

Actualización en el Manejo Agudo del Ataque Cerebrovascular Isquémico

Artículo de Revisión

Andrés Gallardo^{1,2}, Pablo Cox^{1,3,4}

¹ Unidad de Imagenología Compleja, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile

² Unidad de TeleACV, Departamento de Salud Digital, Ministerio de Salud

³ Departamento de Radiología, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

⁴ Centro de Neurología Traslacional, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

Fecha de recepción del manuscrito: 07/Abril/2023

Fecha de aceptación del manuscrito: 30/Julio/2023

Fecha de publicación: 31/Julio/2023

DOI: 10.5281/zenodo.8403633

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—El ataque cerebrovascular es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en Chile. La trombectomía mecánica (TM) es una terapia tiempo dependiente, que ha demostrado ser eficaz en disminuir la probabilidad de dependencia funcional, en casos con ACV por oclusión de grandes vasos y volumen de tejido infartado no extenso. Con este enfoque el tratamiento sólo puede ser indicado a alrededor del 9% del total de los ACV isquémicos, por lo que valorar situaciones que no fueron incluidas en los ensayos pivotaes, ha sido el énfasis de múltiples estudios publicados recientemente. Se realizó una revisión de la literatura publicada entre enero del 2015 y mayo del 2023, priorizando ensayos clínicos y metaanálisis con datos de pacientes individuales. Se discute la evidencia sobre situaciones que hasta el día de hoy resultan controversiales como la terapia trombolítica endovenosa puente, oclusión de vasos de mediano calibre, “core” o núcleo isquémico extenso, NIHSS bajo, instalación de stent en agudo, utilización de antiagregación en las primeras 24 horas, trombolisis intra-arterial adyuvante y TM en oclusión de arteria basilar. El ampliar la indicación de TM bajo nuevos criterios de selección, prescindir de neuroimágenes avanzadas y el utilizar terapias fibrinolíticas o antiagregantes adyuvantes en casos seleccionados, como también utilizar el acceso radial, parece ser el nuevo cambio de paradigma que va a permitir ampliar el número de pacientes susceptibles de terapia de reperfusión, sin aumentar significativamente las complicaciones asociadas a la intervención. **ICTUS 2023;4(2):e31072304007**

Palabras clave—Ataque Cerebrovascular, Trombectomía Mecánica, ASPECTS

Abstract—Update on the Management of Acute Ischemic Stroke

Stroke is the second cause of morbidity and mortality in Chile. Mechanical thrombectomy (MT) is a time-dependent therapy that is effective in reducing the probability of functional dependence in cases with arterial ischemic stroke due to large vessel occlusion and non-extensive infarcted tissue volume. With this approach, treatment can only be indicated for around 9% of total acute ischemic stroke (AIS) cases, so assessing additional situations that were not included in the pivotal trials has been the emphasis of multiple recently published studies. We, therefore conducted a systematic review of the literature published between January 2015 and May 2023, prioritizing clinical trials and meta-analyses of individual patients. Evidence on situations that to this day are controversial, such as intravenous thrombolytic bridging therapy, occlusion of medium caliber vessels, extensive ischemic core, low NIHSS, acute stent placement, and use of antiplatelet agents in the first 24 hours, intra-arterial adjuvant thrombolysis, TM in basilar artery occlusion and the radial approach in complex aortic arches. Expanding the indication for MT under new selection criteria, dispensing the use of advanced neuroimaging, and using adjuvant fibrinolytic or antiaggregant therapies in selected cases, seems to be the path to a paradigm shift that allows expanding the number of patients eligible for reperfusion therapy, without significantly increasing the complications associated with the intervention. **ICTUS 2023;4(2):e31072304007**

Keywords—Stroke, Mechanical Thrombectomy, ASPECTS

INTRODUCCIÓN

El Ataque Cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de morbimortalidad en Chile y en latinoamérica,¹ con una tasa de incidencia cruda de 229 por 100.000 habitantes.² La restauración temprana del flujo sanguíneo cerebral utilizando terapias de reperfusión es la manera más efectiva de rescatar tejido cerebral de la isquemia irreversible, sin embargo, la recanalización eficaz sólo ocurre en una estrecha ventana de tiempo.³ Las guías clínicas vigentes de ACV Isquémico,⁵¹ sugieren que en casos de déficit focal de perfil vascular de ≤ 4.5 horas desde inicio de los síntomas o signología deficitaria del despertar con FLAIR negativo, el tratamiento trombolítico con alteplase es eficaz y seguro, con un número necesario a tratar (NNT) de 14.^{4,5} La utilización de tenecteplase como fármaco fibrinolítico, dadas sus características farmacocinéticas que le permiten ser administrada en su dosis completa en bolo, se ha convertido en una alternativa válida, con eficacia no inferior al rt-PA⁶ y que puede resultar muy útil en estrategias de drip and ship o unidades móviles prehospitalarias.⁷

