

II - Sangrado Crítico en Hematoma Cerebral

COORDINADOR: DARDO RIVEROS¹

PARTICIPANTES: ALEJANDRO HLAVNICKA², BERNARDO DORFMAN²,
IGNACIO PREVIGLIANO², NÉSTOR WAINSTEIN²; LUCIANO SPOSATO³, MARÍA ZURRU³,
RICARDO FERNÁNDEZ PISANI⁴, MARTÍN CERDA⁵ Y JOSÉ MÉNDEZ⁶

¹SAH; ²SATI; ³SAN; ⁴AANC; ⁵AAHIH; ⁶AAARBA

Introducción

La Hemorragia Intracerebral Primaria (HIP) del adulto se origina en la ruptura espontánea de arterias pequeñas y arteriolas dañadas por hipertensión arterial crónica o por angiopatía amiloide. Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de HIP son el consumo excesivo de alcohol, la hipocolosterolemia, el hábito de fumar y la utilización de fármacos antiplaquetarios.

Representa el 10-30% de las causas de ataques vasculares cerebrales, y sus consecuencias son catastróficas: la mortalidad a los 6 meses es de 30-50% y solamente el 20% de los afectados permanece con independencia funcional al cabo de ese período.

La HIP es más común en hombres de edad avanzada y su incidencia es de 12-15 casos por 100.000 individuos por año.

Desde el punto de vista fisiopatológico, dos importantes conceptos se han desarrollado en los últimos años. Uno de ellos es la comprobación de que, en una proporción elevada de los casos de HIP (aproximadamente la tercera parte), el hematoma experimenta un crecimiento importante durante las horas siguientes al comienzo de los síntomas. El otro es la demostración que gran parte de la injuria cerebral y del edema que se desarrollan en los días posteriores, son el resultado de la inflamación mediada por trombina y otros productos finales del mecanismo hemostático.

El primer fenómeno, conocido como "crecimiento temprano del hematoma", se produce durante las 3 primeras horas desde el comienzo del episodio de la HIP (fundamentalmente durante la primera hora) y se asocia con deterioro neurológico y mal pronóstico clínico.

Por su parte, el mecanismo vinculado al desarrollo del edema perihematoma es la causa fundamental de deterioro neurológico luego de las 24 horas siguientes al comienzo de la HIP.

Desde el punto de vista diagnóstico, las técnicas de imágenes cerebrales constituyen un elemento crucial en la evaluación.

En este sentido, la tomografía computada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) son igualmente útiles para identificar la presencia de HIP, aunque la primera puede ser más eficaz para detectar extensión ventricular. Por su parte, la RNM es superior en la demostración del edema perihematoma.

Los tratamientos efectivos para la HIC no están aún disponibles, y las medidas que se adoptan desde el punto de vista médico son habitualmente de soporte. Por otra parte, el tratamiento quirúrgico tampoco ha demostrado superioridad. Por estos motivos, es urgente la necesidad de realizar estudios terapéuticos en la HIP.

En este sentido, en los últimos tiempos se ha desarrollado el concepto de la "Terapia precoz hemostática". Las bases racionales de esta tendencia están centradas en el conocimiento del "crecimiento temprano del hematoma" y en evidencias de que su volumen es el más poderoso predictor de mortalidad a 30 días luego de producida la HIP.

Aunque los agentes o fármacos hemostáticos disponibles (plasma fresco congelado, concentrados comerciales protombínicos), pueden ser útiles en enfermos con hemorragias cerebrales por coagulopatía, no son eficaces en individuos que tienen el mecanismo hemostático indemne. Por su parte, los agentes antifibrinolíticos como el ácido ϵ -aminocaproico (EACA), son más útiles para estabilizar el coágulo que para formarlos.

El rFVIIa es un importante iniciador de la hemostasia y ejerce su efecto primario localmente en los sitios de lesión vascular y en la superficie de plaquetas activadas. Estudios preliminares indican que el rFVIIa también promueve la hemostasia en individuos con sistema hemostático normal.

Hasta el momento se han publicado dos estudios pequeños fase IIA, focalizados en la seguridad del rFVIIa aplicado en distintas dosis, y un estudio fase IIB de dosis escaladas, que se centró en la disminución del volumen del hematoma en enfermos con HIP.

TABLA 1. Volumen de las lesiones y evolución clínica

	PLACEBO (N=96)	rFVIIa			
		40 mcg/Kg (N=108)	80 mcg/Kg (N=92)	160 mcg/Kg (N=103)	Combinado (n=303)
Aumento absoluto del hematoma (ml)	8,7	5,4	4,2	2,9	4,2 (p=0,01)
Muerte o Incapacidad severa (%)	69	55	49	54	53 (p=0,004)
Muerte (%)	29	18	18	19	18 (p=0,02)
Tromboembolismo arterial (%)	0	6	2	8	5 (p=0,01)
Tromboembolismo venoso (%)	2	1	2	2	2 (NS)

Modificado de Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005; 352: 777-785.

Los resultados de los estudios fase IIA demostraron baja frecuencia de efectos adversos, lo que permitió el desarrollo del estudio fase IIB con mayor cantidad de enfermos.

Este último incluyó 399 pacientes con HIP diagnosticada por TC dentro de las 3 horas del comienzo de los síntomas, que fueron randomizados para recibir placebo, o 3 dosis diferentes de rFVIIa (40, 80 o 160 mcg/kg de peso). El inicio del tratamiento se realizó dentro de los 60 minutos luego de la TC basal, y se valoraron la variación en el volumen del hematoma a las 24 horas y la evolución clínica a los 90 días. (Tabla1).

En este estudio fase IIB, el tratamiento con rFVIIa, dentro de las 4 horas después del comienzo de la HIP, limitó el crecimiento del hematoma, redujo la tasa de mortalidad y mejoró la evolución funcional a los 90 días. Sin embargo también se incrementó el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales severos.

Recientemente se presentaron los resultados preliminares del estudio FAST (rFVIIa in Acute Hemorrhagic Stroke Treatment) en el Congreso Americano de Neurología y en el Congreso Europeo del European Stroke Initiative. Básicamente los datos presentados demostraron que el rFVIIa disminuye el tamaño del hematoma cerebral, pero el uso de rFVIIa no demostró beneficios con respecto al grupo placebo, en el estudio de la sobrevida a los 90 días.

Conclusiones del Comité de Expertos sobre el uso de rFVIIa en HIC

En virtud de los resultados del estudio FAST, el rFVIIa no debe formar parte del tratamiento de la hemorragia intracerebral primaria en la práctica clínica habitual fuera del marco de un protocolo de investigación clínica.

Bibliografía

1. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005; 352: 777-785.
2. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; Europe/AustralAsia NovoSeven ICH Trial Investigators. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2005; 36: 74-79.
3. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; United States NovoSeven ICH Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIA trial. *Neurocrit Care.* 2006; 4: 206-214.
4. Mayer SA, Rincón F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2005; 4: 662-72.