OPTIMIZACIÓN QUÍMICA DE LA EMBOLECTOMÍA CEREBRAL: ESTUDIO CHOICE

Dr. Ángel Chamorro Sánchez
Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Hospital Clínic - IDIBAPS
Dr. Sergio Martínez Yelamos
Institut d'Investigació Biomèdica Hospital de Bellvitge - IDIBELL
Dra. Elisa Cuadrado Godia
Institut Hospital Mar d'Investigacions Mèdiques - IMIM
Dra. María Ángeles Muchada López
Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron - VHIR

1. Resumen

La última generación de dispositivos endovasculares tiene una alta eficacia para recanalizar la oclusión de grandes vasos en pacientes con ictus isquémico, pero su capacidad para reperfundir el territorio cerebral es limitada. De hecho, solo el 37% de los pacientes consiguen una reperfusión completa después de la trombectomía mecánica (TM). La TM del ictus isquémico ha demostrado aumentar la probabilidad de un buen resultado, pero sus beneficios se limitan a menos de la mitad de los pacientes tratados. En el ámbito experimental, la terapia trombolítica restablece eficazmente el flujo capilar y mejora el resultado, y tanto en estudios observacionales como en análisis *post hoc* de ensayos clínicos de TM se ha demostrado la relevancia de conseguir una reperfusión cerebral completa (definida como un mTICI 3) al final de la TM en comparación con la reperfusión casi completa (definida como un mTICI 2b). Por tanto, es muy importante identificar nuevos métodos para aumentar la proporción de mTICI 3 al final de la TM. El valor de la administración de trombolíticos después de la TM (terapia de rescate) es desconocido hasta la fecha. Múltiples razones justificarían la valoración de este nuevo enfoque terapéutico.

Nuestra hipótesis sostiene que en pacientes seleccionados la trombólisis de rescate puede ser una terapia eficaz después de la TM, favoreciendo la lisis de los trombos distales y de la microcirculación que impiden el flujo y la perfusión completa de los capilares cerebrales.

De acuerdo con esta hipótesis, el objetivo principal de este proyecto es realizar el ensayo "Chemical Optimization of Cerebral Embolectomy (CHOICE) Trial", un estudio a doble ciego aleatorizado y controlado por placebo de fase 2b destinado a evaluar si la trombólisis de rescate intraarterial (IA) es mejor que el placebo para mejorar los resultados del ictus isquémico en pacientes con un mTICI≥2b al final de la TM. Estos pacientes representan una parte importante de los que actualmente reciben TM en la fase aguda del ictus, el rechazo de la hipótesis nula del ensayo CHOICE podría representar un gran paso hacia adelante en la gestión de los pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso.

2. Resultados

El ensayo CHOICE incluyó a 121 pacientes con ictus isquémico por oclusión de gran vaso tratado en las primeras 24 h con una puntuación angiográfica eTICI 2b50 a 3 al final de la TM. Los participantes fueron aleatorizados después de la TM para recibir alteplasa intraarterial (0,225 mg/kg; dosis máxima, 22,5 mg) (n = 61) o placebo (n = 52). El resultado primario es la diferencia de proporción de pacientes libres de discapacidad a los 90 días (con una puntuación de 0 a 1 en la escala de Rankin modificada, a los 90 días del ictus) y los resultados de seguridad incluyen la tasa de hemorragia intracraneal sintomática (sICH) y muerte. La proporción de participantes con una puntuación de la escala de Rankin modificada 0 a 1 a los 90 días fue del 59,0% con alteplasa y del 40,4% con placebo (diferencia de riesgo ajustada, 18,4%; IC del 95%, 0,3%-36,4%, P = 0,047). De forma tranquilizadora, la proporción de pacientes con sICH fue del 0% con alteplasa y del 3,8% con placebo (diferencia de riesgo, –3,8%; IC del 95%, –13,2% a 2,5%). La mortalidad a los 90 días fue del 8% en alteplasa y del 15% con placebo (diferencia de riesgo, –7,2%; IC del 95%, –19,2% a 4,8%).

