



**Fundació**  
La Marató de TV3

XVII SIMPOSIUM

Lesiones medulares y cerebrales adquiridas



## **SONOTROMBÓLISIS POTENCIADA CON MICROBURBUJAS EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO: ENSAYO CLÍNICO PILOTO ALEATORIZADO**

**Joan Martí Fàbregas**

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



## 1. Resumen del proyecto

### Planteamiento

El ictus isquémico agudo se produce por la oclusión súbita de una arteria intracraneal, que provoca una isquemia en el parénquima del que depende esta arteria. La trombólisis intravenosa con rt-PA (activador del plasminógeno tisular recombinante) administrada en las primeras 4,5 horas ha sido, hasta hace un año, el único tratamiento aprobado para el ictus isquémico agudo. La administración precoz del medicamento aumenta las probabilidades de conseguir la recanalización de la oclusión arterial y, por tanto, de conseguir la reperusión precoz del tejido isquémico viable y, con ello, la mejoría clínica. Sin embargo, en pacientes con una oclusión intracraneal de arteria proximal de gran calibre, el rt-PA es a menudo incapaz de conseguir esta recanalización de forma rápida y completa. Se calcula que el rt-PA consigue la recanalización tan solo en un 20-46% de pacientes con oclusión de la arteria carótida interna intracraneal (TICA) o el primer segmento de la arteria cerebral media —ACM— (M1).

Por tanto, necesitamos estrategias terapéuticas para aumentar la tasa de recanalización en estas oclusiones proximales. Las dos modalidades que se han evaluado son la sonotrombólisis (ST, trombólisis con rt-PA aumentada con la aplicación de ultrasonidos en el punto de la oclusión) y los tratamientos endovasculares (trombectomía mecánica con *stent retrievers* en pacientes seleccionados). Este último tratamiento se aplica a pacientes a los que ya se ha iniciado el tratamiento con rt-PA, y su eficacia se ha demostrado en ensayos publicados en 2015.

Diversos estudios y metaanálisis muestran que la sonotrombólisis (ST) aumenta la tasa de recanalización proporcionada por el rt-PA. Su efecto se consigue por el aumento provocado por el ultrasonido en la interacción del rt-PA y la fibrina del trombo. La ST puede administrarse de forma sencilla a la cabecera del paciente y parece un tratamiento de bajo riesgo.

Estudios no aleatorizados sugieren que la ST combinada con la administración simultánea de microburbujas de hexafluoruro de azufre (MB) induce a un aumento adicional en la probabilidad de recanalización de la ST y, por tanto, conlleva una recanalización más rápida y completa. Las microburbujas (MB) son pequeñas esferas de gas con propiedades acústicas específicas que en contacto con los US oscilan de

forma no lineal. La aplicación de US con alta presión acústica condiciona una absorción continua de energía hasta que la burbuja explota, de manera que libera la energía acumulada. La destrucción de las MB con US puede acelerar el efecto de disolución del trombo por parte de los US. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren la eficacia y seguridad de la ST combinada con MB (ST + MB) en comparación con la trombólisis con rt-PA aislada.

Por ello, nuestro objetivo fue llevar a cabo un ensayo clínico piloto aleatorizado en fase II. Con este estudio esperamos evaluar la seguridad y las tendencias de eficacia de ST + MB.

## **Métodos**

*Tipo de estudio.* Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, con asignación paralela, de fase II, inscrito en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con el número NCT016784495. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y todos los pacientes o sus representantes legales firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El reclutamiento de pacientes se inició en septiembre de 2012 y finalizó en junio 2015. La publicación de los ensayos clínicos de trombectomía mecánica hizo considerar que no sería ético proseguir la inclusión de pacientes.

*Criterios de inclusión y exclusión.* Pacientes consecutivos con: 1) criterios de tratamiento estándar con rt-PA intravenoso; 2) oclusión de la ACM (segmentos M1 y M2), y 3) firma del consentimiento para participar. Se excluyeron los pacientes con: 1) puntuación NIHSS >25; 2) mejoría espontánea rápida; 3) los que recibieron tratamiento endovascular; 4) puntuación Rankin previa >1; 5) existencia de alguna contraindicación para la trombólisis intravenosa con rt-PA, y 6) ventana acústica temporal deficiente.

*Escalas.* La gravedad del déficit neurológico se midió mediante la escala NIHSS al ingreso, y a las 1, 6, 12 y 24 horas tras el inicio de los síntomas. El pronóstico funcional a los 3 meses se calculó mediante la escala de Rankin. El grado de la oclusión evaluado mediante Doppler transcraneal (DTC) se definió de acuerdo a los criterios TIBI (*Thrombolysis in Brain Ischemia*) al ingreso, y al cabo de 1, 6 y 24 horas desde el inicio del tratamiento.

