

Heparina en el accidente cerebrovascular isquémico

A. G. G. TURPIE

McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá

Trabajo recibido para su publicación: 10/94 Aceptado: 10/94

Dirección para separatas: Alexander Graham Turpie, MD, FRCP, HGH McMaster Clinic, Hamilton General Hospital, 237 Barton Street East, Hamilton, Ontario, L8L 2X2, Canadá

Se analiza el uso de la heparina y sus derivados como parte del tratamiento del accidente cerebrovascular embólico agudo y como prevención de su recurrencia. Se revisan sus indicaciones, sus beneficios y riesgos, el momento óptimo de inicio del tratamiento y su mantenimiento y los beneficios adicionales por la reducción de las trombosis venosas. Se comentan los estudios en curso que ayudarán a dirimir los interrogantes actuales. Rev Arg Cardiol 1995; 63 (6): 601-603.

Palabras clave Tratamiento del accidente cerebrovascular - Terapéutica antitrombótica y accidente cerebrovascular - Heparina y accidente cerebrovascular

Los accidentes neurológicos isquémicos agudos son una de las causas más importantes de inhabilitación neurológica y la tercera causa de muerte en Norteamérica. Se ha estimado que anualmente en los Estados Unidos aproximadamente 400.000 personas sufren alguna forma de accidente cerebrovascular (ACV) embólico, de las cuales 40% muere en los primeros treinta días. De aquellos pacientes que sobreviven los primeros treinta días después del ACV, la mitad quedará con déficit neurológico persistente y discapacidad, y requerirá asistencia especial prolongada.

TERAPEUTICA ANTITROMBOTICA EN EL ACV

La mayoría de los ACV son tromboembólicos. La seguridad y eficacia de la terapéutica antitrombótica ha sido evaluada en estudios clínicos randomizados en síndromes isquémicos neurológicos que varían desde ataques isquémicos transitorios (AIT) a ACV completos. Dado que las plaquetas y la coagulación están involucrados en la génesis de los trombos arteriales, para el tratamiento del ACV se han evaluado tanto los agentes antiplaquetarios como los anticoagulantes.

El objetivo de la terapéutica antitrombótica es la prevención de la propagación del trombo y evitar la reembolización, de modo que el área de isquemia y la cantidad de tejido dañado sean menores. A largo plazo, los anticoagulantes han sido utilizados para pre-

venir la recurrencia de trombosis local o reembolizaciones.

La heparina y los anticoagulantes orales han sido evaluados en pacientes que tuvieron AIT, ACV progresivos y ACV instalados. Ninguno de los estudios tuvo un diseño óptimo. Los resultados obtenidos utilizando anticoagulantes en los pacientes con AIT son contradictorios. Hay evidencia sugestiva, pero insuficiente, de que los anticoagulantes pueden ser beneficiosos para los pacientes con ACV progresivos o ACV en evolución. Por otro lado, los resultados de los estudios con anticoagulantes en el ACV establecido indican que los anticoagulantes no son beneficiosos y aún pueden ser nocivos. Por lo tanto, no hay consenso acerca del uso de los anticoagulantes en los ACV isquémicos no embólicos.

Los resultados de los estudios clínicos usando anticoagulantes en pacientes con embolismo cerebral originado en enfermedad cardíaca reumática o a posteriori de trombosis mural luego de un infarto agudo de miocardio indican que los anticoagulantes reducen la incidencia de embolismo cerebral recurrente y pueden prevenir el evento inicial. Hay aún un número de preguntas sin respuesta, con respecto al uso de anticoagulantes en el embolismo cerebral. Así, no se conoce el momento ideal de comienzo de anticoagulación luego del episodio embólico, ni la duración óptima del tratamiento. Los resultados de los estudios clínicos no establecen con claridad si la anticoagulación inmediata es peligrosa o beneficio-

