

Fibrinólisis en el infarto cerebral

Summary. *Until recently there was no specific therapy for ischemic stroke, but during the last thirty years, thrombolysis has become new field of investigation oriented to provide specific treatment for this pathological entity. Currently thrombolysis constitutes the only therapeutic alternative in selected cases of stroke. This article reviews literature concerning fibrinolysis as a treatment for ischemic stroke and gives a therapeutic criterion profile with today's available drugs. There is enough scientific evidence supporting the recommendations given in this article.*
Key Words: *Fibrinolysis, stroke, t-PA, therapeutic recommendations*

Resumen. *Hasta hace pocos años atrás no existía una terapia específica para el tratamiento del infarto cerebral (IC), sin embargo en los últimos treinta años la trombolisis constituyó un*

campo activo de la investigación terapéutica orientada a solucionar esta deficiencia en el tratamiento del IC. Actualmente la trombolisis es la única terapia específica disponible para casos seleccionados de IC. En este artículo presentamos una revisión de la literatura relacionada a la terapia fibrinolítica como tratamiento del IC y entregamos una pauta de criterios para el uso de fibrinolítico con las preparaciones comerciales disponibles actualmente. Las recomendaciones dadas en este trabajo están respaldadas por evidencia científica demostrada.

Palabras Clave: *Fibrinólisis, infarto cerebral, t-PA, recomendaciones terapéuticas*

Introducción

Globalmente, la patología vascular ocupa el primer lugar como causa de muerte en países desarrollados, siendo las alteraciones cerebrovasculares en particular, las que ocupan la tercera posición.

Hasta inicios de la década de los '90 el tratamiento de los accidentes vasculares cerebrales consistía básicamente en medidas de soporte (acciones de enfermería). Hoy se presenta la alternativa del tratamiento específico de recanalización vascular, con las implicancias médicas, sociales y económicas que esto significa.

Conociendo la fisiología de la coagulación resulta razonable la utilización de fármacos que, al remediar la acción de factores fibrinolíticos endógenos, desencadenan

Drs. Pablo Venegas F,
 Larisa Fabres O, Jorge A.
 Bevilacqua, Violeta Díaz T,
 Archibaldo Donoso S, Srta.
 Macarena Oporto C*
 Departamento de
 Neurología Neurocirugía,
 Hospital Clínico
 Universidad de Chile.
 * Alumna 5º año Medicina
 Campus Norte

denen la recanalización de los vasos obstruidos por trombos y la reperusión de los territorios afectados. El presente artículo pretende revisar brevemente el concepto de fibrinólisis, sus bases fisiológicas, las posibilidades terapéuticas y sus proyecciones en el ámbito clínico.

Antecedentes

Las moléculas fibrinolíticas que hoy se conocen son de origen natural y se han obtenido tanto de bacterias como de cultivos celulares humanos. La más conocida y utilizada en clínica es la Estreptokinasa (SK), una proteasa del *Streptococo* (hemolítico que en la unión con el plasminógeno provoca un cambio conformacional de éste, transformándolo en plasmina.

Otro fibrinolítico conocido es la Urokinasa (UK), proteasa de vida media corta que se obtiene a partir del cultivo de células de túbulo renal humano.

Un tercer trombolítico de uso clínico es el Factor Tisular activador del Plasminógeno (t-PA), siendo éste, el único fibrinolítico realmente fisiológico; fue conocido durante el estudio de la fisiología de la coagulación y su regulación. El t-PA es otra proteasa, que es secretada por el endotelio vascular en respuesta a diversos estímulos. Su uso clínico a partir de la década de los '80s se ha visto facilitado por su fabricación a través de técnicas de ingeniería genética.

Las primeras experiencias clínicas acerca del uso de fibrinolíticos datan de la década de los '70s y se realizaron tanto en el área del tratamiento del infarto agudo al miocardio como en la del infarto cerebral; sin embargo, el desconocimiento de las dosificaciones adecuadas produjo un alto porcentaje de complicaciones de tipo hemorrágico, que llevó a discontinuar su uso.

No es sino hasta la década de los '80s cuando se empiezan a realizar estudios protocolizados acerca del uso de fibrinolíticos en procesos oclusivos vasculares. Los primeros de ellos (ISIS I, ISIS II ^(1,2)) ensayaron

el uso de SK en el tratamiento agudo del IAM y lograron demostrar efectividad y relativa seguridad en el uso de trombolíticos en esta patología.

En relación al infarto cerebral, a fines de los años 80 se publicó el primer estudio del uso del t-PA en el tratamiento agudo de este cuadro.

