ITACAT: IMPACTO DE ANÁLISIS DE TROMBOS EN PACIENTES CON ICTUS EN CATALUÑA

Dr. Carlos Molina Cateriano
Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron - VHIR
Dra. Laura Dorado Bouix
Institut d'Investigació Hospital Universitari Germans Trias i Pujol - IIHGTP
Dra. Gisela Carolina de la Torre
Fundació Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras

1. Resumen

Este proyecto se enmarca en la necesidad de mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento del ictus. Nuestro grupo lo conforman en su mayoría neurólogos expertos en ictus de diferentes hospitales de Cataluña que atienden diariamente a pacientes con ictus. En los últimos años, la extracción del trombo con un catéter (trombectomía) ha mejorado radicalmente la evolución del ictus. Pero, además, nos ha permitido disponer del trombo que había provocado el ictus. Consideramos que podría ser útil invertir este papel del trombo, para pasar de ser responsable de arruinarle la vida a un paciente a ser útil para mejorar el diagnóstico del ictus y su tratamiento.

Los objetivos generales del proyecto se resumen en: ver si con el análisis del trombo éramos capaces de saber dónde se había formado (y poder saber la causa del ictus); averiguar si los trombos más difíciles de extraer tenían una composición diferente; analizar las proteínas que forman el trombo y comprobar si con el escáner cerebral podíamos saber directamente su composición.

Para llevar a cabo el estudio contamos con la solidaridad de los propios pacientes que presentaron un ictus agudo e ingresaron en los hospitales que participaron en el estudio (Hospital Vall d'Hebron, Hospital Germans Trias i Pujol y Hospital Universitari de Bellvitge). Invitamos a participar en el estudio (mediante un consentimiento informado) a los pacientes que, una vez atendidos por los servicios de urgencias y después de recibir el tratamiento pertinente por el ictus, se les pudo extraer y analizar el trombo. Además de todas las pruebas y tratamientos recibidos, se les registró el ritmo de corazón durante varias semanas para buscar arritmias ocultas. Se les realizaron las visitas ambulatorias convencionales, iniciando los tratamientos necesarios en cada caso para prevenir complicaciones.

En resumen, la metodología que se utilizó para poder saber la causa del ictus fue comparar los trombos formados en el corazón con aquellos que se formaron en la carótida. Para ver si los trombos más difíciles de extraer eran diferentes al resto, comparamos la composición de los trombos que requirieron más de un intento de trombectomía (tratar de extraer el trombo con un catéter) frente a los que se extrajeron fácilmente con un solo intento. Se realizó un análisis proteómico avanzado para identificar y cuantificar las proteínas implicadas en los procesos de formación del

trombo. Para el análisis del trombo mediante las imágenes de escáner cerebral se creó un algoritmo que permitió analizar las imágenes de manera rápida y automática mediante técnicas de inteligencia artificial, tanto para saber si existía el trombo en el cerebro como para conocer su composición.

El análisis del trombo se realizó mediante técnicas de preparado, fijado y conservación a cargo de personal experto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vall d'Hebron. Se emplearon tanto técnicas convencionales (hematoxilina y eosina) como avanzadas (inmunohistoquímica) para saber qué cantidad de hematíes, plaquetas, fibrina y leucocitos tenía cada trombo.

2. Resultados

Los resultados del estudio demostraron que los trombos del corazón y de las carótidas son diferentes. Los trombos del corazón tienen más plaquetas, mientras que los trombos de las carótidas tienen más leucocitos (en concreto un tipo de ellos, los linfocitos TCD4). Esto se produce en el contexto de una reacción inflamatoria, que es más evidente con la ruptura de la placa de la carótida que con el trombo formado por depósito en el corazón (la mayoría de las veces por una arritmia llamada fibrilación auricular). Estos resultados son relevantes, ya que muchos estudios que han evaluado la composición del trombo no han sido capaces de detectar diferencias en su origen. Esto se debe a que realizaron un examen con técnicas convencionales para analizar los elementos más básicos (fibrina, glóbulos rojos, etc.). En nuestro estudio, empleamos tinciones más complejas para analizar otros tipos de células (plaquetas, linfocitos, macrófagos, etc.), lo que nos permitió estudiar esta población extensamente.

Además, con este análisis comprobamos que los trombos ricos en plaquetas son más duros que los que tienen menos cantidad de plaquetas. Esto tiene que ver con la organización del trombo, ya que las plaquetas activan varios factores que facilitan la formación de redes de plaquetas que se envuelven en fibrina (una proteína que endurece el trombo). Además, pudimos replicar estos resultados en una nueva técnica, que nunca había sido utilizada anteriormente, para analizar los trombos (citometría de flujo), lo que nos convierte en pioneros en este campo.

El análisis de las proteínas permitió corroborar que los trombos del corazón y de las carótidas son diferentes entre sí. Pero, además, también se demostró que, aunque el trombo se forme en un sitio u otro. la composición de proteínas puede variar en cada paciente. Por ejemplo, dentro de los trombos formados en el corazón los hay con una composición más parecida a la enfermedad de las arterias y otras relacionadas con la contracción del músculo (con proteínas como miosina-14, miosina-9, miosina-12A).

