

Trombolisis en el ACV

Introducción

- El ACV isquémico representa la 2^a-3^a causa de muerte en los países industrializados
- Incidencia de 101-285 /100000 hab y año
- Aspirina
- Neuroprotectores

Fisiopatología

- Oclusión ateroembólica es la 1^a causa de ACV isquémico
- Se produce rápidamente una zona de infarto (core) rodeado de una zona hipóxica (penumbra), potencialmente salvable.
- Flujo < 10ml/100gr/min incompatible con la supervivencia celular.
- Entre 10-20 ml/100gr/min las células sobreviven unas horas y son en teoría salvables
- Por tanto, la trombolisis es una terapia potencialmente útil en el tratamiento del ACV

Ensayos clínicos realizados para valorar la eficacia de la fibrinólisis en el ACV

- Intravenosa:
 - Estreptokinasa:
 - MAST-I
 - MAST-E
 - ASK
 - NINDS rt-PA (A y B)
 - rt-PA:
 - ECASS
 - ECASS II
 - ATLANTIS A
 - ATLANTIS B
- Intraarterial:
 - PROACT I
 - PROACT II

MAST-I (1995)

- Randomizado, no placebo
- 0-6 horas
- >18 años
- Estreptokinasa 1,5 MU.
- Permitida AAS, no heparinas
- Suspendido tras 622 pacientes randomizados por el exceso de muerte debida a hemorragia intracraneal y el “clima adverso” hacia la SK

MAST-E (1996)

- Doble ciego, placebo
- >18 años
- 0-6 horas
- TAC craneal para excluir hemorragia.
- Estreptokinasa 1,5 MU
- Permitida el uso de AAS y heparina.
- Finalizado prematuramente en 1994 tras incluir 310 pacientes (600 previstos) debido al exceso de hemorragias

ASK (1996)

- Randomizado, doble ciego, intención de tratar
- 18-85 años
- 0-4 horas
- TAC previo para excluir hemorragia
- Estreptokinasa 1,5 MU
- Objetivos: Muerte y dependencia a los 3 meses
- Finalizado prematuramente tras incluir 340 pacientes (600 previstos), inicialmente entre las 3-4 horas por la elevada mortalidad y posteriormente totalmente por la inviabilidad de la asignación al azar

NINDS (1995)

- Randomizado, doble ciego, placebo
- 18-80 años inicialmente, después no límite de edad.
- 0-3 horas
- Realmente son dos estudios diferentes analizados de manera conjunta
- NINDS parte 1: mejoría a las 24 horas
- NINDS parte 2: muerte o dependencia a los 3 meses

NINDS (1995)

- Resultados:

		Rt-PA	Placebo
NINDS 1	Mejoría a las 24 horas	46%	39%
	Hemorragia intracraneal	6%	0%
NINDS 2	Muerte o dependencia a los 3 meses	39%	29%
	Hemorragia intracraneal	7%	1%

NINDS (1995)

- Resumen:

- No mejoría neurológica en las primeras 24 horas
- No diferencia significativa en la mortalidad
- Aumento significativo en el número de hemorragias intracraneales (x10)
- Mejoría significativa en el resultado neurológico (muerte o discapacidad) a los 3 meses (12% absoluto-32% relativo). NNT=9

ECASS (1995)

- Doble ciego, placebo
- 10-80 años
- 0-6 horas
- TAC para excluir hemorragia e infarto visible de $>33\%$ ACM
- rt-PA 1.1 mg/kg
- 620 pacientes
- No diferencia significativas en cuanto al estado funcional a los tres meses
- Aumento significativo de la mortalidad (22%-16%)

ECASSII (1998)

- Doble ciego, placebo
- 18-80 años
- 0-6 horas
- TAC para excluir hemorragia e infarto visible de más de $1/3$ del territorio de la ACM
- 800 pacientes
- No diferencia significativas en cuanto al estado funcional a los tres meses (40,3%-36,6%)
- No diferencias significativas en cuanto a la mortalidad

ATLANTIS A (2000)

