

BOLETÍN DE TERAPÉUTICA

Boletín 19: Febrero de 2006

Vol. 3– N° 2

SUMARIO

1. Actualizaciones en terapéutica:
Farmacoterapia del ictus isquémico en fase aguda.

ACTUALIZACIONES EN TERAPEUTICA

FARMACOTERAPIA DEL ICTUS ISQUÉMICO EN FASE AGUDA

Los objetivos terapéuticos prioritarios en la fase aguda del ictus son prevenir y tratar las complicaciones, prevenir las recurrencias tempranas y reducir la discapacidad posterior. Las opciones terapéuticas que se comentan a continuación se han establecido en ensayos clínicos o meta-análisis, pero los resultados no siempre han sido claros.

Durante la fase aguda del ictus isquémico existe riesgo de complicaciones tromboticas (extensión de la isquemia o repetición, embolismo pulmonar) y de transformación hemorrágica, que pueden generar un deterioro neurológico aún mayor e incluso la muerte. En los ensayos clínicos, los pacientes que no recibieron anticoagulantes presentaron un riesgo de transformación hemorrágica con agravamiento de su estado o muerte del 0,3% al 0,9% durante el primer mes post-ictus [1]. Este dato se ha utilizado como punto de referencia para las diferentes posibilidades de tratamiento que se presentan.

I. ACIDO ACETILSALICÍLICO (AAS) EN EL ICTUS ISQUÉMICO: BALANCE RIESGO-BENEFICIO FAVORABLE

Varios metaanálisis de ensayos que compararon AAS con placebo o con no tratamiento, encontraron que el AAS, a dosis de 160 mg o 300 mg administrados tan pronto se confirmaba la naturaleza isquémica del ictus, reducía la incidencia de recurrencia de ictus y de embolismo pulmonar durante las primeras 2-4 semanas. Sin embargo, el AAS incrementaba moderadamente el riesgo de transformación hemorrágica con riesgo de agravamiento neurológico o muerte.

Los meta-análisis han demostrado que el AAS reduce la mortalidad en conjunto, pero el efecto fue sólo marginalmente significativo [1-4].

En la fase aguda del ictus isquémico, el AAS evita 7 recurrencias y un embolismo pulmonar; previene unas 5 muertes y precipita dos hemorragias por cada 1.000 pacientes con ictus isquémico. Además, a medio

plazo, reduce las muertes y la discapacidad, ya que tras 1 a 6 meses, se evitan alrededor de 13 complicaciones serias o muertes por cada 1.000 pacientes tratados con AAS [1,5,6].

Otros antiagregantes, aunque se dispone de muy pocos datos en la fase aguda del ictus isquémico, no parecen mostrar ventajas sobre el AAS [6]. El clopidogrel podría ser una alternativa en aquellos pacientes alérgicos o con intolerancia gastrointestinal al AAS. El antiagregante inyectable abciximab, no demostró un impacto sobre el índice de mortalidad, la severidad de complicaciones neurológicas o el riesgo de transformación hemorrágica, en un ensayo con 400 pacientes [7].

Consenso con el AAS: las recomendaciones sobre el tratamiento con AAS son:

1. Iniciar el tratamiento tan pronto como se descarte el origen hemorrágico.
2. Empezar con una dosis de 160 a 300 mg oral o intravenosa (si el paciente no puede tragar), seguida de 75 a 325 mg/día.
3. El tratamiento debería posponerse 24 horas en el caso de que se vaya a realizar trombolisis [8,9].

II. HEPARINA EN EL ICTUS ISQUÉMICO: BENEFICIOS Y RIESGOS EQUIVALENTES

En los ensayos clínicos, tanto la heparina no fraccionada como la de bajo peso molecular reducen el riesgo de recurrencia de ictus isquémico y de embolia pulmonar cuando se comparan con placebo o con no terapia anticoagulante. Este efecto se observa también en los pacientes tratados con AAS. Sin embargo, la heparina también incrementa el riesgo de transformación hemorrágica sintomática y no reduce la mortalidad en conjunto [1,3,5].

Un meta-análisis demostró que el tratamiento con heparina previene 9 recurrencias y provoca alrededor de 9 transformaciones hemorrágicas sintomáticas por cada 1.000 pacientes [10].

En la práctica, el balance riesgo-beneficio de la heparina parece depender de factores como la dosis utilizada o la presencia de factores especiales.

a) Dosis utilizada

El ensayo ITS con 19.435 pacientes, comparó ciclos de 2 semanas de tratamiento con dos dosis de heparina no fraccionada subcutánea, con y sin 300 mg/día de AAS [3].

Durante las dos primeras semanas el AAS + heparina a dosis baja (5.000 unidades/12 h) evitó 8 episodios de recurrencias, embolismo pulmonar y transformación hemorrágica o hemorragia severa por 1.000 pacientes cuando se comparó con AAS sólo, pero no encontró ventajas en términos de mortalidad global.