La potencial discapacidad funcional que genera el infarto cerebral, depende de muchos factores, siendo el compromiso de áreas elocuentes y el volumen del tejido infartado los elementos de peor pronóstico.⁸ Es por esto que una oclusión de un vaso de >2 mm de diámetro, como el segmento terminal de la arteria carótida interna o M1, se manifestará como un severo déficit focal. Si no se lograra una recanalización temprana, con alta probabilidad ello llevará a una secuela funcional significativa. En este escenario clínico la terapia trombolítica con rt-PA o tenecteplase logra una tasa de recanalización exitosa definida como TICI $\geq 2b$ del 10.2% y 10.5% respectivamente,⁶ por lo que llevar al paciente a TM que logra tasas de recanalización $>75\%$ es lo que ha generado un cambio en el paradigma del enfretamiento de esta patología desde la publicación de MR CLEAN trial.⁹ Posteriormente otros ensayos clínicos han contribuido a fortalecer y ampliar las indicaciones de TM,^{12,13} lo que se ha traducido en las actuales recomendaciones de expertos con nivel de evidencia IA,⁵¹ que incluyen pacientes con Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) ≥ 6 puntos y ≤ 6 horas desde el inicio de los síntomas,¹² además de pacientes con ictus del despertar o entre 6-24 horas con mismatch imagenológico o clínico-radiológico.¹³ Sin embargo, bajo estos criterios de inclusión, sólo el 9% del total de los pacientes con ACV son candidatos a TM dentro de las primeras 6 horas¹⁰ y un 9% adicional entre 6-24 horas,¹¹ por lo que flexibilizar los elementos de selección, sin incrementar significativamente los procedimientos fútiles, la tasa de hemorragia o el porcentaje de pacientes con modified Rankin Scale (mRS) 5 se ha convertido en el principal tema de debate científico en la actualidad.

Recientemente se han publicado diversos ensayos clínicos que se han enfocado en resolver las controversias en el mane-

jo del paciente con ACV y oclusión de grandes vasos (LVO por sus siglas en inglés). El rápido reclutamiento de estos estudios multicéntricos realizados en regiones de alta densidad demográfica, ha permitido obtener resultados que entregan al clínico un mayor nivel de evidencia para seleccionar pacientes potencialmente beneficiarios de TM en situaciones hasta ahora controvertidas, como ASPECTS 3-5,¹⁴⁻¹⁶ NIHSS ≤ 5 ^{17,18} u oclusión de arteria basilar.^{19,20} También se ha avanzado en determinar el valor de las distintas alternativas de estudio imagenológico en ventana extendida²¹ o la prescindencia del paso por el tomógrafo en ventana temprana.²² Además se ha intentado resolver temas procedimentales, como la no inferioridad de la TM directa sin terapia trombolítica puente.²³ la eficacia del rt-PA intraarterial²⁴ o Tirofiban adyuvante²⁵ y la seguridad de la utilización de stent carotideo²⁶ o intracraneal en agudo.²⁷

Presentamos una actualización de los estudios relacionados con el manejo agudo del ACV isquémico, destacando la implicancia clínica de sus resultados.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada entre 01 de enero de 2015 y 31 de mayo de 2023, a través de la utilización de palabras claves en MEDLINE, Embase y Cochrane. Nosotros también incluimos “abstracts” presentados en European Stroke Organisation Conference 2023.

Se extrajeron los estudios de mayor nivel de evidencia por tema, priorizando en orden jerárquico: ensayos clínicos, meta-análisis de pacientes individuales, meta-análisis de estudios de baja heterogeneidad, cohorte prospectiva y cohorte retrospectiva.

TERAPIA TROMBOLÍTICA ENDOVENOSA PUENTE

Entre el año 2020 y 2022 se publicaron 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) evaluando la no inferioridad de la TM directa versus la terapia combinada con rtPA para el tratamiento agudo del ACV y LVO.^{23,29} Un metaanálisis que utilizó la información a nivel de paciente individual proporcionada por aquellos estudios, con baja heterogeneidad en su diseño metodológico e intervención farmacológica,²⁸ demostró una diferencia absoluta entre ambos grupos de 2% en la probabilidad de obtener un excelente desenlace funcional, definido como mRS 0-1, con un intervalo de confianza que supera el límite consensuado de no inferioridad del 5%, por lo que podemos concluir finalmente que no se ha logrado demostrar la no inferioridad de la TM primaria frente a la terapia puente para este escenario clínico.^{23,29} Es probable que la discusión en el futuro se focalice en el análisis de ciertos subgrupos con mayor riesgo de transformación hemorrágica, como núcleo “core” isquémico extenso, daño microangiopático severo, conocimiento previo de abundantes microhemorragias o de aquellos casos que mediante estudio angiográfico no invasivo se determine una probable oclusión en tándem.²³

CORE ISQUÉMICO EXTENSO

Aproximadamente el 20% de los pacientes con LVO tienen un núcleo isquémico extenso, definido como un volumen con injuria isquémica irreversible ≥ 50 -70 ml,³³ y la mayoría de estos pacientes no han sido considerados como candidatos para terapia endovascular en los ensayos clínicos de la colaboración HERMES¹² y AURORA.¹³

La utilización de ASPECTS ha sido ampliamente aceptada para medir el volumen del infarto en oclusión de circulación anterior.¹² Los distintos estudios han intentado responder principalmente a 2 preguntas esenciales: La primera, es si someter a TM a pacientes con un núcleo isquémico extenso, definido como ASPECTS 3-5, resulta en un potencial beneficio para estos pacientes; adjunto a esta interrogante intentar responder qué se considera un buen desenlace funcional en este escenario clínico. La segunda es si realizar una TM en este grupo de pacientes, aumenta la probabilidad de presentar una hemorragia intracraneal (HIC) sintomática, definida como un aumento en el NIHSS de 4 puntos o más en relación temporal a la aparición de una HIC en la tomografía computada (TC) de control a las 24-48 horas.