- Doble ciego, placebo
- TAC previo para excluir hemorragia, NO infarto visible
- 18-80 años.
- 0-6 horas
- rt-PA 0.9 mg/kg
- Objetivos: muerte y dependencia a los 90 días
- Parado en Noviembre 1993, tras incluir 142 pacientes, por exceso de hemorragia, y reiniciado como ATLANTIS B
- No mejoría significativa en ninguno de los objetivos iniciales
- Aumento significativo de la mortalidad entre los tratados (36,1%-4,2%)

ATLANTIS B (1999)

- Doble ciego, controlado con placebo
- 18-80 años.
- Inicialmente 0-5 horas, posteriormente 3-5 horas tras la publicación del NINDS
- TAC para excluir hemorragia hasta 1996, posteriormente también infarto $>1/3$ ACM
- rt-PA 0.9 mg/kg
- Detenido tras un análisis de futilidad tras la publicación del ECASSII
- 619 pacientes incluidos

PROACT (1998)

- Doble ciego, placebo
- 18-85 años
- Oclusión ACM en angiografía
- Prourokinasa 6 mg. La dosis de heparina durante el estudio fue variable
- Interrumpido prematuramente

PROACT 2 (1999)

- Randomizado, no placebo
- 18-85 años
- 0-6 horas
- TAC para excluir infarto visible mayor de 1/3 de la ACM
- Angiografía con oclusión de ACM o sus ramas mayores
- Se valoraron 12323, a 476 se les hizo angiografía y se randomizaron finalmente solo 180

Resumen

	Pacientes	Agente	Ventana	Dosis	Via	Mortalidad		Hemorragia		% buena evolución	
						Trat	Plac	Trat	Plac	Trat	Plac
NINDS	624	rt-PA	3 h	0,9mg/kg	1V	17	21	6.4	0.6	39	26
ECASS	620	rt-PA	6 h	1,1mg/kg	1V	18	13	48	40	36	29
ECASSII	800	rt-PA	6 h	0,9mg/kg	1V	10	10	9	3	40	37
ATLANTIS A	142	rt-PA	6 h	0,9mg/kg	1V	23	7	11	0	60	75
ATLANTIS B	613	rt-PA	3-5 h	0,9mg/kg	1V	11	7	7	0.7	33	33
MAST-I	622	SK	6 h	1,5 MU	1V	27	10	6	2		
MAST-E	270	SK	6 h	1,5 MU	1V	35	18	17	3		
ASK	340	SK	4 h	1,5 MU	1V	36	21	13	3		
PROACT II	180	rproUK	6 h	9 mg	1V	25	27	10	2	40	25

Conclusiones sobre los ensayos clínicos

- *Solo en un estudio* controlado, randomizado, a doble ciego aparecen resultados positivos a favor del uso de la trombolisis en el ACV ,según sus propios objetivos iniciales
- *Todos los estudios* mostraron un aumento significativo de las hemorragias intracraneales
- Los resultados sobre la mortalidad son dispares, siendo mayor o no variando.

- En 1996, la FDA aprobó el uso del rt-PA, basándose en los resultados del NINDS
- Inmediatamente AHA, AAN y la NSA incluyeron en sus guías clínicas su uso, con la clasificación II-A para cambiarla posteriormente a I-A
- Otras organizaciones médicas no aceptaron esta clasificación (ACEP, AAEM, CAEP)
- Actualmente (2005), el uso del rt-PA no está extendido en la práctica clínica

Actualmente, el uso del rt-PA se apoya en:

- El propio estudio NINDS
- Un reanálisis independiente del propio estudio NINDS
- Varios metaanálisis sobre la fibrinólisis en el ACV, incluyendo todos los agentes o el rt-PA por separado
- Varios estudios observacionales sobre su aplicación en la población general

NINDS

- Inmediatamente a su publicación, aparecieron muchas críticas a su validez, tanto al diseño, análisis estadístico, como a su aplicabilidad en una población real