sa en los pacientes con embolias neurológicas. De todos modos, parecería razonable heparinizar rápidamente a los pacientes con déficits incompletos o que presentan síntomas progresivos de isquemia. Aunque los datos con que se cuenta no son suficientes, si los anticoagulantes son administrados para prevenir la recurrencia del embolismo, es probable que el tratamiento pueda ser pospuesto por algunos días para minimizar los riesgos de hemorragias intracerebrales. La terapéutica anticoagulante debería ser continuada en forma indefinida en aquellos pacientes con enfermedad valvular cardíaca, en particular si se asocia a cardiomegalia y arritmias auriculares. También debería continuarse indefinidamente la anticoagulación en los pacientes con válvulas mecánicas protésicas, aunque con los nuevos materiales biológicos el tratamiento anticoagulante puede ser discontinuado luego de 12 semanas, a menos que haya hipertrofia auricular o que se presenten arritmias.

ESTUDIOS EN CURSO

Dados los resultados no concluyentes de los estudios iniciales con heparina, el estudio IST (International Stroke Trial) evalúa la hipótesis de que la heparina subcutánea sola o en combinación con aspirina puede reducir la morbilidad en pacientes con ACV isquémico. El IST está en curso y se planea reclutar 20.000 pacientes. El estudio norteamericano TOAST está evaluando, en pacientes con ACV isquémico agudo, el danaparoid (Orgaran), un heparinoide de bajo peso molecular con ventajas farmacológicas y farmacocinéticas, respecto de la heparina no fraccionada. Este estudio multicéntrico planea reclutar 1.300 pacientes para determinar si el fármaco mejora la evolución de los pacientes con ACV luego de los tres meses de seguimiento.

PREVENCIÓN DE TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS

La heparina y sus análogos son también útiles en la prevención de tromboembolismo venoso en los pacientes con ACV. Sin profilaxis, aparecen trombosis venosas profundas (TVP) en el 60%-75% de los pacientes con hemiplejía, usualmente en el miembro inferior paralizado. La embolia de pulmón fatal aparece en un 1%-2% de los casos y es la tercera causa más común de muerte en estos pacientes.

Hay varios métodos para prevenir las TVP que se han mostrado eficaces y seguros en otros grupos de pacientes médicos de alto riesgo. De esos métodos, la heparina subcutánea en bajas dosis ha sido evaluada exhaustivamente. Se han publicado tres estudios randomizados utilizando profilaxis con dosis

bajas de heparina en pacientes con ACV isquémico agudo. En dos de ellos la heparina se administró en dosis de 5.000 unidades subcutánea cada 8 horas y redujo la frecuencia de TVP de 75% de 16 pacientes a 13% de 16 pacientes, y de 73% de 161 pacientes a 22% sobre 144 pacientes en los grupos placebo y heparina respectivamente. En el tercer estudio se administró una combinación de dosis bajas de heparina (5.000 UI) con dihidroergotamina (DHE) subcutánea cada 12 horas. Esta terapéutica redujo la frecuencia de TVP de 56% de 41 pacientes en el grupo placebo a 28% de 40 pacientes en el grupo terapéutico heparina/DHE. A pesar de que este tratamiento mostró ser beneficioso en los tres estudios, la heparina en bajas dosis no es utilizada en los pacientes con ACV por la preocupación acerca de un posible incremento en el riesgo de hemorragias intracerebrales. Además, la incidencia de TVP en pacientes con ACV parálítico se mantiene alta, aun con la profilaxis con heparina en bajas dosis.

Hay dos estudios que se hicieron utilizando heparina de bajo peso molecular en la prevención de TVP en los pacientes con ACV isquémico. Los resultados de esos estudios son contradictorios. El primero de ellos comparó Fragmin en dosis de 2.500 unidades dos veces por día con placebo y demostró una reducción en la incidencia de TVP de 50% a 22%. En el segundo estudio se administró Fragmin en una dosis de 50-65 unidades/kg de peso una vez por día (equivalente a 3.500-4.500 unidades anti-Xa diarias), pero, en contraste con el primer estudio, no se hallaron diferencias en la frecuencia de TVP en el grupo de pacientes tratados con Fragmin (36%), comparado con el de pacientes que recibieron placebo (34%).

