmente nuestro conocimiento acerca de la historia natural y la oportunidad y el modo de tratamiento de los aneurismas cerebrales.

El primero fue informado en 1998 y hace referencia a 2621 casos estudiados y seguidos en 53 centros médicos. Este estudio -conocido como ISUIA- fue organizado en dos partes, una retrospectiva y otra prospectiva; la primera, destinada a explorar la historia natural de aneurismas no rotos, involucró 1449 pacientes con 1937 aneurismas cerebrales; los pacientes fueron analizados en dos grupos, aquellos

que pertenecían a pacientes con historia de hemorragia subaracnoidea (HSA) por otro aneurisma y aquellos que no tenían este antecedente. El seguimiento demostró que las tasas de ruptura en ausencia de historia de HSA en lesiones menores de 10 mm son del orden de 0.05 % por año y que esa tasa aumenta hasta 1% con diámetros de más de 10mm y hasta del 6% por año cuando alcanzan rango de gigantes (25mm); el análisis de aneurismas con antecedente de HSA demostró que estas tasas se multiplican por 10 para cada una de las categorías; en consecuencia las tasas de ruptura son bajas en todos los grupos en aneurismas menores de 10 mm y están claramente influidas por la historia de HSA. La parte prospectiva del estudio fue destinada a valorar la morbilidad quirúrgica de aneurismas asintomáticos para ambos grupos con y sin antecedente de HSA. Las tasas de morbilidad relacionadas con el procedimiento quirúrgico fueron de 17.5% para el grupo 1 y de 13.6 para el grupo 2

La morbilidad quirúrgica para aneurismas no rotos en este estudio incluyendo la evaluación del estado cognoscitivo mediante MMSE, es inaceptable. El riesgo quirúrgico supera con mucho el de ruptura para los diámetros menores.

El segundo ensayo publicado en el 2002 fue destinado a comparar el tratamiento quirúrgico por ligadura mediante craneotomía (convencional) con la exclusión del aneurisma mediante técnicas endovasculares. Involucró 2143 aneurismas en la etapa aguda del sangrado distribuidos en grupos iguales y al azar para tratamiento en dos grupos. El desenlace primario fue un Rankin de 3 a 6 o muerte en un año. Este estudio fue prematuramente suspendido cuando las diferencias entre los grupos fueron de 23.7% contra 30.6% de muerte o dependencia a favor de los tratados por vía endovascular. Esta proporción representa un reducción de riesgo relativo de 22.5% y de riesgo absoluto 6.9% de muerte o dependencia con tratamiento endovascular. Las tasas de resangrado fueron de 2/1276 y 0/1081 para endovascular vs quirúrgico respectivamente.

El tercer ensayo clínico es una extensión del ISUIA coordinado por Mayo Clinic; tuvo como objetivo contribuir a comprender la historia natural de los aneurismas cerebrales y los riesgos de diferentes modalidades de tratamiento. 4060 aneurismas fueron seguidos tanto aquellos no tratados ((1692) como los tratados quirúrgicamente (1917) y por procedimientos endovasculares (451). Las tasas de ruptura acumuladas a 5 años para aneurismas no tratados localizados en el circuito anterior fueron de 0, 2.6, 14.5 y 40% para aneurismas de menos de 7, de 7 a 12, de 13 a 24 y mayores de 24 mm de diámetro. Las tasas para los localizados en el circuito posterior para los mismos rangos de tamaño fueron

de 2.5, 14.5, 18.4 y 50%. Los riesgos de intervención tanto endovascular como quirúrgica fueron iguales o mayores que los riesgos de ruptura para categorías equivalentes en todos los grupos. Tanto la edad como la localización fueron factores predictores de mal pronóstico por cualquier técnica de tratamiento.

Las conclusiones saltan a la vista: la historia natural de los aneurismas cerebrales reta el adagio de "aneurisma diagnosticado, aneurisma operado"; los pequeños aneurismas del circuito anterior en ausencia de HSA, quizá no deban ser intervenidos por ninguna técnica; las decisiones con otros diámetros y otras localizaciones deberán ser individualizadas, con preferencia por técnicas cuando ellas estén disponibles y sus costos puedan ser cubiertos por el sistema de salud. Los aneurismas rotos parece tratarse mejor con técnicas endovasculares también. La morbilidad atribuida a cirugía es dramáticamente alta, hecho claramente visible en aneurismas asintomáticos.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (HIC) Y FACTOR VII RECOMBINANTE

Las HIC constituyen el 15% de todos los ACVs en la mayor parte del mundo, quizá el 10% en Colombia y otros países de Latinoamérica y hasta el 30% en países asiáticos. Su tratamiento es uno de los escenarios más frustrantes en medicina cerebrovascular y constituyen una causa de severa discapacidad cuando no producen la muerte. Algunos datos sugieren que el crecimiento temprano del hematoma es, si no la principal, cuando menos una muy importante causa de deterioro temprano en HIC. Este crecimiento ocurre en el 18 al 38% de todos los casos y es bien sabido que el tamaño del hematoma es uno de los predictores mejor definidos de mortalidad a 30 días.