NINDS

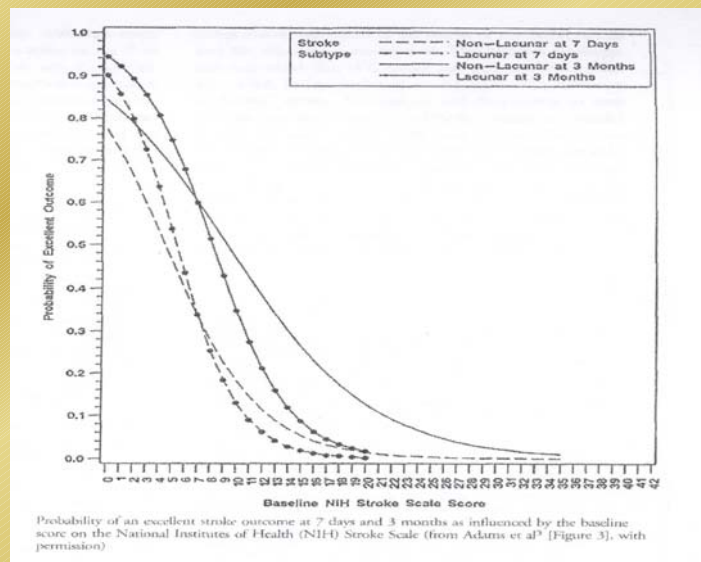
- En el protocolo se especificaba el requisito de que se incluyeran tantos pacientes de 90-180 min como de menos de 90 min, casi inexistentes en la práctica real.
- Los autores del NINDS admiten que el supuesto mayor beneficio se produce en estos primeros 90 min.
- El resultado global del NINDS, por tanto, estaría artificialmente “inflado”, y el beneficio neto de 11% sería menor.

NINDS

- De un propio análisis a posteriori de los autores del NINDS, se extrae que existen diferencias clínicas importantes entre las dos ramas del NINDS, principalmente entre los minutos 90-180

NIHSS BASAL	rt-PA	PLACEBO
0-5	19%	4,2%
6-10	24.2%	27.5%
10-15	17%	21%
16-20	21,6%	19,8%
>20	18.3%	27.5%

NINDS



NINDS

- En este grupo, el 19% de los pacientes tratados tenían el tipo de ACV más leve (muy buen pronóstico), por solo el 4% de los pacientes del grupo placebo
- El 28% de los pacientes del grupo placebo tenían el subtipo más grave de ACV, por solo un 18% del grupo tratado
- Desde el punto de vista estadístico, es muy difícil eliminar estos desbalances una vez se producen, y deben de evitarse ya en el diseño del estudio y durante la randomización

NINDS

- Debido a estas críticas, se realizó un reanálisis independiente del NINDS original
- El reanálisis confirma que existen diferencias significativas entre las características basales de los pacientes incluidos en ambas ramas
- Al parecer, esto no afectaría al resultado positivo del estudio
- Otro análisis sobre el mismo tema realizado en una revisión Cochrane indica que hubo una sobreestimación del efecto, pero pequeña ($\cong 3\%$). Aclaran que un análisis *post hoc* de este tipo solo puede dar una estimación del efecto de estas diferencias.
- Se encontró que los datos acerca del control de la TA durante el estudio eran inconsistentes y no podían ser analizados

NINDS

Downloaded from bmj.com on 23 May 2005

Education and debate

Understanding controlled trials

Baseline imbalance in randomised controlled trials

Chris Roberts, David J Torgerson

In reporting clinical trials it is recommended that prognostic variables should be described for each treatment group.¹ This may be helpful in understanding the generalisability of the study and may assure the reader that the randomisation has been properly conducted. A common practice is to check for imbalance between intervention groups by statistical tests of baseline characteristics. If the result is statistically significant, the investigator may nevertheless argue that this is not a problem as the variable is not strongly associated with outcome. Alternatively an analysis adjusting for the baseline imbalance may be presented. However, this practice of statistical testing of baseline variables to assess the effect of imbalance, although common,² has been criticised.³ In carrying out such tests three questions are being confused:

- Has the randomisation been properly conducted?
- Could imbalance in baseline characteristics cause chance bias?
- Should the analysis be adjusted for baseline variables?