*Complicaciones hemorrágicas.* Se considera hemorragia sintomática aquella que aparece antes de las 36 horas, que es de tipo PH y que provoca un aumento de 4 o más puntos en la escala NIHSS.

*Variable primaria.* Tasa de recanalización total y parcial (de acuerdo a criterios TIBI).

*Variables secundarias.* Pronóstico funcional a los 3 meses; tasa de transformación hemorrágica; mejoría clínica (NIHSS a las 24 horas) y mortalidad.

*Aleatorización y cegamiento.* Los pacientes se aleatorizaron a uno de los dos brazos terapéuticos: ST + MB + rt-PA o rt-PA. El paciente desconocía el grupo terapéutico al que estaba asignado. El neurólogo que realizaba el tratamiento obviamente conocía el grupo al que había sido asignado, pero el neurólogo que evaluó al paciente a los 3 meses era ciego a los datos clínicos.

*Técnica.* La ST se aplicó administrando por vía transcraneal los ultrasonidos de forma continua a la profundidad donde se sitúa el tronco de la ACM (aproximadamente 50 mm de profundidad) durante 1 hora a una frecuencia de 2 MHz. Los pacientes en el grupo de ST + MB se trataron con una combinación de DTC continuo durante 1 hora más 3 *bolus* de 5 ml (8 µl/ml) de MB de hexafluoruro de azufre (Sonovue®), administrados 2, 20 y 40 minutos inmediatamente después de fijar el casco de ultrasonidos a la cabeza.

*Estadística.* La variable principal es categórica (recanalización sí/no) y la comparación entre grupos terapéuticos se realizó mediante  $\chi^2$ .

## **2. Resultados**

Durante el periodo comprendido entre el 15 de septiembre de 2012 y el 6 de febrero de 2015 se incluyeron un total de 24 pacientes; 13 recibieron tratamiento con rt-PA intravenoso y 11, tratamiento combinado en estudio (ST + MB + rt-PA). La mediana de edad de los pacientes era de 77 años y el 54,1% eran varones. La mediana de puntuación en la escala NIHSS basal fue de 17,5. Un 64,7% presentaba signos precoces en la TC craneal basal con un promedio en la escala ASPECTS basal de 8. En el 100% de pacientes se demostró por angioTC o Doppler/dúplex la oclusión de ACM.

Desde el inicio del estudio, además de los 24 pacientes incluidos hasta la fecha, se han evaluado 120 pacientes que no han sido incluidos por diversos motivos.

*Resultados generales por grupo.* Los datos demográficos, factores de riesgo, y características clínicas y radiológicas de ambos grupos muestran que la edad, la puntuación NIHSS al ingreso, la puntuación en la escala de Rankin (mRs) previa al ictus, los hallazgos de isquemia precoz en la TC, el subtipo de ictus y el tiempo hasta el tratamiento fueron equivalentes en ambos grupos. La mediana de la puntuación en la escala NIHSS al ingreso fue de 18 (rango intercuartil 7-22) en el grupo de tratamiento intravenoso y de 17 (rango intercuartil 10-21) en el grupo de tratamiento combinado.

*Resultados de seguridad y eficacia.* Las tasas de recanalización completa son parecidas en ambos grupos a la hora (ST + MB 27,4% versus controles 38,5%), a las 6 horas (ST + MB 54,5 % versus controles 46,2%) y a las 24 horas (ST + MB 54,5% versus controles 61%) (p=n.s.). No hubo diferencias con relación a la mejoría clínica a las 24 horas (ST + MB 9% versus controles 9%) y a los 3 meses (ST + MB 27,3% versus controles 30,8%) ni en relación con la ocurrencia de transformación hemorrágica sintomática (ST + MB 0% versus controles 7,7%) y asintomática (ST + MB 27,3% versus controles 38,5%) en el TC craneal de control, ni en la mortalidad (dos en cada grupo).

### **3. Relevancia y posibles implicaciones**

La recanalización total o parcial es un importante predictor de buen pronóstico en pacientes con ictus isquémico agudo tratados mediante técnicas de reperusión, ya sea mediante trombólisis intravenosa o con trombectomía de rescate. Sin embargo, tan solo el 15-30% de oclusiones proximales pueden recanalizarse mediante rt-PA. Por tanto, se necesita algún método para potenciar esta capacidad de recanalización. A pesar de la eficacia de la trombectomía mecánica, la logística necesaria para este tratamiento es complicada y su coste económico es elevado: el tratamiento solo está disponible en algunos centros especializados y los criterios de tratamientos son muy restringidos. Por todo lo anteriormente mencionado, existen todavía motivos para buscar la potenciación de la trombólisis sistémica con rt-PA, y esto es lo que persigue la ST en general y la ST potenciada con MB en particular. Así, podríamos indicar la ST en los siguientes casos: 1) Pacientes que reciben trombólisis intravenosa, con la idea

de reducir el número de pacientes que finalmente necesitarán trombectomía; 2) Cuando la trombectomía no está indicada (por ejemplo, por edad, por puntuación NIHSS/ASPECTS, por oclusión de una arteria distinta del segmento M1 de la arteria cerebral media), y 3) Cuando la trombectomía no está disponible por encontrarse lejos de un centro terciario.

