

# “Más ventana”

D

Desde los primeros comienzos del tratamiento trombolítico endovenoso en el ictus isquémico, los neurólogos dedicados a ello siempre plantearon que el reloj no se podía detener en las 3 horas. Un paciente no podía perder la condición de ser un candidato sólo por el hecho de haber llegado al hospital por encima de este límite de tiempo. Era necesario extender esa ventana. Los conocimientos aportados por los diversos estudios publicados en los últimos años nos indican que existen posibilidades para el tratamiento trombolítico endovenoso por encima de las 3 horas con evidencias firmes en cuanto a eficacia y seguridad. Estos estudios han utilizado fundamentalmente dos líneas de investigación. La primera consiste en evaluar la terapia trombolítica mediante ensayos y registros clínicos en la ventana de 3 a 4,5 horas, donde existían ya indicios claros de beneficio<sup>1</sup>. La segunda vía que ha contribuido a ampliar la ventana de la trombólisis endovenosa consiste en seleccionar a los pacientes en relación con su penumbra isquémica, es decir, con la cantidad de tejido cerebral recuperable basándonos en la información fisiopatológica aportada por la RM<sup>2,3</sup>.

## Ensayos clínicos randomizados y estudios observacionales (registros) con ventana 3-4,5 horas

Los tres primeros ensayos que evaluaron tiempos de tratamiento trombolítico por encima de las 3 horas fueron el ECASS I, el ECASS II y el ATLANTIS. Los ensayos ECASS I y ECASS II<sup>4,5</sup> utilizaron en su diseño

JAVIER TEJADA GARCÍA  
LUÍS GARCÍA-TUÑÓN VILLALUENGA  
FERNANDO VÁZQUEZ SÁNCHEZ  
Sección de Neurología  
Complejo Asistencial de León



ventanas terapéuticas de 0 a 6 horas. Ambos estudios fallaron en demostrar sus objetivos, pero sus resultados añadidos a los del estudio ATLANTIS sirvieron para justificar la necesidad de promover ensayos para evaluar el periodo de 180 a 270 minutos<sup>1</sup>. En la parte B del estudio ATLANTIS<sup>6</sup> se reclutaron pacientes con tiempos de tratamiento de 3 a 5 horas tras el inicio de sintomatología. Este ensayo tampoco obtuvo unos resultados positivos, pero de su análisis se obtuvieron datos útiles para posteriores investigaciones y para el uso clínico de la terapia trombolítica. Así, en este estudio se comprobó que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes estaban en el rango 3-4,5 horas, puesto que la mediana de tiempo para los pacientes de este ensayo fue de 4 horas y 36 minutos. El tamaño de la muestra (547 pacientes) era otro factor que pudo haber influido en el resultado, ya que podía ser bajo para los objetivos del estudio.

Tras la publicación en 2004 del meta-análisis que combinó los datos de los primeros ensayos<sup>1</sup>, y mientras los centros europeos se afanaban en reclutar a pacientes para su registro SITS-MOST<sup>7</sup>, no aparecen nuevos ensayos de trombólisis endovenosa aplicando criterios clínico-radiológicos estándar hasta el otoño de 2008. El tercer *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS III) reclutó 821 pacientes con ventana 3-4,5 horas en un diseño doble ciego<sup>8</sup>. En el análisis, el 52,4% de los pacientes que recibieron rt-PA tenían un pronóstico favorable, frente al 45,2% en el grupo placebo (OR 1,34; 1,02-1,76, IC95%; p = 0,038). En cuanto a las variables relacionadas con la seguridad, se observó un 2,4% de hemorragias cerebrales sintomáticas en el grupo tratado frente al 0,2% en el grupo placebo (p = 0,008) y no se observaron diferencias en la mortalidad. El NNT para obtener un resultado favorable según este ensayo es de diez pacientes. La mediana de los tiempos de tratamiento fue de 3 horas y 59 minutos, lo cual indica que la mayoría de los pacientes