If we accept that statistical tests and visual inspection of differences between groups are unsound methods of choosing to adjust for baseline, one proposed strategy⁴ is as follows.

- At the planning stage of a study baseline variables of prognostic value should be identified on the basis of available evidence.
- These should be fitted in an analysis of covariance or equivalent technique for other data types.
- Other variables should not be added to the analysis unless information from other sources during the course of the trial suggests their inclusion.

To summarise, choice of baseline characteristics by which an analysis is adjusted should be determined by prior knowledge of an influence on outcome rather than evidence of imbalance between treatment groups in the trial. Such information should ideally be included in trial protocols and reported with details of the analysis. Baseline tests of imbalance are inappropriate unless the investigators suspect that there are problems with the randomisation.

NINDS – Grupo Cochrane

quienes se registró una mayor proporción de accidentes cerebrovasculares "leves" (p.ej. Abe 1981, OR 0.98). La investigación de la relación con la severidad del accidente cerebrovascular es más eficiente cuando se ajusta la asignación al azar con los factores clave que reflejan la severidad del accidente cerebrovascular. Es poco probable que los métodos de corrección estadística post hoc sean adecuados, por lo que los datos de pacientes individuales de los ensayos de rt-PA publicados pueden ser incorrectos. Ver también secciones d y e, a seguimiento. En el ensayo NINDS (NINDS 1995) hubo menos pacientes con un accidente cerebrovascular severo o cortical en el grupo asignado a rt-PA que en el grupo control, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística convencional. Esto ha dado lugar a una cierta controversia en los EE.UU. En un intento por estimar qué efecto posible pudo haber tenido este desequilibrio en el efecto evidente de rt-PA, emprendimos otro análisis de datos tabulares del ensayo NINDS. Encontramos que, en general, el desequilibrio probablemente causó una sobrestimación del efecto de rt-PA sobre muerte o dependencia de alrededor del 3% - los datos del ensayo estimaban una reducción del 14% en la muerte o dependencia con rt-PA, mientras que la consideración del desequilibrio inicial sugirió que la reducción real pudo ser del 11% (Wardlaw 2002), que todavía es un efecto de tratamiento muy útil y sustancial desde el punto de vista clínico. Estos datos han sido confirmados por el grupo de NINDS (Grotta y cols. 2002, ver NINDS 1995), y también en otro análisis de los datos del ensayo por un panel de expertos independientes (Ingall y cols. 2003, ver NINDS 1995). De esta manera, varios análisis, realizados de diferentes modos, han confirmado que hubo una reducción substancial en los resultados funcionales pobres en los pacientes en el ensayo NINDS que habían sido asignados a rt-PA. El ensayo de ATLANTIS B (ATLANTIS B 1999) tenía más pacientes con accidentes cerebrovasculares severos en el grupo asignado a rt-PA comparado con los pacientes asignados a placebo, que puede en parte explicar la carencia observable de beneficios en ATLANTIS B. Nótese que un análisis post hoc de este tipo puede dar solamente una indicación del efecto posible del desequilibrio.

NINDS

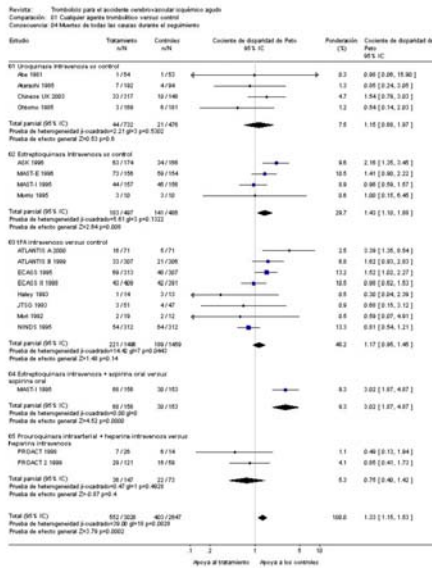
- Este reanálisis es un estudio post-hoc, de subgrupos, con un poder estadístico limitado
- Su incapacidad para demostrar que las diferencias entre los grupos del NINDS influyan en el resultado no significa que no existan
- No encontrar diferencia significativa en la respuesta al rt-PA ajustado a la severidad del ACV puede significar solo que el *análisis no posee el suficiente poder estadístico* para encontrarla
- La manera correcta de despejar esta duda es diseñar un estudio que no sufra este problema de randomización