Patología de la isquemia cerebral

Estudios postmortem del infarto cerebral (IC) en humanos han sido de difícil interpretación debido a los cambios propios de los tejidos tras la muerte y a los artefactos producidos por las técnicas de fijación.

Estudios experimentales en ratas en que se ocluye la arteria cerebral media, demuestran cambios histológicos necróticos progresivos que van desde las dos primeras horas hasta 24-72 hrs en que se completa el territorio infartado ⁽³⁾.

A nivel fisiopatológico es conocido que en las zonas isquémicas hay liberación de interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral, moléculas que inducen a las células endoteliales a expresar proteínas de superficie (por ejemplo, moléculas de adhesión intracelular 1, [ICAM 1]), que se unen a receptores de polimorfonucleares (PMN) como los CD 11. Estos PMN, por una parte liberan radicales libres que son citotóxicos, y por otro lado dificultan la circulación de eritrocitos ^(3,4).

Paralelamente, la isquemia celular provoca alteraciones del funcionamiento de la bomba sodio potasio ATPasa y otras, lo que lleva a un desequilibrio osmótico que termina en un aumento del contenido hídrico intracelular.

Este edema intracelular, junto al citotóxico, determina oclusión de la microcirculación con aumento del área isquémica circundante ^(3,5).

Por otra parte existe liberación masiva de neurotransmisores citotóxicos y entrada de calcio a la célula, que también llevan a muerte neuronal ⁽⁴⁾.

A esto se suma alteración funcional primero, y luego degeneración neuronal anterógrada y retrógrada que

permite explicar que en infartos estriatales exista muerte de células de sustancia negra o en infartos talámicos muerte de células corticales ⁽⁶⁾.

Estudios de trombolisis en infarto cerebral

De los estudios piloto sobre trombolisis en IC publicados en los '90 ^(7,8,9), el más importante ⁽⁷⁾ reporta una serie de 74 pacientes, en los cuales habrían transcurrido 90 minutos o menos desde el comienzo de los síntomas. Ellos fueron tratados con t-PA en diferentes dosificaciones. Se analizó su evolución a las 2 hrs, 24 hrs y 3 meses. Este estudio muestra los beneficios obtenidos utilizando t-PA en infartos cerebrales de corta evolución. El mayor aporte del estudio mencionado logró determinar las dosis seguras de t-PA, y se concluye que dosis de 0.90 mg por kg o menores son relativamente seguras ^(7,10).

En 1995 se publica un estudio acogiendo el uso de trombolisis en IC realizado por National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ⁽¹¹⁾. El estudio demostró que pacientes con 180 minutos o menos de evolución de los síntomas y tratados con dosis de 0,90 mg por kg de t-PA, administrados en dos tiempos (10% en bolus y el 90% restante en infusión continua durante una hora), produjo una mejoría del cuadro a las 24 hrs y a los tres meses de evolución. La reacción adversa más importante que se observó en el estudio fue la transformación hemorrágica del IC, ocurrida en alrededor de 6% de los casos. A pesar de la mejoría clínica en los pacientes tratados con t-PA, la mortalidad de los grupos tratados con t-PA versus los tratados con placebo fue similar.

También en 1995 se publicó la contrapartida europea del estudio del NINDS, realizado por el grupo cooperativo europeo (ECASS) ⁽¹⁰⁾. Este concluyó que la trombolisis tiene un alto riesgo de transformación hemorrágica y mortalidad. La diferencia de este estudio con respecto al del NINDS, es que en él se usaron altas dosis de t-PA (1,1 mg por kg) y se adminis-

traron a pacientes con un prolongado tiempo de evolución de los síntomas (hasta 6 hrs). Por lo anterior, su valor es cuestionable.

Durante 1997, otro trabajo del grupo NINDS ⁽¹²⁾ concluyó que la trombolisis tiene los mismos beneficios, ya sea que se trate de infartos embólicos o aterotrombóticos y también concluyó que el beneficio era independiente de los factores de riesgo vascular del paciente.

En relación a la SK en el IC, todos los estudios de grandes series, (MAST I, MAST E y ASK) ⁽⁴⁾ demuestran que su uso es discutible, debido al gran porcentaje de complicaciones hemorrágicas y al escaso beneficio en mejorar los déficits neurológicos de los pacientes con IC ⁽⁴⁾. Está demostrado que SK administrada en dosis de 1,5 millones de unidades y después de 6 hrs no es beneficioso, y se le asocia una alta tasa de hemorragia cerebral y muerte. Sin embargo, los estudios son insuficientes para determinar si menores dosis, administradas dentro de las tres primeras horas de evolución pudiesen ser beneficiosos.