no recibían el tratamiento tan cerca de los límites máximo y mínimo, a diferencia del estudio ATLANTIS o del registro SITS-IRST<sup>9</sup>. Es evidente que los resultados permiten extender el uso del rt-PA hasta las 4,5 horas, pero se sigue observando una importante reducción de la eficacia en las fases más tardías, que probablemente se relacione con la progresiva desaparición de la penumbra isquémica. Los resultados del ensayo ECASS III son avalados por el estudio realizado por los investigadores del SITS-ISRT<sup>9</sup>. Este es un banco de datos europeo de pacientes que son tratados con rt-PA de acuerdo los criterios empleados para la monitorización de pacientes en el registro SITS-MOST<sup>7</sup>. Este registro clínico se fue elaborando al mismo tiempo en que se llevaba a cabo el ensayo ECASS III y fue publicado en el mes siguiente a la aparición del ECASS III. El objetivo era evaluar si los pacientes tratados entre 3 y 4,5 horas después del inicio de síntomas tenían un estado cínico equiparable a los que eran tratados de 0 a 3 horas. Así, los valores de hemorragia intracraneal sintomática (1,6% vs. 2,2%), mortalidad (12,2% vs. 12,7%) e independencia funcional (56,3% vs. 58,0%) fueron similares entre los pacientes tratados en el periodo 0-3 horas (n = 11.865) y el 3-4,5 horas (n = 664). No obstante, en el análisis ajustado controlando el efecto de factores potenciales de confusión los autores detectaron una tendencia a la hemorragia intracraneal sintomática (OR 1,32, 1,00-1,75 IC95%; p = 0,052) y a la mortalidad a los tres meses (OR 1,15, 1,00-1,33; p = 0,053) en los pacientes tratados en el tiempo 3-4,5 horas. Los pacientes del grupo 3-4,5 horas eran tres años más jóvenes, tenían un punto menos en la NIHSS y menos presencia de HTA, dislipemia y fibrilación auricular que los de la cohorte 0-3 horas. Además, la mitad de los pacientes de 3-4,5 horas fueron tratados en los 15 minutos siguientes al límite de tres horas (mediana 195 minutos) y un 60% tratados en el intervalo 180-200 minutos. Estas desviaciones en el reclutamiento hacia el

periodo próximo a las 3 horas eran comprensibles dadas las características del registro, aunque debemos reconocer que debilitan los resultados de eficacia y seguridad.

Si se afianza la ampliación del uso de rt-PA hasta 4,5 horas, el número de pacientes que reciben esta terapia se incrementará, y así contaremos con nuevos registros clínicos que nos informen de su perfil de eficacia/seguridad.

## Ensayos clínicos y estudios observacionales con uso de imagen de penumbra isquémica

### Estudios con rt-PA (tabla I)

En el estudio DEFUSE<sup>10</sup> se realizó un análisis prospectivo en un grupo de 74 pacientes, tratados con rt-PA intravenoso entre tres y seis horas, con el objetivo de evaluar si el perfil de la imagen de RM pre-perfusión se relacionaba con la respuesta clínica. Se analizaron los datos de las exploraciones de RM, obtenidas inmediatamente antes del tratamiento y de 3 a 6 horas después de éste. El perfil de las imágenes se empleó para categorizar a los pacientes en subgrupos en los que se comparó la evolución clínica basándose en la presencia de una reperfusión precoz (*mismatch*, con y sin reperfusión; sin *mismatch*, con y sin reperfusión). Los resultados obtenidos confirmaron que los pacientes en los que existe un *mismatch* perfusión/difusión y tienen una reperfusión precoz presentan una evolución clínica significativamente mejor que los pacientes que no tienen *mismatch*. Los autores identificaron cuatro tipos de perfiles en la imagen multimodal: *target mismatch*, *no mismatch*, *malignant* y

*small lesion*. En el primero (*target*) existe una gran desproporción entre la imagen en difusión y en perfusión y el volumen de tejido cerebral afectado en difusión es moderado ( $\geq 10$  ml pero  $< 100$  ml). Estos pacientes son los que presentaron una respuesta más favorable al tratamiento. Otro subgrupo es el denominado *malignant profile*, en el que el *mismatch* es pequeño y el volumen de tejido afectado en el estudio de difusión es superior a 100 ml. Estos eran los pacientes en los que había una mayor tasa de hemorragia intracraneal tras la repercusión precoz con tratamiento y, por tanto, no se considerarían candidatos al uso de rt-PA. En los pacientes con el perfil *no mismatch* no se observaron datos de beneficio clínico asociado a una reperfusión precoz.