META- ANALISIS

- Existen 2 principales metaanálisis sobre el uso de fibrinolíticos
- Revisión de la Cochrane sobre los ensayos clínicos con fibrinolíticos
- rt-PA Study Group: Metaanálisis de 6 estudios con rt-PA (NINDS 1 Y 2, ECASS, ECASSII, ATLANTIS A Y B), en base a los datos individuales de los pacientes

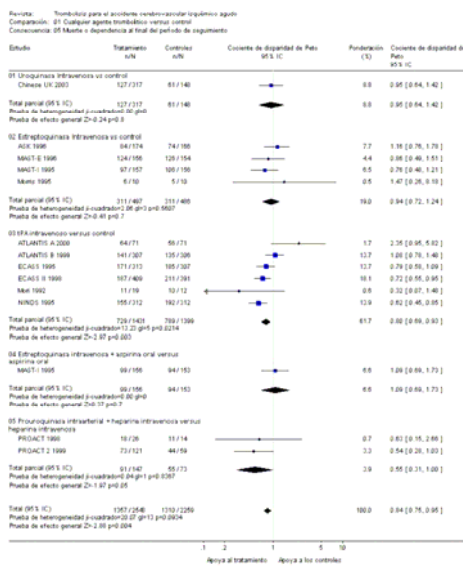
Cochrane

01. Muertes de todas las causas durante el seguimiento



Cochrane

01. Muerte o dependencia al final del seguimiento



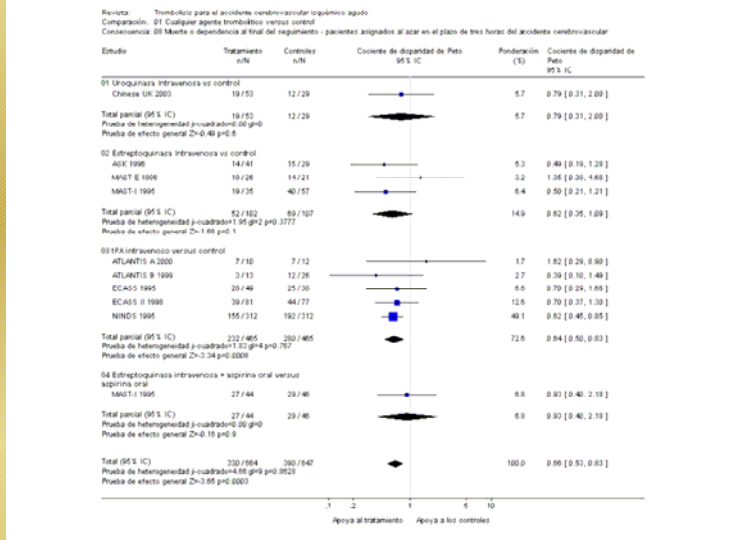
Cochrane: Conclusiones

- En general, parece haber un beneficio neto en el uso de trombolíticos
- En general, existen pruebas de un riesgo excesivo de ICH y muerte con tratamiento trombolítico
- A pesar del beneficio neto global, los datos no proporcionan suficiente evidencia para determinar la magnitud de efecto del tratamiento en un paciente individual
- La cantidad de datos más grande está disponible para el rt-PA, que se asoció a pocas muertes y a más pacientes que evitaron muerte o dependencia
- En vista de esto, algunos médicos pueden desear utilizar el tratamiento trombolítico en pacientes altamente seleccionados, otros, preocupados por los riesgos definidos pueden optar por no utilizarlo o hacerlo solo en el contexto de un ensayo.