Un ensayo clínico, multicéntrico, abierto, randomizado realizado en 45 hospitales de Japón, que incluyó pacientes con LVO, NIHSS ≥ 6 , ASPECTS 3-5 y un tiempo ≤ 6 horas desde el inicio de síntomas o sin lesiones en secuencia FLAIR, logró reclutar 203 pacientes entre noviembre del 2018 y septiembre del 2021. El outcome primario fue la probabilidad de lograr un “buen desenlace funcional”, definido como mRS 0-3 medido a 90 días. La diferencia absoluta entre el grupo de intervención endovascular y el mejor tratamiento médico (MTM) resultó ser estadísticamente significativo con un NNT de 5.5, sin asociarse un incremento en las HIC sintomática dentro de las primeras 48 horas.¹⁴

En febrero del 2023 se publicaron 2 ECAs, con criterios de inclusión similares al anterior, pero que incluyeron pacientes entre 6-24 horas desde el inicio de síntomas, sin criterios de exclusión por RM. En ambos estudios se excluyeron pacientes >80 -85 años o mRS >1 . Tanto SELECT2 trial,¹⁵ el cual reclutó 352 pacientes de Norteamérica, Oceanía y Europa, como ANGEL-ASPECTS trial,¹⁶ que enroló 456 pacientes de población asiática, fueron detenidos prematuramente tras un análisis interino, demostrando la eficacia de la TM para aumentar la probabilidad de lograr un “buen desenlace funcional” en relación al grupo control, con una diferencia en el porcentaje de pacientes con mRS 0-3 a 90 días de 19.2%¹⁵ y 13.7%¹⁶ respectivamente. El análisis de seguridad de ambos estudios no mostró un aumento significativo de HIC sintomática dentro de las primeras 48 horas en el grupo sometido a TM. Sin embargo, en SELECT2 el porcentaje de pacientes con deterioro neurológico temprano fue estadísticamente superior en el grupo de intervención y en ANGEL-ASPECT la tasa de alguna HIC dentro de las primeras 48 horas fue 2.7 veces mayor con la TM versus el MTM.³³

Un análisis estadístico combinado de los 3 ensayos clínicos (Tabla 1), nos lleva a la conclusión de que 1 de cada 2.5

pacientes con ASPECTS 3-5, en que se realiza TM sumado al MTM, logra deambulaci3n aut3noma a los 3 meses, lo cual es significativamente superior a lo que se obtiene con s3lo el MTM, donde el mismo desenlace funcional se logra en 1 de cada 4 personas. Un metaanálisis de estos estudios determin3 que hay una diferencia significativa en la probabilidad de obtener un buen desenlace funcional a 90 d3as al realizarse la intervenci3n endovascular, con un aOR de 1.76 (1.30-2.38).⁴⁶ El análisis de subgrupo mostr3 ausencia de beneficio de la TM cuando el núcleo isquémico era >150 ml,⁴⁶ lo que se correlaciona con la futilidad del tratamiento en los pacientes con ASPECTS 2 incluidos en TESLA trial (Tabla 1).⁴⁷

OCLUSI3N DE VASOS DE MEDIANO CALIBRE

Un análisis combinado, de 3 ECAs y 2 cohortes prospectivas, que evaluaron el desenlace funcional a 90 d3as de pacientes con oclusi3n de M2, comparando aquellos que fueron sometidos o no a TM, determin3 una asociaci3n entre la probabilidad de lograr independencia funcional y la realizaci3n de TM con una diferencia absoluta significativa de 6.7% en independencia funcional a 90 d3as, con un OR de 2.42. La probabilidad relativa de lograr un mRS 0-2 se incrementa a un OR de 3.47 cuando se cruza el análisis con un punto de corte de NIHSS ≥ 10 , lo que sugiere que la selecci3n de pacientes con oclusi3n de mediano calibre, definido como un diámetro vascular entre 0.75 y 2 mm, debiese realizarse conjuntamente con la valoraci3n de la severidad del déficit clínico.³²

NIHSS BAJO

Pacientes con LVO y baja severidad de la clínica deficitaria, definida como NIHSS ≤ 5 , fueron escasamente incluidos en los ensayos clínicos pivotaes,¹² por lo que la evidencia de la eficacia de la TM en este grupo se limita principalmente a estudios longitudinales.¹⁷ Dado que la mayor parte de estos pacientes presenta un buen estado de colateralidad y logra un favorable desenlace funcional con el MTM, no existe de forma global beneficio de la TM en estos casos,¹⁸ por lo que el desafío está orientado a identificar si existen predictores clínicos y/o imagenológicos que permitan identificar a aquellos pacientes en los cuales la irrigaci3n colateral que mantiene el territorio oligohémico viable pueda claudicar en las siguientes horas.

