

## Extendiendo la trombolisis a las 4.5-9h e ictus del despertar con estudios de perfusión

Elvira García Cobos, Neurología, Hospital del Henares, Coslada, Madrid

PALABRAS CLAVE: trombolisis, ictus, ictus del despertar, tratamiento

KEYWORDS: *thrombolysis, stroke, wake up stroke, therapy*

Especialidades: Medicina Intensiva, Neurología, Urgencias

Enlace revista original: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31053-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31053-0/fulltext)

### ABSTRACT

Actualmente se recomienda la trombolisis con alteplasa en el tratamiento del ictus isquémico de entre 0 y 4,5 horas de evolución<sup>1</sup>. El objetivo de este trabajo es determinar si las imágenes de perfusión pueden identificar pacientes con tejido cerebral recuperable con síntomas de más de 4,5 horas de evolución o con síntomas al despertar que podrían beneficiarse de la trombolisis. En esta revisión sistemática y metaanálisis se identificaron tres ensayos que cumplieron con los criterios de elegibilidad: EXTEND<sup>2</sup>, ECASS4-EXTEND<sup>3</sup> y EPITHET<sup>4</sup>. Se incluyeron 414 pacientes y se concluyó que los pacientes con ictus isquémico de 4,5–9 h de evolución o ictus del despertar con tejido cerebral recuperable tratados con alteplasa lograron mejores resultados funcionales que los pacientes que recibieron placebo. La tasa de hemorragia intracerebral sintomática fue mayor con alteplasa, pero este aumento no superó el beneficio de la trombolisis.

Background stroke thrombolysis with alteplase is currently recommended 0–4.5 h after stroke onset<sup>1</sup>. This study aimed to determine whether perfusion imaging can identify patients with salvageable brain tissue with symptoms 4.5 h or more from stroke onset or with symptoms on waking who might benefit from thrombolysis. In this systematic review and meta-analysis, three trials that met eligibility criteria were identified: EXTEND<sup>2</sup>, ECASS4-EXTEND<sup>3</sup>, and EPITHET<sup>4</sup>. 414 patients were included and the conclusion is that patients with ischaemic stroke 4.5–9 h from stroke onset or wake-up stroke with salvageable brain tissue who were treated with alteplase achieved better functional outcomes than did patients given placebo. The rate of symptomatic intracerebral haemorrhage was higher with alteplase, but this increase did not negate the overall net benefit of thrombolysis.

### ARTÍCULO

Actualmente se recomienda la trombolisis con alteplasa en el tratamiento del ictus isquémico de entre 0 y 4,5 horas de evolución<sup>1</sup>. El objetivo de este trabajo es determinar si las imágenes de perfusión pueden identificar pacientes con tejido cerebral recuperable con síntomas de más de 4,5 horas de evolución o con síntomas al despertar que podrían beneficiarse de la trombolisis.

En esta revisión sistemática y metaanálisis de datos de pacientes individuales, se realizó una búsqueda en PubMed al azar de ensayos publicados en inglés entre el 1 de enero de 2006 y el 1 de marzo de 2019. También se revisó la lista de referencias de un estudio previo de revisión sistemática de trombolisis en ictus isquémico<sup>5</sup> y se realizaron búsquedas en ClinicalTrials.gov para estudios intervencionistas de ictus isquémico. Se seleccionaron estudios de alteplasa versus placebo en pacientes ( $\geq 18$  años) con ictus isquémico tratados con más de 4,5 horas de evolución, o con ictus del despertar, a los que se les realizó una RM (resonancia magnética) de perfusión-difusión o una TAC de perfusión. El objetivo primario fue un buen resultado funcional (una puntuación en la escala de Rankin modificada [mRS] de 0-1) a los 3 meses del evento, ajustado por edad basal y gravedad clínica. Los objetivos de seguridad fueron muerte y síntomas intracerebrales sintomáticos de hemorragia. Se calcularon las odds ratios, ajustadas por edad basal y puntaje de la INSS (National Institutes of Health Stroke Scale) utilizando modelos de regresión logística mixtos. Este estudio está registrado como PROSPERO, número CRD42019128036. Se identificaron tres ensayos que cumplieron con los criterios de elegibilidad: EXTEND<sup>2</sup>, ECASS4-EXTEND<sup>3</sup> y EPITHET<sup>4</sup>. De los 414 pacientes incluidos en los tres ensayos, 213 (51%) fueron asignados a recibir alteplasa y 201 (49%) fueron asignados a recibir placebo, 211 pacientes en el grupo de alteplasa y 199 pacientes en el grupo de placebo tuvieron una evaluación de la mRS a los 3 meses y, por lo tanto, se incluyeron en el análisis del objetivo primario. 76 (36%) de 211 pacientes en el grupo alteplasa y 58 (29%) de 199 pacientes en el grupo placebo lograron un resultado funcional excelente en 3 meses (odds ratio ajustado [OR] 1,86, IC -95% 1,15–2,99,  $p=0,011$ ). La hemorragia intracerebral sintomática fue más común en el grupo de alteplasa que en el grupo placebo (10 [5%] de 213 pacientes versus 1 [ $<1\%$ ] de 201 pacientes en el grupo placebo; OR ajustada 9,7, IC 95% 1,23–76,55,  $p 0,031$ ). 29 (14%) de 213 pacientes en el grupo de alteplasa y 18 (9%) de 201 pacientes en el grupo placebo murieron (OR ajustado 1,55, 0,81–2,96,  $p 0,66$ ).