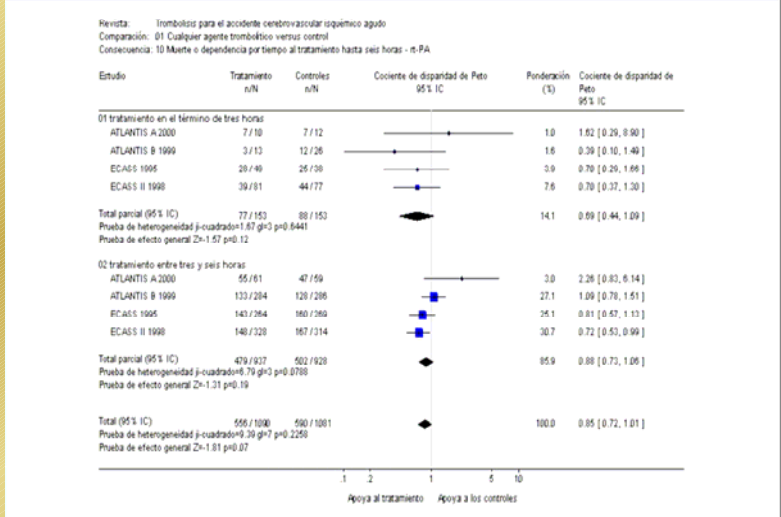
Cochrane: advertencias

- “...Existe un exceso de heterogeneidad entre los ensayos...”
- “...los datos son relativamente inestables. Puede eliminarse la heterogeneidad en la estimación del efecto sobre muerte o dependencia si se cambia la definición de resultado pobre...”
- “...En el análisis sobre muerte o dependencia en los tratados a las 3 horas, los datos son limitados e influenciados por el NINDS, que aportó más pacientes que todos los demás combinados. También existen probables desequilibrios entre los pacientes asignados a trombolisis y los controles. Por tanto estos datos deben considerarse con EXTREMA PRECAUCIÓN y *requieren la confirmación en ensayos futuros.*”

01. Muerte o dependencia al final del seguimiento - pacientes asignados al azar en el plazo de tres horas del accidente cerebrovascular



01. Muerte o dependencia por tiempo al tratamiento hasta seis horas - rt-PA



Cochrane: advertencias

- “...La revisión se basa en datos de alrededor de 5600 pacientes, número pequeño en lo referente a la carga global del trastorno...”
- “...Los ensayos incluidos son pequeños en relación con el tratamiento trombolítico en el IAM...”
- “...estos datos limitados plantean incertidumbres que sugieren la necesidad de *ensayos aleatorios adicionales* de gran tamaño que comparen el tratamiento trombolítico con el control...”

ATLANTIS, ECASS, NINDS rt-PA Study Group

- Meta análisis de 2775 pacientes (se eliminaron 24 del análisis)
- Encontraron que el tiempo era el único factor relacionado con la respuesta al tratamiento
- Sugieren que el tratamiento podría ser efectivo hasta 270 min de inicio de los síntomas.
- *Todas las advertencias del anterior metaanálisis son aplicables a este.*

Estudios observacionales

Source Data								
Trial	Type	Patients, n	Median Baseline NIHSS	Symptomatic ICH, %	Deaths, %	Very Favorable Outcomes, %	Protocol Violations, %	Reference
CASES	P	1099	15	4.6			15.0	5
STARS	P	389	13	3.3	13.4	34.6	32.6	6
Houston	P	269	14	4.5	15.0		13.0	7
Cologne	P	150	11	4.0	10.7	41.0	1.3	8
Berlin	P	75	13	2.7	15.0	40.0	20.0	9
Cleveland	P	70	12	15.7	15.7		50.0	4
Calgary	P	68	15	8.8	16.2		16.2	10
OSF Stroke Network	P	57	15	5.3	8.8	47.0	8.8	11
Mercy/Sacramento	P	43	14	7.0	16.3	42.0	18.6	12
Oregon	P	33	17	9.1	18.2	36.4		13
tPA Stroke Survey	R	189	11-15	5.8	9.5	34.0	29.6	14
Connecticut	R	63	15	6.3	25.4		66.7	15
Indianapolis	R	50	11	8.0	10.0		16.0	16
Cleveland Clinic HS	R	47		6.4			19.1	17
Michigan	R	37	6-10	10.8	5.4		18.9	18
All studies		2639	14	5.2	13.0	37.1	19.8	
All prospective studies		2253	14	4.9	13.8	37.9	18.1	
NINDS (treated)		312	14	6.4	12.8	39.0		3