Las fluctuaciones en la sintomatología deficitaria previa al momento de la consulta en urgencia o durante la evaluaci3n en la sala de emergencia con el “Heads-up” test, parece ser el principal predictor clínico de deterioro neurológico temprano.³⁴

Las cohortes retrospectivas de mayor tamaño muestral, que agrupan pacientes con LVO y NIHSS ≤ 5 , limitan aún más el potencial rol de la TM a pacientes seleccionados con oclusi3n del segmento terminal de la arteria carótida interna o M1 proximal.¹⁷

Ensayo	RESCUE-JAPAN	SELECT-2	ANGEL-ASPECT	TESLA
Población	Japón	Estados Unidos, Canadá, Europa	China	Estados Unidos
Criterios imagenológicos	ASPECTS 3-5	ASPECTS 3-5 o ASPECTS >5 y core \geq 50 ml	ASPECTS 3-5 o ASPECTS 0-2 y core 70-100 ml	ASPECTS 2-5
NIHSS de ingreso	\geq 6	6-25	6-30	\geq 6
Edad	\geq 18	18-85	18-80	18-85
Tiempo	<6 h o 6-24 h FLAIR (-)	<24 h	<24 h	<24 h
mRS 0-3 con TM	31 %	37.9 %	47 %	30 %
mRS 0-3 Control	12.7 %	18.7 %	33.3 %	20 %

TABLA 1: COMPARACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS QUE INCLUYEN PACIENTES CON NÚCLEO “CORE” ISQUÉMICO EXTENSO.

TM EN EDAD AVANZADA

Cuando se realiza el análisis de subgrupo de pacientes con edad \geq 80 años, que presentan un ACV por LVO de circulación anterior en ventana temprana, se observa que el porcentaje de pacientes sometidos a TM que logra independencia funcional es menor que en pacientes más jóvenes en que se realiza igual terapia.^{12,50} Sin embargo, el beneficio de la TM en edad avanzada, en términos relativos cuando se compara frente al MTM es significativamente mayor (OR 3.22 vs 2-00; con p interacción= 0.026).⁵⁰

SELECCIÓN DIRECTAMENTE EN SALA DE ANGIOGRAFÍA

El tiempo puerta-punción corresponde al 38 % del tiempo total desde el inicio de los síntomas hasta la punción arterial, por lo cual reducir este a menos de 60 minutos e idealmente a menos de 30 minutos puede tener implicancia directa en que la recanalización del vaso ocluido se traduzca en perfusión de tejido aún viable.²² Estudios dirigidos a determinar que elementos clínicos permitan predecir finalmente que pacientes con \leq 6 horas desde el inicio de síntomas, serían seleccionados para TM después de la realización de TC de cerebro y estudio no invasivo de vasos intracraneales, mostró que >55 % de los pacientes con NIHSS >10 cumplía con tener un LVO y ausencia de elementos imagenológicos que contraindicaran la TM, además sólo el 3 % de ellos presentaba un ASPECTS \leq 2.³⁵ Un ensayo clínico realizado en un centro comprehensivo del ACV con derivación desde centros primarios y unidades de emergencia prehospitolaria, incluyó pacientes con NIHSS >10 confirmado por neurólogo vascular a la llegada del paciente a la urgencia, así una vez cumplido este criterio y realizada la randomización, el grupo aleatorizado a saltar el paso por TC, fue llevado directamente a sala de angiografía. En estos pacientes, se les descartó HIC mediante tomografía volumétrica digital de haz cónico (*cone beam CT*), lo que sólo se encontró en el 9 % de los casos. La determinación del sitio de oclusión se realizó con el estudio angiográfico, y mostró una prevalencia de LVO en el grupo intervención del 83.1 %. En relación a los resultados, con la transferencia directa a sala, se logró una disminución del tiempo puerta-punción en relación al grupo control de 24 mi-

nutos, lo que finalmente se asoció a una mayor probabilidad de lograr un mejor desenlace funcional en la escala ordinal de mRS, con aOR de 2.2 (IC 95 % 1.1-3.7).²²

SELECCIÓN DE PACIENTES EN VENTANA EXTENDIDA PRESCINDIENDO DE NEUROIMÁGENES AVANZADAS

Existe un creciente interés en simplificar los criterios de tamizaje para TM en ventana extendida. La escasa disponibilidad de TC perfusión en algunas zonas geográficas y el tiempo adicional que genera el post procesamiento, limitan y retrasan el porcentaje de pacientes que potencialmente pueden derivarse hacia un centro con capacidad de realizar TM. Una gran cohorte multicéntrica, que comparó la estrategia de selección con ASPECTS por TC de cerebro versus TC perfusión en paciente con ACV y LVO en ventana extendida, fue la colaboración CLEAR. En el análisis multivariado de este estudio, no hubo diferencias significativas en el desenlace funcional bajo ambas estrategias de selección (OR 0.9 IC 0.7-1.2), siendo la mediana de ASPECTS de 8 con un rango intercuartil (RIQ) de 7-9. Un hecho notable fue la disminución del tiempo puerta-punción arterial cuando los pacientes fueron seleccionados sólo con TC de cerebro (76 versus 93 minutos).²¹ Recientemente un ensayo clínico multicéntrico, MR CLEAN-LATE, logró demostrar que en pacientes con LVO, núcleo isquémico pequeño (mediana de ASPECTS de 8 con RIQ entre 7-9) y un tiempo mayor a 6 horas de evolución, la selección de pacientes potencialmente candidatos a TM, bajo el criterio de la presencia de algún grado de colateralidad en fase arterial del Angio TC, permite aumentar la probabilidad de tener un mejor desenlace funcional a 90 días (OR 1.67, IC 1.20-2.32), sin embargo el análisis de subgrupo por grados de colateralidad no mostró una asociación entre un mayor estado de colateralidad y un mejor resultado clínico.³⁹

¿ES POSIBLE AMPLIAR AÚN MÁS LA VENTANA DE TIEMPO?