El estudio EPITHET<sup>11</sup> se diseñó como un ensayo en fase II en el que fueron reclutados 101 pacientes con ictus isquémico de 3-6 horas para recibir rt-PA o placebo. El objetivo era comprobar si el rt-PA favorece la reperfusión y reduce el crecimiento del área de infarto cuando es administrado en la ventana de 3-6 horas en pacientes con *mismatch* PWI-DWI. Los pacientes se seleccionaron con criterios de TC, se randomizaron y posteriormente se les realizó una RM multimodal antes del tratamiento (su resultado no influía en la selección) y otro estudio de tres a cinco días después. Aunque el estudio no demostró diferencias significativas entre los grupos rt-PA y placebo para la variable principal (reducción del crecimiento geométrico relativo del volumen de infarto) y para la variable de eficacia clínica (Rankin 0-1), se encontraron datos que podrían ser útiles para nuevos ensayos. En los pacientes tratados con rt-PA los resultados mostraron una menor frecuencia de crecimiento del infarto, una mayor frecuencia de reperfusión en pacientes con *mismatch* y una mejor evolución clínica. Dados estos resultados, los investigadores de este estudio planifican un nuevo ensayo en fase III con el objetivo de randomizar pacientes en



Tabla I. Estudios realizados con rt-PA

Estudio/año	Fármaco/ventana terapéutica	Diseño	Criterios inclusión/exclusión	N	Eficacia	Seguridad Comentarios	Conclusiones
ATLANTIS part B/1999	rt-PA 3-5 horas	Fase III	Clínico-radiológicos TC: exclusión si hipodensidad > 33% en CMA o evidencia de efecto masa (ECASS I)	547	Rankin < 2 90 días: 32% vs. 34% (NS)	Hemorragia sintomática 1,1% vs. 7,0% (p < ,001)	Mejoría significativa en NIHSS 30 y 90 días
DEFUSE 2006	rt-PA 3-6 horas	Fase II RM multimodal	Clínico-radiológicos. Imagen multimodal no excluida	74	Reperusión según imagen multimodal. Patrones de RM	Perfil de imagen tipo "maligno" relacionado con hemorragias	La reperusión precoz se asociaba a eficacia
EPITHET 2008	rt-PA 3-6 horas	Fase II RM multimodal	Clínico-radiológicos TC: criterios ECASS I	100 (80 incluidos en análisis mismatch)	Crecimiento de infarto ( <i>mismatch</i> ) 1,24 vs. 1,78 (NS) Reperusión ≥ 90%: 56 vs. 26% (p = ,01)	Hemorragia sintomática: 7,7% vs. 0%	Reperusión asociada con menor crecimiento del infarto y mejor estado funcional
ECASS III 2008	rt-PA 3-4,5 horas	Fase III	Clínico-radiológicos	730	Rankin < 0-2 90 días: 52,4 vs. 45,2% (p = 0,04)	Hemorragia sintomática 2,4 vs. 0,2% (p = ,008)	rt-PA eficaz/seguro en ventana 3-4,5 horas
SITS-ISTR 2008	rt-PA 3-4,5 horas	Estudio observacional. Comparación 0-3 vs. 3-4,5 h	Clínico-radiológicos (SITS-MOST)	664 (3-4,5) 11865 (0-3)	Rankin 0-2 90 días: 58 vs. 56,3%	Hemorragia sintomática: 2,2 vs. 1,6%	rt-PA es seguro en 3-4,5 h
Ribó M <i>et al.</i> 2005	rt-PA 3-6 horas	Estudio observacional. Comparación 0-3 vs. 3-6 h Protocolo doppler TC/RM	Clínico-radiológicos Oclusión CMA	43 (3-6) 79 (0-3)	Rankin 0-2 90 días: 42% vs. 38% (p = 0,74)	Hemorragia sintomática: 3,7% vs. 2,3% (p = 0,6)	rt-PA puede ser eficaz y seguro en 3-6 horas utilizando criterios de selección doppler/RM
Schellinger PD <i>et al.</i> 2007	rt-PA > 3 horas	Estudio observacional. Valoración de trombolisis basada en RM	Clínico-radiológicos RM > 3 horas ( <i>mismatch</i> > 20%)	RM > 3 180	Rankin 0-2 < 2: 47,8%	Hemorragia sintomática 4,4%	Trombolisis basada en criterios de RM es más segura y eficaz que basada en criterios TC estándar