P indicates prospective study; R, retrospective study; STARS, Standard Treatment With Alteplase to Reverse Stroke; and HS, Health System. Summary statistics are an average of individual study values weighted by the number of patients in each study. To facilitate comparison to the NINDS trial results, symptomatic ICH percentages are for bleeding within the first 36 hours of the closest reported time point. Deaths and other outcome measures are at 90 days or the closest time point. NINDS trial data are from parts 1 and 2 combined, except for the percentage of very favorable outcomes, which is from part 2 only.

Estudios observacionales

- Gran disparidad de resultados
- Muchos de ellos se realizaron en centros expertos que ya habían participado en ensayos clínicos sobre rt-PA
- En la mayoría, la inclusión de datos era voluntaria
- Solo entre el 0.4%-4% cumplirían criterios de inclusión
- La tasa de violaciones en el protocolo varía entre 1,3 - 66,7 %.

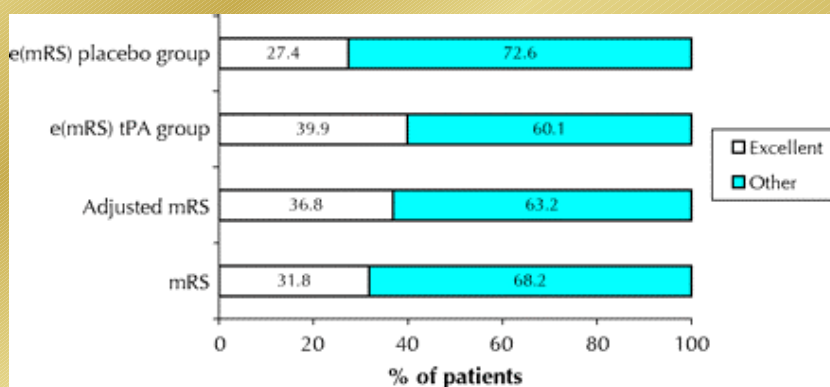
Estudios observacionales

- Todos demuestran un aumento de las ICH sintomáticas
- Todos tienden a compararse con la rama de placebo del NINDS
- Solo son valorables si se admiten los resultados del NINDS como *ciertos*.

CASES

- 1135 pacientes
- Registro voluntario
- No hay datos de aproximadamente el 16 % de los ACV lisados
- ICH en 4,6 %
- Evolución favorable en 37 % de los pacientes
- Concluyen que sus resultados son comparables al NINDS