Es posible que pacientes progresores ultralentos, puedan beneficiarse de TM más allá de las 24 horas desde el inicio

de síntomas. Un análisis retrospectivo de 11 registros prospectivos, con grupos comparados tras ajuste por puntaje de propensión, sugiere que en casos seleccionados de ACV con LVO, que se presenten con NIHSS ≥ 6 , ASPECTS ≥ 8 y un grado de colateralidad intermedio-alto, puede existir beneficio de realizar TM versus MTM.⁴⁸ Sin embargo, se requiere mayor nivel de evidencia para precisar la eventual indicación en esta situación clínica.

STENTING DE ARTERIA CARÓTIDA INTERNA CERVICAL EN AGUDO

El análisis combinado de los registros TITAN y ETIS, que incluyó 603 pacientes con oclusión en tándem, sugiere que el tratamiento en agudo con stent cervical se asocia a una mayor probabilidad de lograr independencia funcional a 90 días (OR 1.61, IC 95 % 1.15-2.25), sin aumento de HIC sintomática incluso después del pareamiento por puntaje de propensión. La mediana de ASPECTS en el grupo stent fue de 8 con un rango intercuartil de 6-9, por lo que se puede considerar un ASPECTS 6 como límite de seguridad para realizar esta intervención en el mismo procedimiento de la TM, decisión que además dependerá de la etiología de la oclusión/suboclusión del segmento cervical de la arteria carótida interna.²⁶

ANTIAGREGACIÓN EN AGUDO

La eficacia y seguridad del Tirofiban en agudo en pacientes con LVO previo a la realización de TM, fue evaluada por un gran ensayo clínico multicéntrico denominado RESCUE-BT. En relación a los resultados expuestos por este estudio, podemos concluir que su utilización es segura al no aumentar significativamente la tasa de HIC sintomática dentro de las primeras 48 horas. Si bien de forma global la administración subyacente de este antiagregante no demostró una disminución significativa en la proporción de pacientes con discapacidad moderada o severa a 90 días, el análisis de subgrupo sugiere la posibilidad de que el uso de inhibidor de GPIIb/IIIa en agudo pueda asociarse a un mejor desenlace funcional en pacientes con oclusión/suboclusión ateromatosa de grandes vasos.²⁵ Esta hipótesis a comprobar, es concordante con los resultados de la reciente publicación de RESCUE-BT2, donde se demuestra que los pacientes con estenosis ateromatosa no oclusiva de vasos distales u oclusión de vasos perforantes de etiología aterotrombótica, que presentan deterioro neurológico temprano, se benefician del uso agudo de Tirofiban, aumentando la probabilidad de lograr un excelente desenlace funcional.³⁶

ANTIAGREGACIÓN Y EL USO DE STENT INTRACRANEAL

Hasta el momento, los resultados de seguridad respaldan el uso de antiagregación en las primeras 24 horas en casos adecuadamente seleccionados, como aquellos en los que se decide la angioplastia con stent intracraneal en agudo, dada la imposibilidad de lograr recanalización del vaso ocluido tras múltiples pases, sospecha de disección y/o reoclusión temprana durante el procedimiento angiográfico.²⁷ Sin embargo, mayor evidencia es necesaria para determinar la eficacia de

esta intervención endovascular y la seguridad de la antiagregación adyuvante, interrogantes que se esperan responder en los ensayos ACUTE (ClinicalTrials.gov:NCT03955835) y ReSET (ClinicalTrials.gov:NCT03993340).

TROMBOLISIS INTRAARTERIAL ADYUVANTE

Si bien la trombolisis intraarterial, como intervención endovascular única, en pacientes con ACV Isquémico y LVO, resultó ser una intervención futil,³⁷ un ensayo clínico fase 2b, sugiere que el uso adyuvante de rt-PA intraarterial, a través de un cateter localizado distal a la emergencia de las arterias lenticuloestriadas, en pacientes con un buen grado de reperfusión post TM, podría asociarse a una mayor probabilidad de lograr un excelente desenlace neurológico.²⁴ La interpretación subyacente a estos resultados, es que aún cuando se logre un TICI 2b⁵⁰ o más posterior a la TM, en muchos casos puede existir oclusión de pequeñas ramas distales, incluso imperceptibles al control angiográfico, por lo que la administración del fibrinolítico intraarterial podría tener un rol en la reperfusión de la microcirculación.³⁸

TROMBECTOMÍA MECÁNICA EN OCLUSIÓN DE ARTERIA BASILAR

Después de la publicación de los resultados de los ensayos BEST y BASICS, que no mostraron una diferencia significativa en la distribución ordinal de mRS a 90 días entre el grupo sometido de TM más MTM y el grupo que recibió MTM, existió la sensación de incertidumbre en la comunidad científica en relación a la eficacia de la TM en oclusión de arteria basilar.^{30,31} Sin embargo, el alto riesgo de sesgo de los resultados de estos estudios, producto del 22% de entrecruzamiento en BEST-trial y el lento reclutamiento de BASICS, llevó a diseñar nuevos ensayos clínicos con correcciones metodológicas.

Un rápido reclutamiento, NIHSS ≥ 10 y pc-ASPECTS ≥ 6 con énfasis en ausencia de lesión extensa de localización ponto-mesencefálica, fueron los elementos distintivos de los nuevos ensayos clínicos que resultaron positivos.^{19,20} Bajo estos criterios de selección, la TM en oclusión de arteria basilar dentro de las primeras 12-24 horas, se asoció a una mayor probabilidad de obtener un “buen desenlace funcional” definido como mRS 0-3, con una reducción de riesgo absoluto del 23%, lo que se traduce en un NNT de 4.5 (Tabla 2).