Transformación hemorrágica

El concepto de transformación hemorrágica de un IC se relaciona con la salida de elementos figurados desde el torrente sanguíneo al parénquima cerebral ^(13,14,15). Estudios histológicos muestran que esto ocurre desde las primeras horas de ocurrida la oclusión vascular. Se dice que hay transformación hemorrágica cuando ésta es de tal magnitud que se puede evidenciar macroscópicamente o en la tomografía computada de cerebro.

La complicación más temida de la trombolisis cerebral es la transformación hemorrágica. Pero en cierta medida la transformación hemorrágica es parte de la historia natural del IC. Cuando se roma la totalidad de los infartos cerebrales, independientemente de su etiología, los estudios demuestran que la transformación hemorrágica ocurre hasta en el 20% de los IC

^(13,16), tanto en pacientes tratados con fibrinolisis como en aquellos que se han dejado a su evolución natural. La diferencia está en que en los pacientes tratados con trombolisis esto ocurre en el inicio del tratamiento ⁽¹⁷⁾, mientras que en los de evolución natural ocurre entre el tercer y el séptimo día desde iniciados los síntomas; además la transformación hemorrágica que ocurre en los pacientes tratados con fibrinolíticos es de mayor cuantía y por tanto mayor riesgo.

Existen factores de riesgo para la transformación hemorrágica. Tratándose de IC de evolución natural, los factores de riesgo son cardioembolismo y la gran extensión del infarto. En los tratados con t-PA, los factores de riesgo son edad avanzada, severidad del déficit neurológico inicial, cambios precoces en la tomografía computada de cerebro y comorbilidad como la hipertensión arterial ⁽¹⁸⁾.

Conclusiones

La trombolisis con t-PA es efectiva para mejorar el pronóstico funcional de los infartos cerebrales a las 24 horas y a los 3 meses ^(4, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

Los infartos cerebrales independientemente de su etiología y factores de riesgo se benefician de la trombolisis ^(12,24).

La trombolisis debe realizarse sólo si los síntomas llevan 3 horas o menos de evolución ^(4,10,11,25).

Se deben usar dosis de 0.90 miligramos por kilo 10% en bolus y el restante en una hora, con un máximo de 90 miligramos ^(4,11,25).

Existe mayor porcentaje de hemorragia intracerebral en los pacientes tratados con t-PA respecto a los controles, pero no de mayor mortalidad ⁽²⁶⁾.

La infusión endovenosa de trombolíticos produce tasas de perfusión suficientes para dar una recuperación clínica significativa ⁽⁴⁾.

Su manejo debiera limitarse a neurólogo o intensivistas, por lo menos en emergencia neurológica inicial ⁽²⁵⁾.

Se deben cumplir los siguientes criterios de inclusión ^(4, 10, 11, 21, 22, 23, 24, 27).

Déficit neurológico con tiempo de inicio claramente establecido, por ejemplo debe descartarse a aquellos pacientes que despiertan con déficit neurológico.

Tener tomografía computada de cerebro que no muestre imágenes de hemorragia ni cambios precoces (borramiento de surcos, hipodensidad) que sugiera infarto masivo.

No debe haber tenido trauma craneano importante los últimos tres meses antes del evento vascular.

No haber tenido otro accidente vascular los últimos tres meses, salvo crisis isquémica transitoria.

No haber tenido una cirugía mayor los últimos 14 días previos al accidente vascular.

No deben tener historia de accidente vascular encefálico hemorrágico.

Las presiones arteriales no deben ser mayor a 185 mm. de Hg. de sistólica o 110 mm. de Hg. de diastólica.

Los síntomas neurológicos no deben tener un claro patrón regresivo (para descartar crisis isquémica transitoria).

No deben existir síntomas o signos que hagan sospechar hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

No debe existir el antecedente de hemorragia digestiva o urinaria los 21 días previos al evento.

No debe existir punción arterial en un sitio no compresible los pasados 7 días antes del evento vascular.

No deben existir convulsiones al inicio del evento.

No debe haber administración de heparina las 48 horas previas al evento.

Se excluyen los pacientes con TTPA elevado, tiempo de protrombina mayor a 15 segundos, recuento de plaquetas menor de 100000 por milímetro cúbico y aquellos con glicemias sobre 400 miligramos por

decilitro o bajo 50 miligramos por decilitro u otras alteraciones metabólicas severas.

Como en todo procedimiento de cierto riesgo debe existir consentimiento informado y por escrito de la familia.