El análisis automático del escáner cerebral posibilitó conocer la composición del trombo de manera muy rápida y automática, ya que se creó un algoritmo especial para realizar el análisis. En comparación con las técnicas convencionales de análisis del trombo, este algoritmo tuvo la capacidad de detectar los trombos con alta composición de hematíes con una gran validez diagnóstica (sensibilidad del 77%, especificidad del 85%).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Los resultados obtenidos son relevantes ya que ayudan a mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento del ictus. Con relación al diagnóstico, en aquellos casos en los que se desconozca la causa del ictus, con el estudio del trombo podremos saber si tiene un perfil de trombo procedente del corazón o trombo procedente de la carótida. Así, cuando el paciente tenga el perfil del trombo procedente del corazón se buscarán causas encubiertas de embolismo como la fibrilación auricular. En otros casos, cuando el paciente tenga enfermedades que predispongan a tener embolismos tanto del corazón como de la carótida, conocer su análisis ayudará a saber si ha venido de un sitio o de otro.

Saber si el trombo va a ser fácil o difícil de extraer con la trombectomía ayudará a elegir el mejor catéter para extraerlo. Si bien esto requiere extraer parte del trombo para analizarlo, lo que podría demorar esta información. Por este motivo se planteó emplear una técnica alternativa como la citometría del trombo, que permite analizar el trombo de manera muy rápida (en minutos). Pero aún más rápido puede ser analizar directamente el escáner que se realiza a todos los pacientes para saber qué tipo de ictus tienen. De esta forma se puede seleccionar cuál es el tratamiento que más

beneficia al paciente.

Los resultados del análisis de las proteínas ayudan a conocer con exactitud la composición del trombo, lo que podrá ayudar a diseñar tratamientos más específicos para mejorar la ruptura del trombo (trombólisis), incluso personalizando el tratamiento a cada trombo y a cada paciente (medicina personalizada).

Con los resultados obtenidos y la experiencia acumulada, el grupo de investigación colabora con otras redes internacionales para analizar los trombos y mejorar el pronóstico de los pacientes con ictus.

4. Bibliografía científica generada

Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Clot Analysis as a Marker of Cardioembolic Stroke Etiology. Journal Translational Stroke Research. 2021. DOI: 10.1007/s12975-021-00946-w. PMID: 34586594.

Congresos nacionales e internacionales

"Combination of thrombus markers and biomarkers to detect the cause of the stroke; results from the itacat multicentric registry". European Stroke Organisation. 2022.

"High proportion of granulocytes fron intracranial thrombus predicts failure of conventional mechanical thrombectomy". European Stroke Organisation. 2022.

"Thrombus Composition Is Associated With First Pass Recanalization". International Stroke Conference 2022. American Stroke Association.

"Lymphocytes and Platelets in extracted thrombus may indicate the etiology of the thrombus, results form the Itacat Multicentric Registry". International Stroke Conference 2022. American Stroke Association.

"Cancer and large vessel occlusion: proteomic analysis of thrombi". European Stroke Organisation. 1-3 2021.

“Prediction of histological thrombus composition from CT imaging at admission”. European Stroke Organisation. 2021.

“Analisis rápido de la celularidad del trombo para detectar la causa del ictus (subestudio registro Itacat)”. LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Comunicació oral 2021. Sociedad Española de Neurología.

“Los componentes del trombo influyen en la recanalización en el primer pase (subestudio registro Itacat)”. LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Comunicació oral 2021. Sociedad Española de Neurología.

“Intracranial thrombus with low platelet percentage is associated with successful first pass recanalization”. 8th Annual European Stroke Organisation Conference – ESOC 2021. European Stroke Organisation.

“Monocyte to Lymphocyte Ratio in Clot Analysis is a Marker of Cardioembolic Stroke”. International Stroke Conference 2021. American Stroke Association.

“El análisis del trombo oclusivo por citometría de flujo permite identificar el perfil de etiología cardioembólica en ictus sometidos a trombectomía mecánica”. LXXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. 2020. Sociedad Española de Neurología.

“La menor carga plaquetar del trombo oclusivo predice la recanalización completa tras el primer pase de trombectomía”. LXXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. 2020. Sociedad Española de Neurología.

“High percentage of b lymphocytes in intracranial thrombi and number of passes are markers of unexpected reoclusion after successful thrombectomy”. ESO-WSO 2020. European Stroke Organisation – World Stroke Organization.

“High proportion of lymphocytes in intracranial thrombi is a marker of atherosclerotic stroke etiology”. ESO-WSO 2020. European Stroke Organisation – World Stroke Organization.

“High Linfocytes B Cells In Intracranial Thrombi Represent A Biomarker of Atherothrombotic Stroke”. International Stroke Conference 2020. American Stroke Association.

“Stroke etiology based on early analysis of clot cytometry obtained with first pass in mechanical thrombectomy”. 5th European Stroke Organisation 2019. European Stroke Organisation.

“Etiology of Stroke Based on Early Analysis of Clot Cytometry Obtained Through First Pass Technique for Mechanical Thrombectomy”. American Stroke Association. 2019.

“Etiología del ictus basado en el análisis de citometría de flujo de trombos intracraneales obtenidos por trombectomía mecánica urgente”. LXX Reunión Anual Sociedad Española Neurología. 2018. Sociedad Española de Neurología.