La heparina a dosis altas (12.500 unidades/12 h) + AAS, presentó un balance riesgo-beneficio negativo cuando se comparó con el AAS sólo [3]. En ensayos clínicos comparativos, ni la heparina de bajo peso ni el danaparoid han demostrado una reducción en el riesgo global de recurrencias, transformación hemorrágica o embolismo pulmonar en comparación con la heparina no fraccionada o el AAS [1,11].

b) Situaciones especiales

Ictus con fibrilación auricular aislada: la heparina no aporta un claro beneficio. El análisis de un subgrupo de 3.169 pacientes del ensayo ITS, que presentaban fibrilación auricular sin otras patologías cardíacas que requirieran tratamiento anticoagulante, demostró que, tras 2 semanas de tratamiento, la heparina no fraccionada redujo la incidencia de recurrencias de ictus isquémico e incrementó el riesgo de transformación hemorrágica sintomática pero **no modificó el riesgo global de recurrencia de ictus, transformación hemorrágica o muerte, cuando se comparaba con el AAS o con la ausencia de tratamiento anticoagulante** [3].

Otras situaciones de riesgo: los datos en presencia de trombofilia, disección de carótidas o formación de trombos intracardíacos son muy escasos.

El consenso sobre el uso de la heparina en la práctica es que debiera utilizarse solo en casos seleccionados y a dosis bajas.

Parece razonable añadir una dosis baja de heparina no fraccionada (5.000 unidades/12 h) al AAS en algunos pacientes con ictus isquémico y enfermedad cardíaca de base (fibrilación auricular con enfermedad valvular o enfermedad miocárdica, o infarto de miocardio reciente), estenosis carotídea o alto riesgo de embolismo pulmonar [1,8]. Por el contrario, la heparina no debe administrarse en pacientes con extenso infarto cerebral o hipertensión incontrolada, debido al mayor riesgo de hemorragia.

Las altas dosis de heparina deberían considerarse en pacientes con ictus isquémico y factores de riesgo especiales (disección carotídea, prótesis valvular mecánica, trombosis intracardiaca o trombofilia) o complicaciones (agravamiento por

recurrencia de ictus isquémico o progresión isquémica o neurorradiológica, trombosis venosa profunda sintomática o embolismo pulmonar) o con ictus debido a trombosis venosa cerebral [5,11].

En tales casos, la evidencia es demasiado débil para determinar cual es el tratamiento de elección. El uso de heparina y el régimen de dosis deberían basarse en el contexto y en las lesiones neurológicas.

III. TROMBOLISIS EN EL ICTUS ISQUÉMICO: MENOS DISCAPACIDADES PERO POSIBLES DAÑOS INMEDIATOS

Los agentes trombolíticos se han probado en la fase aguda del ictus isquémico con el fin de conseguir reducir la discapacidad, pero sus potenciales beneficios se ven ensombrecidos por un riesgo inmediato de agravamiento o muerte debido a la transformación hemorrágica.

El balance riesgo-beneficio difiere de un agente a otro y depende de los tiempos de tratamiento y de la extensión de la isquemia cerebral [12].

a) Alteplasa: discreto beneficio

Evaluado en cerca de 3.000 pacientes en ensayos controlados con placebo, el alteplasa muestra un discreto balance riesgo-beneficio positivo, habitualmente a dosis de 0,9 mg/kg en una infusión intravenosa de una hora, sin AAS ni heparina durante las primeras 24 horas [12].

En la fase aguda, el alteplasa incrementa el riesgo de transformación hemorrágica sintomática, sin incrementar el riesgo de mortalidad. A los tres meses reduce el riesgo global de muerte y discapacidad, de nuevo sin afectar la mortalidad. En conjunto, el tratamiento con alteplasa produciría 62 transformaciones hemorrágicas sintomáticas a corto plazo y evitaría 55 casos de discapacidad o muerte a medio plazo por cada 1.000 pacientes tratados [12].

El análisis detallado de estos ensayos sugiere que **el balance riesgo-beneficio es más favorable si el tratamiento se realiza dentro de las primeras 3 horas tras el inicio del ictus**. Además, el riesgo de transformación hemorrágica fue mayor en los pacientes muy ancianos, en aquellos con déficit neurológico muy severo y en pacientes con evidencia de edema cerebral, efecto masa o extenso infarto cerebral en el scanner pre-tratamiento [12,13].