ventana 3-9 horas (estratificando en 3-6 y 6-9) con *mismatch*.

Además de los ensayos randomizados existen estudios observacionales y registros clínicos que han evaluado la seguridad y eficacia del uso de rt-PA aplicado por encima de las tres horas usando protocolos basados en los datos que proporciona el doppler transcranial y la imagen multimodal en RM. En estos estudios<sup>12,13</sup> se confirma (evidencia clase III) que en la práctica clínica es posible ampliar la ventana terapéutica por encima de las 3 horas utilizando esquemas de selección de pacientes que incluyan la información que pueda obtenerse sobre el estado de la red vascular y del parénquima cerebral lesionado.

## Ensayos con otros trombolíticos

Una de las novedades en los ensayos diseñados para extender la ventana terapéutica por encima de las 3 horas fue la introducción de nuevos fármacos trombolíticos: desmoteplase y tenecteplase (tabla II). Los estudios denominados "DIAS" y "DEDAS"<sup>14,15</sup> utilizaron una metodología similar: desmoteplase en dosis escalonadas, ventanas de 3-9 horas y uso de técnicas de imagen multimodal. Ambos trabajos pueden considerarse estudios piloto fase II, pues reclutaron un bajo número de pacientes y su objetivo era esta-

blecer las bases para ensayos más amplios (programa DIAS). Los resultados de eficacia/seguridad en estos trabajos fueron excelentes y alentaron el continuar con la fase III. El estudio DIAS 2, publicado en este año<sup>16</sup>, intentó confirmar los resultados preliminares que se habían obtenido para desmoteplase<sup>14,15</sup>. El objetivo del ensayo era realizar fibrinólisis en pacientes con un *mismatch* de al menos el 20% del volumen total de isquemia (RM o su equivalente en TC de perfusión) en una ventana de 3-9 horas aleatorizando con placebo dosis de 90 µg/kg y 125 µg/kg. A diferencia de los ensayos previos, los resultados fueron negativos: no se obtenían datos de beneficio clínico y en el grupo de dosis más alta se observó una tendencia a un incremento de mortalidad. Los motivos a los que se les puede atribuir este resultado tan inesperado son realmente difíciles de aclarar. Se han vinculado fundamentalmente a tres aspectos: una posible falta de eficacia del fármaco (no comprobada previamente), el protocolo de neuroimagen empleado y el uso de una cohorte con un número bajo de

pacientes. El exceso de mortalidad observado en el grupo de mayor dosis de desmoteplase parece improbable que esté relacionado de forma directa con el uso del fármaco, ya que de los 14 casos fatales 9 fueron de causa no neurológica y 9 ocurrieron una semana después del tratamiento. Los estudios piloto con tecteplase están encontrando resultados prometedores<sup>17,18</sup>. La metodología es similar a la de otros trombolíticos (estudio de dosis escalonadas y uso de imagen multimodal), con la importante novedad de usar grupos control tratados con rt-PA en ventana de 0-3 horas.

En conclusión, podemos afirmar que el uso de trombolíticos endovenosos por encima de las 3 horas es una realidad. Los estudios realizados nos indican que las líneas de trabajo que hay que seguir para optimizar esta terapéutica serían: ensayos y registros clínicos con amplias cohortes y el uso de protocolos de imagen multimodal para la selección de pacientes con mejor perfil de respuesta<sup>19,20</sup>. Los neurólogos vasculares debemos promover ambas estrategias.