Por supuesto que el principal inconveniente de la ST es la necesidad de un examinador experto en este tratamiento, que no suele estar disponible 24 horas al día 7 días a la semana en centros no terciarios, y la falta de disponibilidad de un examinador experto fue una de las principales causas de pérdida de pacientes en nuestro estudio. Otro inconveniente de la ST es que requiere la existencia de una ventana ósea temporal suficiente para el paso del ultrasonido. Por desgracia, alrededor de un 10% de la población no tiene ventana ósea.

Sin embargo, además de estas indicaciones relativamente restringidas, el tratamiento con ST debe demostrar que es eficaz en ensayos clínicos aleatorizados y debe demostrar que es seguro, especialmente en cuanto al riesgo de hemorragia intracerebral iatrogénica sintomática. Un metaanálisis de 6 ensayos aleatorizados y 3 estudios no aleatorizados concluyó que la ST triplica la probabilidad de recanalización completa y que podría doblar la proporción de pacientes libres de muerte o dependencia funcional, y sin aumentar la tasa de hemorragia sintomática.

Pero, además, la ST puede complementarse, como en nuestro estudio, usando MB. Uno de los riesgos teóricos asociados a la ST con o sin MB es la hemorragia cerebral. Estudios en animales de experimentación muestran que los ultrasonidos de baja frecuencia promueven la disrupción de la barrera hematoencefálica y la persistencia de ondas con el consiguiente riesgo hemorrágico. Estudios piloto en humanos a baja frecuencia también se suspendieron prematuramente por esta complicación (estudio TRUMBI). Un estudio previo al nuestro (TUCSON) sugirió esta potenciación de la recanalización, aunque utilizó nanoburbujas, distintas, por tanto, a las empleadas en nuestro estudio, y el estudio fue detenido prematuramente debido a que varios pacientes del grupo de tratamiento combinado fallecieron por hemorragia cerebral. Por ello, una aportación importante de nuestro estudio es demostrar que el riesgo de complicaciones hemorrágicas cerebrales sintomáticas no se encuentra aumentado en el grupo de ST + MB en relación con el grupo de trombólisis aislada. Actualmente está en marcha el estudio aleatorizado de fase III CLOTBUSTER-ER que evalúa la eficacia y

seguridad de la combinación de rt-PA y ultrasonidos. Este estudio no utiliza MB. Nuestro estudio tiene limitaciones. La principal es el número reducido de pacientes incluidos. Sin embargo, la principal aportación del estudio es la difusión de datos aleatorizados sobre ST + MB, que no están disponibles en la bibliografía científica. Además, aporta datos aleatorizados sobre seguridad del tratamiento, ya que hemos demostrado que el riesgo de hemorragia sintomática no es superior a los pacientes que reciben trombólisis intravenosa sin ningún tratamiento adicional. Nuestros datos no permiten demostrar un aumento en la capacidad de recanalización con el tratamiento combinado, aunque la muestra de pacientes (13 frente a 11) es evidentemente insuficiente. Finalmente, el número reducido de pacientes no permite el análisis de subgrupos, lo que habría sido muy interesante, por ejemplo, para observar la eficacia o la seguridad en función de variables como la edad, el punto exacto de la oclusión o la etiología.

Creemos que la sonotrombólisis, a pesar de la importante alternativa que supone el tratamiento endovascular, tiene todavía algunas indicaciones, como se ha mencionado previamente. Es preciso diseñar estudios a gran escala, aleatorizados, controlados con placebo, con un número suficiente de pacientes, con variables principales clínicas, además de las ultrasonográficas, para conocer definitivamente si la combinación de ST + MB muestra una eficacia superior a la trombólisis aislada y con un perfil de seguridad equiparable. También debe aclararse la dosis, el número de veces que deben administrarse las MB, el tamaño de las mismas y el momento en que deben administrarse. También es posible analizar la sonólisis, es decir, la administración de ultrasonidos con o sin microburbujas en pacientes que no reciben trombolíticos. El tratamiento de reperusión ha revolucionado el manejo de los pacientes con ictus y ha conseguido que en los servicios de urgencia el ictus se considere una emergencia médica tratable. La ST puede convertirse en una herramienta más en el tratamiento de la fase aguda.

#### **4. Bibliografía científica generada**

*Sonothrombolysis potentiated by microbubbles in acute ischemic stroke: a prospective randomized pilot study.*

A presentar en la European Stroke Organization Conference. Barcelona, 2016.

*Sonothrombolysis potentiated by microbubbles in acute ischemic stroke: a prospective randomized pilot study.*

(En preparación para su publicación en revista internacional.)