ABORDAJE ENDOVASCULAR EN SITUACIONES COMPLEJAS

La recanalización en primer pase en un tiempo bajo es particularmente complejo en ciertos escenarios, como la presencia de un trombo con configuración en Y en la bifurcación de un vaso intracraneal, un accidente de placa con trombo “in situ” y/o un arco aórtico cuya anatomía implica un difícil acceso a troncos supraaórticos como arco bovino y arcos aórticos tipo II/III. Se están estableciendo estrategias como la utilización de doble stent retriever,⁴⁴ instalación de stent autoexpandible en agudo²⁷ y la utilización del abordaje radial⁴³ para mejorar las posibilidades de reperfusión en las situaciones clínicas ya mencionadas.

Ensayo	BEST	BASICS	BAOCHE	ATTENTION
Periodo de inclusión	2015-2017	2011-2019	2016-2022	2021-2022
Criterios imagenológicos de inclusión			PC-ASPECTS ≥ 6	PC-ASPECTS ≥ 6 en ≤ 80 años PC-ASPECTS ≥ 8 en ≥ 80 años
Criterios imagenológicos de exclusión	HIC Efecto de masa hidrocefalia aguda	HIC Efecto de masa hidrocefalia aguda	Índice ponto- mesencefálico ≤ 2	Compromiso talámico bilateral o infarto extenso de tronco encefálico
NIHSS de ingreso		NIHSS ≥ 10	NIHSS ≥ 10 (modificado en sept 2018) ≥ 6	NIHSS ≥ 10
Tiempo	≤ 8 h	≤ 6 h	6-24 h	<12 h
mRS 0-3 con TM	42 %	44 %	46.4 %	46 %
mRS 0-3 Control	32 %	38 %	24.3 %	22.8 %

TABLA 2: COMPARACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS QUE INCLUYEN PACIENTES CON OCLUSIÓN DE ARTERIA BASILAR.

CONCLUSIONES

Tras múltiples estudios de no inferioridad en ACV por LVO queda establecido que la terapia trombolítica endovenosa sigue siendo el tratamiento inicial de elección dentro de las primeras 4.5 horas desde el inicio de los síntomas, el cual no debe retrasar la realización de la TM.²³

En base a la más reciente evidencia también podemos concluir que pacientes que presentan un ACV Isquémico de circulación anterior con NIHSS >10 en ventana temprana podrían pasar directamente al angiógrafo, saltándose el paso por TC, con un ahorro significativo del tiempo intrahospitalario que se correlaciona con un mejor desenlace funcional a 90 días.²² Quienes presentan un ACV Isquémico por LVO entre 6-24 horas de evolución, incluso con un núcleo isquémico extenso definido como ASPECTS 3-5, podrían beneficiarse del tratamiento endovascular, al disminuir la probabilidad de discapacidad severa, sin que ocurra una modificación en la tasa de mortalidad.⁴⁶ Estos resultados probablemente modifiquen las recomendaciones de expertos en las futuras guías clínicas.

En ACV de circulación posterior con NIHSS ≥ 10 por oclusión de arteria basilar dentro de las primeras 24 horas, la TM ha demostrado ser una intervención eficaz para lograr “un buen desenlace funcional”, siendo el extenso compromiso pontomesencefálico el principal criterio de exclusión a considerar en estos casos.^{19,20} Tanto en este grupo de pacientes como en pacientes de edad avanzada, es fundamental asegurar la disponibilidad de fisioterapia intensiva para lograr replicar en nuestra realidad los resultados de los estudios clínicos.⁵⁰

Si bien todo indica que debemos simplificar al máximo el método de tamizaje hasta considerar como principal herramienta de selección la medición del core isquémico con TC

sin contraste, la identificación de progresores lentos aún tiene un rol significativo en algunos casos, ya sea tanto en la selección de pacientes en ventana ultra-extendida,⁴⁸ como en pacientes que se benefician incluso de un traslado prolongado hasta un centro con capacidad de resolución endovascular.⁴⁹

Finalmente, si se logra que toda esta nueva evidencia sea transferida a los flujos de manejo de la patología cerebrovascular e implementada para tal efecto, el porcentaje de pacientes con indicación de TM se incrementará significativamente. La cobertura actual de TM en Chile como gran parte de Latinoamérica dista ampliamente de la situación de regiones más organizadas,⁴⁰ por lo que este cambio en el paradigma de selección implica un desafío adicional en la implementación de una red coordinada de atención para los pacientes con ACV, pues significa pasar de una tasa de TM de 1-1.5/100.000 personas/año a una tasa de 20-44/100.000 personas/año.^{40,45}

Aun cuando el avance ha sido significativo, y a pesar de que actualmente se logra cerca del 90% de recanalización exitosa con TM, sólo alrededor del 50% de los pacientes logra un buen desenlace funcional a los 3 meses. Lograr acercarse al 100% de TICI $\geq 2b$, idealmente con el primer pase o con recanalización súbita, parece ser el próximo gran desafío.⁴¹

Adicionalmente, con la finalidad de disminuir la incidencia de complicaciones procedimentales, el acceso radial ha sido incorporado de forma creciente en el neurointervencionismo,⁴² pudiendo ser considerada de elección en pacientes con arco bovino, arcos aórticos tipo II/III o en ictus de circulación posterior.⁴³