Perspectivas futuras

Los resultados de los estudios clínicos en trombolisis han demostrado algo fundamental: potencial cura del evento cerebrovascular. Sin embargo los esfuerzos deben prolongarse para encontrar más y mejores tratamientos que puedan reemplazar o combinarse con la trombolisis.

Surgen muchas interrogantes, entre ellas:

¿Cuál es la dosis óptima de t-PA?

¿Pueden usarse otros agentes? ¿Cuál es el rol de la trombolisis intra-arterial?

¿Los agentes neuroprotectores podrían aumentar la efectividad de la trombolisis y prolongar el periodo durante el cual es útil más allá de las 3 horas iniciales?

Referencias

1. ISIS-1.

(First International Study of Infarct Survival), Collaborative Group, 1986. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 1:57-65.

2. Baigent C, Collins R, Appleby P et al. ISIS-2.

10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ*, 1998 May, 316:7141, 1337-43

3. García J.

Evolution of the brain lesion induced by experimental focal ischemia. En: *Primer on cerebrovascular disease*. Welch, KMA; Kaplan, LR; Reis, DJ Siesj[^], BK & Bryce, W. San Diego, Academic Press, 1997, pp. 107-11.

4. Kasner & Grotta.

Ischemic Stroke. *Neurologic Clinics* 1998; 16:358-62.

5. Brott T & Broderick JP.

Thrombolysis for acute ischemic stroke. En: *Primer on cerebrovascular disease*. Welch, KMA; Kaplan, LR; Reis, DJ Siesj[^], BK & Bryce, W. San Diego, Academic Press, 1997; pp. 728-31.

6. Adams HP & Biller J.

Ischemic cerebrovascular disease. En: *Neurology in clinical practice*, 2. Bradley, W; Daroff, R; Fenichel, G & Marsden, D. Newton. Butterworth Heinemann, 1996; pp. 993-1027

7. Brott T, Halley E, Levy D et al.

Urgent therapy for stroke. Part 1: Pilot study of t-PA administered within 90 minute. *Stroke* 1992; 23:632-40.

8. Haley E, Levy D, Brott T, et al.
Urgent therapy for stroke. Part 2: Pilot study of t-pa administred 91 - 180 minutes from onset. Stroke 1992; 23:641-45.
9. Haley E, Brott T, Sheppard G et al.
Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Stroke 1993; 24:1000-4.
10. 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.
11. NINDS t-PA stroke study group.
Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J of Med 1995; 333:1581-7.
12. NINDS t-PA stroke study group.
Generalized efficacy of t-pa for acute stroke. Stroke 1997; 28:219-25.
13. Larrue V, Von Kummer R, del Zoppo G et al.
Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Stroke 1997; 28:957-60.
14. Furlan M, Marchal G, Viader F et al.
Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. Ann Neurology 1996; 40: 216-26.
15. Hossmann K.
Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurology, 1994; 36: 557-65.
16. Casto L, Moschini L, Camerlingo M et al.
Local intrarterial thrombolysis for acute stroke in the caroty artery territories. Acta Neur Escand, 1992; 86: 308-11.
17. Sasaki O, Takeushi S, Koike T et al.
Fibrinolytic therapy for acute embolic stroke: intravenous, intracarotid and intraarterial local approuches. Neurosurgery 1995; 36:246-53.
18. Alexandrow A, Black S, Ehrlich L et al.
Predictors of hemorrhagis transformation. Stroke 1997; 28:1198-202.
19. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C et al.
Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Feasibility,safety and efficacy in the first year of clinical practice. Stroke 1998; 29:18-22.
20. Von Kummer R, Hacke W.
Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. Stroke, 1992; 23 646-52.
21. Wardlaw JM, Wardlaw CP.
Thrombolysis in acute ischemic stroke: Does it work?. Stroke 1992; 23: 1826-39.
22. Lyden P, Grotta J, Levine S et al.
Intravenous thrombolysis for acute stroke. Neurology 1997; 49:14-29.
23. Wardlaw et al.
Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 350:607-14.
24. Adams H, Victor Ropper.
Thrombolytic agents. Principles of Neurology 1997; 818-19. Ed. Mc Graw Hill.
25. Adams H jr, Brott T, Furlan A et al.
Guidelines for thrombolytic therapy for aucte stroke: a suplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. Stroke 1996; 27: 1711-18.
26. Levy D, Brott T, Haley C et al.
Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. Stroke 1994; 25: 291-7.
27. Zweifler R, Brody M, Graves G et al.
Intravenous t-PA for acute ischemic stroke: Therapeutic yield of a stroke code system. Neurology 1998; 501-3.