En conclusión, el estudio CHOICE ha demostrado que el uso de alteplasa intraarterial da lugar a una mayor probabilidad de un resultado neurológico excelente a los 90 días en comparación con el placebo. Los resultados del estudio apoyan la seguridad de la alteplasa intraarterial adjunta en pacientes con reperfusión exitosa al final de la TM, incluso en pacientes tratados previamente con alteplasa endovenosa.

En un subestudio preplanificado del CHOICE, a las 48 h del inicio del ictus 36 pacientes tuvieron la proporción de la expansión del infarto (IER) medida con DWI-RM, la prevalencia de hipoperfusión medida con PWI-RM y el pico de N-acetilaspartato (NAA) relativa a la creatina total evaluada en espectroscopia de resonancia magnética cerebral (datos presentados para su publicación en la revista *JAMA Neurology*). En este subgrupo, la proporción de participantes con perfusión microvascular anormal fue del 24% con alteplasa IA y del 58% con placebo; aOR 0,20, IC del 95%, 0,04-0,91, P = 0,03. La alteplasa IA redujo la IER [mediana (IQR) 0,7 (0,5-1,2) vs. 3,2 (1,8-5,7), P = 0,01)] y dio lugar a picos más altos de NAA [mediana (IQR) 1,13 (0,91-1,36) vs. 1,00 (0,74-1,22), P<0,0001] en comparación con el placebo. En general, estos hallazgos permitieron concluir que el uso de alteplasa IA adjunta también provocó una

reducción significativa de la proporción de pacientes con áreas de hipoperfusión microvascular y la proporción de pacientes con expansión de infarto, así como una mejora de los marcadores de integridad neuronal, por tanto, proporciona información auxiliar para explicar los relevantes hallazgos clínicos del estudio CHOICE.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Estos resultados pueden contribuir a cambiar el paradigma del tratamiento del ictus isquémico con la administración de un agente trombolítico después de la TM. Este estudio aporta nueva información relevante que cambiará las guías clínicas del ictus agudo con el objetivo final de mejorar el pronóstico funcional de los pacientes. Además, los subanálisis de neuroimagen del estudio proporcionan información auxiliar para explicar los hallazgos clínicos, así como nueva información para mejorar el conocimiento del ictus isquémico abriendo nuevas líneas de investigación en el ictus, especialmente en el campo de la neuroprotección.

Si se confirma la propuesta actual, la seguridad y la eficacia de la alteplasa IA después de la TM, con un nuevo ensayo con mayor número de participantes (ensayo CHOICE-2, que está en fase de desarrollo), los responsables políticos dispondrían de argumentos sólidos para la toma de decisiones en el campo del ictus, ya que proporcionaría evidencias sólidas sobre el valor de la trombólisis IA de rescate después de la TM en pacientes con ictus isquémico aguda. La disponibilidad actual de la medicación en todo el mundo facilitará una aplicación inmediata de los resultados del estudio en la práctica clínica, los cuales se incorporarán en las guías terapéuticas del ictus isquémico en todo el mundo. El CHOICE-2 tendrá un gran impacto sanitario y social dada la enorme prevalencia de la enfermedad estudiada.

Los trastornos neurológicos humanos representan el 24% de todos los años perdidos ajustados por discapacidad (*Disability-Adjusted Lost Years*, DALYs) y el ictus representa el 42% de los DALYs neurológicos. Cada año se producen unos 1,20 millones de ictus en la Unión Europea (UE), y alrededor del 25% de los hombres y el 20% de las mujeres pueden sufrir un ictus a lo largo de su vida si viven hasta los 85 años. En la UE, el ictus produce más de 500.000 muertes cada año, aproximadamente uno de cada diez hombres (9%) y uno de cada ocho mujeres (12%) muere por ictus.