FINANCIAMIENTO

No se obtuvo ningún financiamiento externo para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el desarrollo o publicación de este manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1859-1922
- [2] Lavados, P. M., Hoffmeister, L., Moraga, A. M., Olavarria V.V. Hoppe, A., Sacks, C. et al; Incidence, risk factors, prognosis, and health-related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): a prospective population-based study . *Lancet Glob Health*. 2021 9(3), e340–e351.
- [3] Jung S, Wiest R, Gralla J, McKinley R, Mattle H, Liebeskind D. Relevance of the cerebral collateral circulation in ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14538.
- [4] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
- [5] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
- [6] Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, et al; AcT Trial Investigators. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 Jul 16;400(10347):161-169.
- [7] Bivard, A., Zhao, H., Churilov, L., Campbell, B. C. V., Cote, S., et al. TASTE-A collaborators (2022). Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology*, 21(6), 520–527.
- [8] Mokin M, Pendurthi A, Ljubimov V, Burgin WS, Siddiqui AH, Levy EI, et al; ASPECTS, Large Vessel Occlusion, and Time of Symptom Onset: Estimation of Eligibility for Endovascular Therapy. *Neurosurgery*. 2018 Jul 1;83(1):122-127.
- [9] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20.
- [10] Cohen DL, Kearney R, Griffiths M, Nadesalingam V, Bathula R. Around 9% of patients with ischaemic stroke are suitable for thrombectomy. *BMJ*. 2015 Aug 28;351:h4607.
- [11] Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Jovin TG, et al; Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke*. 2018 Apr;49(4):1015-1017
- [12] Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., Mitchell, P. J., Demchuk, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731.
- [13] Jovin, T. G., Nogueira, R. G., Lansberg, M. G., Martins, S. O., Ribo, M., Albers, G. W, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022;399(10321):249-258.
- [14] Yoshimura, S., Sakai, N., Yamagami, H., Uchida, K., Bepu, M., Toyoda, K, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303-1313.
- [15] Sarraj, A., Hassan, A. E., Abraham, M. G., Ortega-Gutierrez, S., Kasner, S. E., Hussain, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes [published online ahead of print, 2023 Feb 10]. *N Engl J Med*. 2023;10.1056/NEJMoa2214403.
- [16] Huo, X., Ma, G., Tong, X., Zhang, X., Pan, Y., Nguyen, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct [published online ahead of print, 2023 Feb 10]. *N Engl J Med*. 2023;10.1056/NEJMoa2213379.
- [17] Volny, O., Zerna, C., Tomek, A., Bar, M., Rocek, M., Padr, R, et al. Thrombectomy vs medical management in low NIHSS acute anterior circulation stroke. *Neurology*. 2020;95(24):e3364-e3372.
- [18] Safouris, A., Palaiodimou, L., Nardai, S., Kargiotis, O., Alexandrov, A. V., Tsiygoulis, G. Medical Management Versus Endovascular Treatment for Large-Vessel Occlusion Anterior Circulation Stroke With Low NIHSS. *Stroke*. 2023. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.043937>
- [19] Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, Sun J, Han H, Yuan G, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *NEJM*. 2022; 387:1361–1372.
- [20] Jovin TG, Li C, Wu L, Wu C, Chen J, Jiang C, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *NEJM*. 2022; 387:1373–1384.
- [21] Nguyen, T. N., Abdalkader, M., Nagel, S., Qureshi, M. M., Ribo, M., Nogueira, R. G., et al. Noncontrast Computed Tomography vs Computed Tomography Perfusion or Magnetic Resonance Imaging Selection in Late Presentation of Stroke With Large-Vessel Occlusion [published correction appears in *JAMA Neurol*. 2022 Jan 1;79(1):93]. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):22-31.
- [22] Requena, M., Olivé-Gadea, M., Muchada, M., Hernández, Tomasello, A., Ribo, M., et al. Direct to Angiography Suite Without Stopping for Computed Tomography Imaging for Patients With Acute Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1099-1107
- [23] Fischer U, Roos YBWEM. Direct mechanical thrombectomy versus bridging therapy for acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2022; 17(issue 3_suppl: 14th World Stroke Congress, Singapore, 26–29 October 2022):51