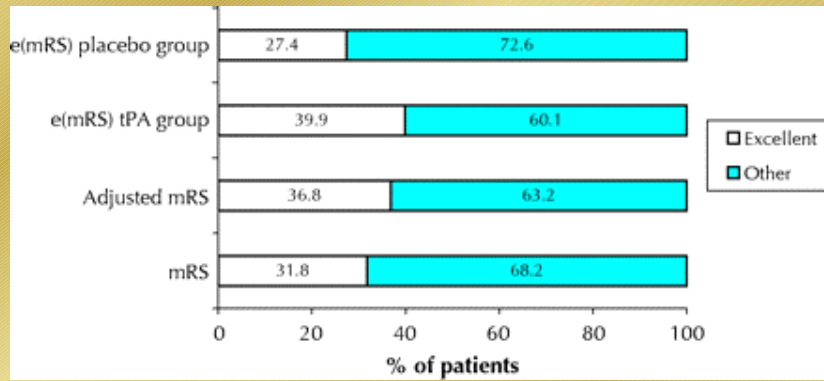
CASES



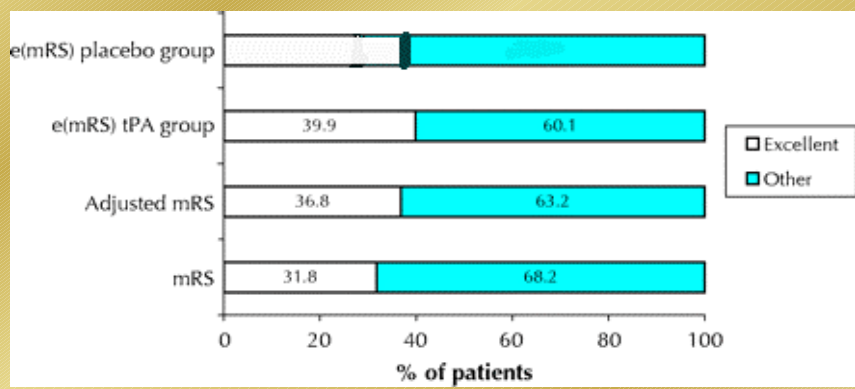
Resumen

	Pacientes	Agente	Ventana	Dosis	Via	Mortalidad		Hemorragia		% buena evolución	
						Trat	Plac	Trat	Plac	Trat	Plac
NINDS	624	rt-PA	3 h	0,9mg/kg	1V	17	21	6.4	0.6	39	26
ECASS	620	rt-PA	6 h	1,1mg/kg	1V	18	13			36	29
ECASSII	800	rt-PA	6 h	0,9mg/kg	1V	10	10	9	3	40	37
ATLANTIS A	142	rt-PA	6 h	0,9mg/kg	1V	23	7	11	0	60	75
ATLANTIS B	613	rt-PA	3-5 h	0,9mg/kg	1V	11	7	7	0.7	33	33
MAST-I	622	SK	6 h	1,5 MU	1V	27	10	6	2		
MAST-E	270	SK	6 h	1,5 MU	1V	35	18	17	3		
ASK	340	SK	4 h	1,5 MU	1V	36	21	13	3		
PROACT II	180	rproUK	6 h	9 mg	1V	25	27	10	2	40	25

CASES



CASES



Conclusiones

- La totalidad de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en la lisis del ACV es pequeña (5000 total-2000 rtPA)
- Los resultados de los ensayos son marginales, con intervalos de confianza muy amplios, y contradictorios entre sí.
- Los estudios observacionales son pocos, y solo existen 3 de pacientes de una población “no seleccionada”
- El NINDS (1995) sigue siendo el *único* ensayo que demuestra algún beneficio

Conclusiones

- Que el reanálisis del NINDS no demuestre que la disparidad demostrada entre el grupo placebo y el tratamiento del NINDS invalide el estudio sólo implica que el estudio no tiene el poder estadístico suficiente encontrar diferencias
- Los metaanálisis, por definición, hacen suposiciones sobre como interpretar los datos o sobre que datos incluir que pueden variar el resultado
- Los metaanálisis en ningún caso pueden sustituir la evidencia aportada por ensayos clínicos

Conclusiones

- La experiencia dice que basarse en un único estudio para cambiar la política de tratamiento (sobre todo si implica riesgos) no es adecuado. Se necesitan resultados consistentes, de varios estudios, con muestras muy amplias.
- Dados los pequeños tamaños muestrales, no se conocen las características de los pacientes que tendrían más posibilidades de resultar dañados o más se podrían beneficiar del tratamiento

Conclusiones

- En las unidades de ictus existe hasta un 15 % de error en el diagnóstico de ACV
- Los expertos no coinciden en la interpretación de los criterios de TAC para identificar los pacientes candidatos a lisis
- Existen estudios (Schirger) donde se demuestra que solo se diagnostican correctamente el 83% de las hemorragias cerebrales en el TAC
- **En el caso** de que fuera efectivo, sólo es aplicable al 0,4-4 % de los pacientes con ictus⁰⁰

CONCLUSION

Se necesitan más estudios para valorar la eficacia de la trombolisis, el agente a emplear, dosis, ventana terapéutica y características de pacientes y su efectividad en poblaciones no seleccionadas