El riesgo de hemorragia es del 6-7% de los casos. Algunos estudios de cohorte no controlados han examinado el uso de la trombolisis en la práctica rutinaria. Un subgrupo de 1.796 pacientes (3%), de un registro alemán de 56.998 pacientes con un ictus isquémico entre 2000-2002, fueron tratados con alteplasa. Su índice de mortalidad intrahospitalaria fue del 10%, y el riesgo de transformación hemorrágica sintomática del 7,1% (mayor en los pacientes más ancianos). El riesgo de hemorragia es mayor por encima de 60 años, en pacientes con diabetes, fibrilación auricular, y otras patologías cardíacas, con

antiagregación plaquetaria previa, o cuando hay signos tempranos de isquemia extensa en el scanner [13, 14].

b) Estreptoquinasa: un balance riesgo-beneficio negativo

La estreptoquinasa ha demostrado en los ensayos clínicos controlados con placebo un balance riesgo-beneficio negativo. En la fase aguda incrementó el riesgo de transformación hemorrágica sintomática y de muerte. A medio plazo (3 meses) no redujo el riesgo de muerte o discapacidad. Los pacientes que estaban tomando AAS tuvieron un incremento mayor del riesgo de muerte [12].

En la práctica, el uso de la estreptoquinasa sólo tiene indicaciones raras y controvertidas. El único agente trombolítico actualmente autorizado en España para el tratamiento agudo del ictus isquémico es el alteplasa.

No es sorprendente que dado lo conflictivo de los datos publicados, no exista un consenso general sobre el uso del tratamiento trombolítico en el ictus isquémico. Algunas guías recomiendan que se utilice la trombolisis solo en ensayos comparativos, mientras otras la recomiendan en un pequeño número de indicaciones precisas, excluyendo a los pacientes con ictus rápidamente progresivo, ictus severo o aquellos casos en los que han transcurrido más de tres horas de evolución desde el comienzo [1,5,8,9].

IV. OTROS TRATAMIENTOS EN LA FASE AGUDA

Se han propuesto otros tratamientos en la fase aguda del ictus isquémico y hemorrágico:

- De forma rutinaria, para reducir la discapacidad o prevenir ciertas complicaciones y
- En pacientes con complicaciones específicas.

a) Neuroprotectores: un beneficio por demostrar

En ensayos clínicos realizados en la fase aguda del ictus isquémico, el uso rutinario de neuroprotectores como el nimodipino, los esteroides, el dextrano, magnesio parenteral y el O₂ intranasal, no redujeron la mortalidad ni el grado final de discapacidad [15,16].

Un reciente ensayo randomizado y doble ciego en 1.722 pacientes con NXY-059 (atrapador de radicales libres y neuroprotector demostrado en modelos animales), administrado en infusión de 72 horas en las primeras 6 horas desde el debut del ictus isquémico, encuentra una reducción de la discapacidad a los 90 días. Sin embargo, debe confirmarse con más estudios [17].

b) Antihipertensivos: los datos no convencen

Alrededor del 75% de los pacientes con ictus isquémico y del 80% de los hemorrágicos tenían TA por encima de 160/95 mmHg, durante los primeros dos días, después la TA cayó espontáneamente [1].

Algunos ensayos controlados con placebo han estudiado el efecto de los antihipertensores en la fase aguda del ictus isquémico. Un meta-análisis de ensayos

con calcio-antagonistas orales mostró la falta de efecto sobre las complicaciones neurológicas [18].

Un ensayo con 342 pacientes en tratamiento con candesartan, administrado en pacientes con ictus isquémico con TA por encima de 180/105 mmHg durante 1 semana en las primeras 36 horas de evolución del ictus, no tuvo impacto sobre el riesgo de muerte o discapacidad a los tres meses [19].

A pesar de la limitada evidencia, hay diferentes consensos de especialistas que recomiendan tratamiento antihipertensivo en determinados casos [8,9]:

- Si tras el ictus isquémico las cifras de TA exceden 200-220/120 mmHg (185/110 si se va a realizar tratamiento trombolítico).
- Si la presión arterial excede 180-185/105-110 mmHg en pacientes con hemorragia intracerebral,
- En ictus asociado a encefalopatía hipertensiva, fallo cardíaco, enfermedad coronaria aguda, o disección aórtica.

Los pocos ensayos clínicos disponibles apoyan el uso de labetalol, nicardipino o nitroprusiato sódico parenterales, o bien candesartan, captopril o nicardipino orales [8,9,18]. El tratamiento debe iniciarse gradualmente para prevenir una caída brusca de la TA.

c) Edema cerebral

El edema cerebral asociado a hipertensión intracraneal, es la primera causa de muerte durante la primera semana de evolución. Pocos ensayos han estudiado el tratamiento del edema cerebral. Los esteroides no parecen mejorar el pronóstico. La infusión de glicerol fue beneficiosa en un ensayo catalogado de baja calidad y la infusión de manitol se ha estudiado muy poco [1].

Las guías especializadas, recomiendan medidas generales (elevación de la cabecera de la cama, restricción de fluidos), infusión de manitol, furosemida, barbitúricos, ventilación mecánica y/o neurocirugía [8,9].