En la UE, se pierden unos 3,7 millones de DALYs cada año a causa del ictus, lo que representa el 6% del total de DALYs. En el año 2006, los costes económicos del ictus en la UE ascendieron a más de 34.000 millones de euros y en los países occidentales aproximadamente entre el 3 y el 7% de los gastos sanitarios totales se destinan al ictus. En el Estado español hay aproximadamente 120.000 nuevos ictus cada año y, si la ejecución del CHOICE-2 confirma los resultados del CHOICE, cada año habrá un incremento de 900 pacientes con ictus totalmente libres de discapacidad a los 3 meses. Estos resultados tendrían un impacto económico importante en el Estado español, donde se calcula que el coste medio anual de un ictus es de 27.711 €. La atención informal hace referencia a la atención a las personas con discapacidad realizada por familiares, amigos, conocidos o vecinos, a menudo sin un acuerdo contractual o pago formal. Se estima que los costes anuales informales de atención son 5 veces mayores en pacientes con ictus con secuelas (mRs 0-5) que en pacientes con ictus libres de secuelas (mRs 0-1). Por tanto, la confirmación de estos resultados en el CHOICE-2 puede tener un impacto económico inmediato en la ciudadanía. La Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR), una colaboración de la academia médica, la industria sanitaria y el Gobierno, considera aceptable que una nueva terapia neuroprotectora demuestre una medida absoluta del efecto del tratamiento del 2 al 8% en comparación con placebo. El efecto del tratamiento del 14% que ha demostrado el CHOICE y que se pretende confirmar con el CHOICE-2 habla por sí mismo del enorme impacto en los indicadores de salud. Finalmente, la ejecución del CHOICE-2 también abordará las necesidades especiales de otros colectivos vulnerables, como son los pacientes con ictus mayores de 80 años, que actualmente suelen estar excluidos de las directrices terapéuticas que arbitran el uso de la terapia trombolítica.

4. Bibliografía científica generada

Los resultados del CHOICE recibieron una enorme cobertura mediática nacional e internacional (https://neuronewinternational.com/improved-neurological-outcomes-alteplase-placebo-choice/) y fueron enormemente reconocidos como una contribución importante en la Conferencia Internacional del Ictus de 2022, celebrada en Nueva Orleans (Estados Unidos) durante la reunión anual de la Sociedad Americana del Ictus (American Stroke Association). Estos resultados se

publicaron en la prestigiosa revista *JAMA* y fueron *trending topic* (doi:10.1001/Formulari de proposta de projecte, página 20 2022 jama.2022.2096). El ensayo fue reconocido como un "cambiador del juego" (*game changer*) en el tratamiento del ictus isquémico agudo. La publicación de los resultados del CHOICE en la revista *JAMA* fueron acompañados por una editorial en la misma revista, donde se exponía el impacto del CHOICE y el cambio de paradigma en el tratamiento del ictus, al mismo tiempo que se argumentaba que es necesario un estudio con una cohorte poblacional más grande para confirmar unos resultados tan relevantes como esperanzadores. Los expertos consideran que son necesarios más ensayos e investigaciones, incluyendo un análisis de neuroimagen, pero, si se confirman los resultados del CHOICE en un ensayo en fase 3 más extenso (CHOICE-2), podríamos tener un nuevo estándar de atención para tratar la reperfusión microvascular cerebral incompleta. Algunos profesionales pueden empezar a utilizar la alteplasa IA para los resultados de TICI >2 de acuerdo con nuestros resultados (https://facultyopinions.com/article/741603169#eval793591698). El *Altmetric Score* del CHOICE, con una puntuación de 347, ha obtenido los niveles más altos en tan solo 3 meses desde la publicación, lo cual representa un 5% más que todos los resultados de investigación en el campo. (https://www.altmetric.com/details/122855908).

Publicación de los resultados del ensayo CHOICE en *JAMA*:
https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2789098

Editorial de *JAMA* sobre los resultados del ensayo CHOICE:
https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2789101

Altmetric de la publicación del ensayo CHOICE en la revista *JAMA*:
https://jamanetwork.altmetric.com/details/122855908