**Tabla II. Estudios realizados con nuevos fármacos trombolíticos**

Estudio/año	Fármaco/Ventana terapéutica	Diseño	Criterios inclusión/exclusión	N	Eficacia	Seguridad Comentarios	Conclusiones
DIAS part II 2005	Desmoteplase 3-9 horas	Fase II. Dosis escalonadas 62,5/90/125 µg/kg)	RM multimodal: Perfusión > 2 cm <i>mismatch</i> ≥ 20%	56	Reperusión 125 µg/kg (RM 4-8 h después tratamiento): 19,2 vs. 71,4% (p = ,0012) Pronóstico 90 d: 22,2 vs. 60% (p = ,009)	Hemorragia sintomática: 2,2 vs. 0%	Desmoteplasa a dosis 125 µg/kg. Reúne criterios de eficacia/seguridad
DEDAS 2006	Desmoteplase 3-9 horas	Fase II. Dosis escalonadas 90/125 µg/kg)	RM multimodal Perfusión > 2 cm <i>mismatch</i> ≥ 20% NIHSS 4-20	37	Reperusión 125 µg/kg (RM 4-8 h después tratamiento): 37,5 vs. 53,3% Pronóstico 90 d: 25 vs. 60%	Ninguna hemorragia sintomática	Similares a DIAS
DIAS 2 2009	Desmoteplase 3-9 horas	Fase III. Dosis 90/125 µg/kg)	RM multimodal <i>mismatch</i> ≥ 20% NIHSS 4-24	186	Estado clínico 90 d: 47 vs. 36 vs. 46 %	Hemorragia sintomática 3,5 vs. 4,5 vs. 0%	No beneficio. Mortalidad incrementada en grupo 125 µg/kg
Parsons MW et al. 2009	Tenecteplase	Estudio piloto Tenecteplase 0,1 mg/kg vs. rt-PA 0-3 horas	Perfusión 20% ≥ Core (TC o RM)	15	Reperusión 74%/44% Recanalización 10/15 vs. 7/29	Hemorragia 0/4	Tenecteplase tiene similar efecto biológico que rt-PA.



## Bibliografía

1. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768-74.
2. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion-difusión mismatch and thrombolysis in acute stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 485-90.
3. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 261-9.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1017-25.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. For the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998; 352: 1245-51.
6. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS study investigators. Recombinant tissue type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282: 2019-26.
7. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369: 275-82.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. For the ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317-29.
9. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir K et al, for the SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372: 1303-9.
10. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrini E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006; 60: 508-17.
11. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher K, Peters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 299-309.
12. Ribó M, Molina CA, Rovira A, Quintana M, Delgado P, Montaner J, et al. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial doppler/MRI selection protocol. *Stroke*. 2005; 36: 602-6.
13. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, et al. MRI-based and CT based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke*. 2007; 38: 2640-5.
14. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavski J, Dávalos A, Eliasziw M, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005; 36: 66-73.
15. Burlan AF, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): Evidence. *Stroke*. 2006; 37: 1227-31.
16. Hacke W, Burlan AJ, Al-Rawi Y, Dávalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 141-50.
17. Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM. A pilot dose-escalation safety study of tecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 607-12.
18. Parsons MW, Miteff M, Baternann GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J, et al. Acute ischemic stroke. Imaging-guided tecteplase treatment in an extended time window. *Neurology*. 2009; 72: 915-21.
19. Herrera M, Gállego J, Muñoz R, Aymerich N, Zandio B. Repercusión en el ictus isquémico agudo: estado actual y futuro. *An Sist Sani Navar*. 2008; 31 (Supl. 1): 31-46.
20. Servicios de Neurología, Radiodiagnóstico, IDI y Neurorradiología Intervencionista. Hospital Universitario German Trias i Pujol, Hospital Doctor Joseph Trueta y Hospital del Mar. Protocolos de Neurointervencionismo y de tratamiento trombolítico en situaciones especiales en el ictus isquémico agudo 2009.