En resumen: excepto para el uso del AAS, no hay consenso sobre el tratamiento farmacológico sistemático del ictus isquémico.

V. EL PAPEL DE LAS UNIDADES DE ICTUS

El manejo de los pacientes con ictus se ha criticado por la pobre coordinación entre las diferentes especialidades implicadas. En los últimos años han aparecido las unidades especializadas de ictus en un intento de mejorar el pronóstico a largo plazo.

Un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados, implicando a 5.000 pacientes, mostró que el manejo por un equipo especializado, comparado con el manejo en una unidad no especializada, redujo la mortalidad y la discapacidad entre 6 semanas y un año tras el evento [20]. Este meta-análisis se ha criticado por incluir ensayos muy heterogéneos, con problemas metodológicas inaceptables. Además tampoco pudo

discriminar los efectos individuales de las intervenciones realizadas en las unidades de ictus [20].

Las unidades de ictus suponen un incremento de recursos destinados a estos pacientes para reducir la mortalidad y las secuelas, sin embargo varios trabajos recientes realizados sobre ensayos clínicos y no sobre modelos teóricos confirman que estas unidades tienen una relación de costes más eficiente que otros modelos de tratamiento hospitalario más extendidos [21-23].

En la práctica, la decisión de transferir a un paciente a una unidad neurovascular depende de varios factores, especialmente la severidad del daño neurológico, la edad, la patología subyacente, el tiempo de evolución, y los recursos disponibles en los hospitales locales.

VI. CONCLUSIONES PRÁCTICAS

Aunque se han valorado muchos tratamientos en la fase aguda del ictus, pocos han demostrado un efecto tangible sobre el pronóstico. Los beneficios se ven superados a menudo por los efectos adversos.

Sobre las bases de la literatura lo ideal es la realización de protocolos para el manejo de estos pacientes en fase aguda. En la Intranet de nuestro hospital están disponibles dos protocolos, consensuados por profesionales de los diferentes Servicios implicados. ***Las claves son el manejo cauteloso de los fármacos que actúan sobre el sistema de la coagulación y el uso de otros tratamientos no específicos para las complicaciones.***

Bibliografía

1. Ischaemic stroke: acute-phase drug therapy. *Prescrire International* 2005; 14: 146-152.
2. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-49.
3. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparine, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-81.
4. Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
5. Albers GW et al. Antithrombotic and thrombotic therapy for ischaemic stroke. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3):483-512.
6. Sandercock P et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. In "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2006; Issue 1.

7. Abestt investigators. Effects of abciximab for acute ischemic stroke: final results of abciximab in emergent stroke treatment trial (Abestt). *Stroke* 2003; 34: 253.
8. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI writing committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2003;16: 311-37.
9. Adams HP et al. Guidelines for the early management of patients with ischaemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
10. Gubitz G et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane Library*. John Wiley and Sons, Chichester 2006, Issue 1.
11. Sandercock P et al. Low molecular weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane Library*. John Wiley and Sons, Chichester 2006 ;Issue 1.
12. Wardlaw JM et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. In: *the Cochrane Library*. John Wiley and Sons, Chichester 2006, Issue 1.
13. Tanne D et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke in clinical practice. The multicenter rt-PA acute stroke survey. *Circulation* 2002 ; 105: 1679-85.
14. Heuschmann PU et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischaemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004 ; 292 ; 1831-38.
15. Intravenous magnesium efficacy in stroke study investigators. Magnesium for acute stroke: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:439-445.
16. Qizilbash N et al. Corticosteroides para el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Traducido de *The Cochrane Library*. John Wiley and Sons, Chichester 2006; Issue 1.
17. Less KR et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354:588-600.
18. International Society of Hypertension Writing group. International Society of Hypertension: statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21: 665-72.
19. Schrader J et al. The Access study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.
20. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. In: *The Cochrane Library*. John Wiley and Sons, Chichester 2006; Issue 1.
21. Claeson L et al. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum: a 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients: The Goteborg Stroke Study. *Stroke* 2000; 31:2569-77.
22. Patel A et al. Alternative strategies for stroke care. Cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-204.
23. Launois R et al. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004; 35:770-775.

Consultas terapéuticas: Servicio de Farmacología Clínica (Urgentes en el teléfono 942 – 20 33 73 ó 73 373. No urgentes a través del sistema de pases de interconsultas electrónicas)

Coordinadora del Boletín: Dra. Blanca Sánchez (Tel: 73 373, e-mail: bsanchez@humv.es).

Comité de Redacción del Boletín: Dr. Javier Adín, Dr. Juan A. Armijo, Dra. M^a Angeles de Cos, Dra. Africa Mediavilla y Dra. Blanca Sánchez del Servicio de Farmacología Clínica.