- [24] Renu A, Millan M, San Roman L, Blasco J, Marti-Fabregas J, Terceno M, et al; CHOICE Investigators. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke. *JAMA*. 2022; 327:826–835.
- [25] Qiu Z, Li F, Sang H, Luo W, Liu S, Liu W, et al; RESCUE BT Trial Investigators. Effect of intravenous tirofiban vs placebo before endovascular thrombectomy on functional outcomes in large vessel occlusion stroke. *JAMA*. 2022; 328:543–553.
- [26] Anadani, M., Marnat, G., Consoli, A., Papanagiotou, P., Nogueira, R. G., A., Ribo, M, et al. Endovascular Therapy of Anterior Circulation Tandem Occlusions: Pooled Analysis From the TITAN and ETIS Registries. *Stroke*. 2021;52(10):3097-3105.
- [27] Stracke, C. P., Fiehler, J., Meyer, L., Thomalla, G., Krause, L. U., Lowens, S., et al. Emergency Intracranial Stenting in Acute Stroke: Predictors for Poor Outcome and for Complications. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e012795.
- [28] Anderson, C. S., Robinson, T., Lindley, R. I., Arima, H., Lavados, P. M., Lee, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1465-1466]. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2313-2323.
- [29] Lin CH, Saver JL, Ovbiagele B, Huang WY, Lee M. Endovascular thrombectomy without versus with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: a non-inferiority meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurointerv Surg*. 2022;14(3):227-232.
- [30] Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al; BEST Trial Investigators. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebralbasilar artery occlusion (BEST). *Lancet Neurol*. 2020; 19:115–122.
- [31] Langezaal LCM, van der Hoeven E, Mont'Alverne FJA, de Carvalho JFF, Lima FO, Dippel DWJ, et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion. *NEJM*. 2021; 384:1910–1920.
- [32] Sarraj, A., Parsons, M., Bivard, A., Hassan, A. E., Abraham, M. G., Wu, et al. Endovascular Thrombectomy Versus Medical Management in Isolated M2 Occlusions: Pooled Patient-Level Analysis from the EXTEND-IA Trials, INSPIRE, and SELECT Studies. *Ann Neurol*. 2022;91(5):629-639.
- [33] Fayad P. Improved Prospects for Thrombectomy in Large Ischemic Stroke [published online ahead of print, 2023 Feb 10]. *N Engl J Med*. 2023;10.1056/NEJMe2300193.
- [34] Saleem, Y., Nogueira, R. G., Rodrigues, G. M., Kim, S., Sharashidze, V., Haussen, D., et al. Acute Neurological Deterioration in Large Vessel Occlusions and Mild Symptoms Managed Medically. *Stroke*. 2020;51(5):1428-1434.
- [35] Mendez, B., Requena, M., Aires, A., Martins, N., Rubiera, M., Tomasello, A., et al. Direct Transfer to Angio-Suite to Reduce Workflow Times and Increase Favorable Clinical Outcome. *Stroke*. 2018;49(11):2723-2727.
- [36] Zi, W., Song, J., Qiu, Z., Kong, W., Saver, J. L., Nogueira, R. G., et al. RESCUE BT 2, Tirofiban for Stroke without Large or Medium-Sized Vessel Occlusion. *N Engl J Med* 2023; 388:2025-2036
- [37] Nguyen TN, Babikian VL, Romero R, Pikula A, Kase CS, Jovin TG, et al. Intra-arterial treatment methods in acute stroke therapy. *Front Neurol*. 2011;2:9.
- [38] Khatri P. Intra-arterial Thrombolysis to Target Occlusions in Distal Arteries and the Microcirculation. *JAMA*. 2022;327(9):821-823.
- [39] Susanne G H Olthuis, MD F Anne V Pirson, PhD Florentina M E Pinckaers, MD Wouter H Hinsenveld, MD Daan Nieboer, MSc Angelique Ceulemans, MSc, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6–24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multi-centre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Apr 22;401(10385):1371-1380.
- [40] Cox P., Tomasello A., Bravo E., Trombectomía Ya. *Cuadernos Médicos Sociales* 2023. 63(1):0716-1336.
- [41] Zaidat OO, Fifi JT, Nanda A, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke with the penumbra system in routine practice: COMPLETE registry results. *Stroke* 2022;53(3): 769-778.
- [42] Cox P, Riveros R, Torres F, Venegas A, Carvajal Y. Transradial access for pediatric teenage neurointervention: A single-center case series. *Interv Neuroradiol*. 2022 Aug;28(4):381-385.
- [43] Kobeissi H, Ghozy S, Liu M, Adusumilli G, Bilgin C, Kadirvel R, Kallmes DF, Brinjikji W. Mechanical Thrombectomy via Transradial Approach for Posterior Circulation Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Jul 5;14(7):e26589.
- [44] Jiang C, Li Y, Hao F, Yang J, Wang B, Fan Y. Y-configuration double-stent-retriever thrombectomy for refractory thrombus in middle cerebral artery bifurcation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 19;100(11):e24993.
- [45] Rai AT, Link PS, Domico JR. Updated estimates of large and medium vessel strokes, mechanical thrombectomy trends, and future projections indicate a relative flattening of the growth curve but highlight opportunities for expanding endovascular stroke care. *J Neurointerv Surg*. 2022 Dec 23;jnis-2022-019777.
- [46] Sarraj A. Mechanical thrombectomy for large brain infarctions. Presented at: ESOC 2023. May 26, 2023. Munich Germany.
- [47] Yoo AJ, Zaidat OO. Tesla trial Primary results. Presented at: ESOC 2023. May 26, 2023. Munich Germany.
- [48] Mohamed G, Nogueira R, Essibayi M, Aboul-Nour H, Mohammad M, Haussen D. Tissue Clock Beyond Time Clock: Endovascular Thrombectomy for Patients With Large Vessel Occlusion Stroke Beyond 24 Hours *J Stroke*. 2023;25(2):282-290.
- [49] Gallardo A., Lavados PM., Cox P., de la Barra C., Cavada G., Olavarria VV. Correlation between dual-phase CTA-SI ASPECTS and automated CT perfusion imaging in patients with acute ischemic stroke beyond the 6-hour window. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2023; DOI:10.24875/RMN.23000031
- [50] Groot AE, Treurniet KM, Jansen IGH, Lingsma HF, Hinsenveld W, Coutinho JM; MR CLEAN Registry Investigators. Endovascular treatment in older adults with acute ischemic stroke in the MR CLEAN Registry. *Neurology*. 2020 Jul 14;95(2):e131-e139.

[51] Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Biller, J. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the

Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12), e344–e418.