Como conclusión los pacientes con ictus isquémico de 4,5–9 h de evolución o ictus del despertar con tejido cerebral recuperable demostrado mediante imagen de perfusión, tratados con alteplasa lograron mejores resultados funcionales que los pacientes que recibieron placebo. La tasa de hemorragia intracerebral sintomática fue mayor con alteplasa, pero este aumento no superó el beneficio de la trombolisis.

Este análisis proporciona una fuerte evidencia en apoyo de la trombolisis para pacientes con imagen de perfusión favorable 4,5–9 h después del ictus, incluidos los pacientes con ictus del despertar.

## COMENTARIO

Una limitación importante de estos resultados es el pequeño tamaño muestral a pesar de la inclusión de tres ensayos. A todos los pacientes incluidos en los ensayos se les habían realizado imágenes de perfusión. Sin embargo, la utilización o no del *mismatch* en las imágenes de perfusión como criterio de inclusión difirió entre los 3 ensayos. En un análisis de subgrupos utilizando un software automatizado de perfusión diseñado para identificar el *mismatch* entre

el núcleo del infarto y el tejido en riesgo, los autores sugieren que la mayor parte del beneficio en relación con el objetivo primario fue en pacientes que presentaron *mismatch*; sin embargo, no alcanzó significación estadística. Los pacientes con *mismatch* no tuvieron una menor tasa de síntomas intracraneales sintomáticos de hemorragia que aquellos sin *mismatch* h. Además, se han identificado diferencias significativas en las características basales de los pacientes sin *mismatch*; los pacientes en el grupo de alteplasa tuvieron peor pronóstico inicial que los del grupo de control, incluidos ictus más graves (mediana en la puntuación en la INSS 10 [IQR 7–17; n = 46] vs 6,5 [RIC 5–15; n = 55]), más evidencia de oclusión de grandes vasos, y un núcleo isquémico más grande al inicio del estudio. A pesar de estas diferencias basales en el pronóstico, la estimación del beneficio con alteplasa en pacientes sin *mismatch* fue superior a 1 pero el pequeño número de pacientes sin *mismatch* (n = 98 [45 pacientes en el grupo placebo y 53 pacientes en el grupo alteplasa]) limita la validez de estas conclusiones.

Alrededor del 50% de los pacientes presentaban un ictus del despertar. Los resultados del reciente ensayo WAKE-UP<sup>5</sup> mostraron que los pacientes con *mismatch* en la RM de difusión se beneficiarían del tratamiento con alteplasa intravenosa. Las regiones cerebrales con cambios en FLAIR y restricción en la difusión han sido expuestas potencialmente a isquemia severa por más tiempo (ictus subagudo)<sup>5</sup>. En el ensayo WAKE-UP no se utilizó la imagen de perfusión, además los resultados de Campbell y colaboradores muestran que la trombolisis intravenosa puede beneficiar a los pacientes con ictus de más tiempo de evolución o del despertar si se utilizan usan imágenes para identificar el riesgo y el potencial beneficio<sup>6</sup>; el *mismatch* en DWI-FLAIR y la hipotenuación en la TAC cerebral puede identificar el riesgo de hemorragia, mientras que la TAC de perfusión se puede usar para identificar tejido potencialmente recuperable. Es por tanto útil emplear la evaluación clínica y las imágenes para excluir pacientes en riesgo de sangrado e identificar pacientes con tejido recuperable. Es probable que la automatización sea útil para centros menos experimentados, pero quizás no necesario en centros altamente experimentados<sup>7</sup>. Como conclusión la selección mediante imágenes del paciente apropiado para trombolisis en ictus de más de 4,5 horas de evolución parece ser segura y eficaz, estos hallazgos no deben impedir la derivación de un paciente para tratamiento endovascular, pero podría permitir el uso de la trombolisis como terapia puente durante el transporte o un tratamiento independiente en entornos donde el tratamiento endovascular no esté disponible. La realización de futuros ensayos de trombolisis en una ventana de tratamiento tardío sin uso de terapia endovascular es poco probable, por lo que los resultados de este metaanálisis proporcionan justificación para una ventana de tiempo tardía o en ictus del despertar con trombolisis en pacientes adecuadamente seleccionados, sin embargo, no existe una evidencia clara del uso sistemático de neuroimagen para identificar los pacientes con indicación de tratamiento ni tampoco de qué modalidad de imagen es la más adecuada<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–110.

2. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–803.
3. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019; published online April 4. DOI:10.1177/1747493019840938.
4. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, 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.
5. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–35.
6. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018; 379: 611–22.
7. Nagel S, Herweh C, Pfaff JAR, et al. Simplified selection criteria for patients with longer or unknown time to treatment predict good outcome after mechanical thrombectomy. *J NeuroInterv Surg* 2018; published online Oct 27. DOI:10.1136/neurintsurg-2018-014347.
8. Coutts SB, Menon BK. Late thrombolysis for stroke works, but how do we do it?. *Lancet* 2019; 394:97-98