De otra parte, el factor VIIa de la coagulación de origen recombinante (rFVIIa; Novoseven, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca) es un poderoso iniciador de hemostasia y está aprobado para el tratamiento del sangrado en pacientes con hemofilia e inhibidores; este agente puede promover hemostasia en pacientes sin trastornos primarios de la coagulación, actuando localmente en el sitio de sangrado sin activar la coagulación de manera sistémica. Su interés en este campo es tal que hay a la fecha 11 ensayos multinacionales fase II que incluyen cerca de 1500 pacientes, en escenarios tan diversos y desesperados como la hemorragia digestiva, el trasplante de células madre, la hemorragia intracerebral y el trauma y el fomento de la hemostasis en cirugía (trasplante ortotópico de hígado y resección hepática).

Un estudio de dos fases, multicéntrico doble ciego, aleatorizado y controlado, de rango de dosis, ha sido recientemente dado a conocer de manera preliminar (V Congreso Mundial de ACV, Vancouver, Canadá, Julio del 2004). Su objetivo fue investigar el potencial del rFVIIa como terapia hemostática ultra-temprana para prevenir el crecimiento de una HIC en pacientes sin coagulopatía. En su fase IIA incluyó 80 pacientes con una HIC demostrada por TC en las primeras tres horas de evolución y que pudieran ser tratados con rFVIIa a lo sumo a los 60 minutos de la TC de base. Aleatorizó pacientes a grupos tratados con dosis escalonadas (8 por grupo, activo 6 vs placebo 2 en cada grupo) para recibir factor VIIa en dosis de 10, 20, 40, 80, 120 y 160 µgr/kg. Los pacientes fueron seguidos diariamente por 5 días y luego en el día 15 y en el día 90. Una fase IIB incluyó 240 pacientes con las mismas características los cuales fueron asignados a grupos de 60 casos cada uno, para recibir placebo y 40, 60, 80 o 160 µgr/kg bajo el mismo protocolo. Los desenlaces fueron: deterioro de 2 puntos en la escala de Glasgow de desenlace o 4 puntos en la del NIH; tasa de mortalidad a 90 días y condición funcional mediante GOS y Rankin. La fase IIB midió el crecimiento de la HIC definida como un aumento del 33% o un incremento en 12 mL en volumen; el porcentaje promedio de cambio con relación a la línea de base y el promedio del cambio absoluto en volumen sobre el de base. En ese informe preliminar, los pacientes tratados con rFVIIa tuvieron un mejor desenlace funcional y neurológico y esta diferencia es estadísticamente significativa; hubo una diferencia no significativa en el número de eventos tromboembólicos en los tratados activamente. El informe definitivo debe aparecer antes de terminar el año.

En el baldío terreno del tratamiento eficaz de la HIC, la manipulación de los fenómenos locales de coagulación, constituye una esperanza significativa hacia el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnston SC. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2002; 347: 1689-92
2. Mayer S., Brun N, Skolnick B. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel Groups Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Activated Recombinant Factor VII in Acute Intracerebral Hemorrhage. 28th international Stroke Conference 2003.
3. Albers GW., Caplan LR., Easton JD., Fayad PB., Mohr JP., Saver JL., Sherman DG. For the TIA Working

- Group. Transient Ischemic Attack Proposal For A New Definition *N Engl J Med* 2002; 347: 1713 – 1716.
4. **Mayer S.** Novoseven intracerebral hemorrhage Trial. V World Stroke Congress. Vancouver, 2004.
 5. **Mayer S.** Ultra-Early Hemostatic Therapy for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:224-229.
 6. **Clarck WM, Warach SJ, Pettigrew LJ, Gammans RE, Sabounjian LA.** A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*. 1997: 671-678,
 7. **Clarck WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE.** A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001;57:1595–1602
 8. **Dávalos A, Castillo J, Álvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J.** Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke. An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. *Stroke*. 2002;33:2850-2857.
 9. **Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R.** Effect of Citicoline on Ischemic Lesions as Measured by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Annals of Neurology* 2000; 48: 713-722
 10. **Fioravanti M, Yanagi M.** Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly (Cochrane Review) From The Cochrane Library, 2004.
 11. **ISUIA.** Unruptured Intracranial Aneurysms – Risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Eng. J Med* 1998; 339: 1725
 12. **ISAT.** International Subarachnoid Aneurysm Trial. *Lancet* 2002; 360: 1267
 13. **Wiebers O.** Unruptured IC aneurysms. *Lancet* 2003; 362: 103