El danaparoid ha sido también evaluado para la prevención de TVP en los pacientes con ACV isquémico agudo en dos estudios.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 75 pacientes fueron randomizados para recibir Orgaran (50 pacientes) con una dosis de carga de 1.000 unidades anti-Xa intravenoso, seguido por 750 unidades anti-Xa subcutánea cada 12 horas, o placebo (25 pacientes). La profilaxis comenzó dentro de los 7 días de aparición del ACV y se continuó durante 14 días o hasta el alta del hospital, si ésta se produjo antes. La TVP profunda fue diagnosticada con *scanning* de miembros inferiores con fibrinógeno marcado con I-125 y con pletismografía por impedancia. Las trombosis venosas fueron confirmadas con flebografías contrastadas y se presentaron en 2 de 59 (4%) de los pacientes en el grupo que recibió danaparoid y en 7 de 25 (28%) en el grupo placebo ($p = 0,005$). Los porcentajes correspondientes de TVP proximales fueron 0% y 16% respectivamente ($p = 0,001$). Hubo una hemorragia

mayor en el grupo tratado con danaparoid y una hemorragia menor en el grupo placebo.

En el segundo estudio el danaparoid fue comparado con heparina no fraccionada, en cuanto a seguridad y eficacia, en un estudio randomizado y doble ciego. Ochenta y siete pacientes con marcada parálisis de miembros inferiores secundaria a ACV fueron randomizados para recibir danaparoid (45 pacientes) en dosis de 750 unidades anti-Xa subcutánea cada 12 horas, o heparina no fraccionada (42 pacientes) en dosis de 5.000 unidades subcutánea cada 12 horas. La profilaxis comenzó dentro de los cinco días de aparición del ACV y fue continuada durante 14 días. La TVP se detectó en 4 de 45 (8,9%) de los pacientes en el grupo danaparoid, y en 13 de 42 (31%) en el grupo tratado con heparina no fraccionada ($2p = 0,02$). La incidencia de TVP proximal fue de 2,2% y 11,9% respectivamente ($2p = 0,17$). No hubo complicaciones hemorrágicas de significación clínica en ningún grupo, y la frecuencia de conversión hemorrágica del infarto fue 6,9% en total, sin diferencias en la incidencia entre los dos grupos terapéuticos ($p > 0,1$).

Los resultados de estos dos estudios demostraron que la profilaxis de la TVP con danaparoid es más eficaz que con heparina estándar en bajas dosis y no produce complicaciones hemorrágicas en los pacientes con ACV isquémico agudo.

CONCLUSIONES

El uso de heparina y sus derivados en el tratamiento primario del ACV requiere más evaluación. Sin embargo, hay evidencias convincentes de que su uso acarrea beneficios sustanciales en pacientes con ACV, reduciendo además el riesgo de tromboembolismo venoso.

SUMMARY

HEPARIN IN ISCHEMIC STROKE

Heparin and related drugs were considered as part of the treatment of stroke and the prevention of recurrences. Indications, risks and benefits, optimal beginning time and maintenance, and additional benefits derived from the reduction of venous thrombosis were reviewed. Several on-going studies aimed to solve some unanswered questions were analyzed.

BIBLIOGRAFIA

1. Hirsh J. Heparin. *New Engl J Med* 1991; 324 (22): 1565-1574.
2. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79 (1): 1-17.
3. Turpie AGG. Orgaran in the prevention of deep vein thrombosis in stroke patients. *Haemostasis* 1992; 22: 92-98.
4. Adams HP Jr, Woolson RF, Biller J, Clark W (TOAST Study Group). Studies of Orgaran 10172 in patients with acute ischemic stroke. *Haemostasis* 1992; 22: 99-103.