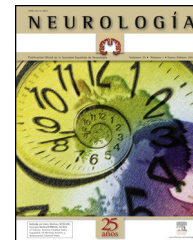




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



EDITORIAL

Tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo: en busca de la evidencia

Endovascular treatment for acute ischemic stroke: In search of evidence

J.A. Matias-Guiu* y L. López-Ibor

Servicio de Neurología y Neurorradiología Intervencionista, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Accesible en línea el 4 de mayo de 2013

Introducción

El ictus isquémico supone una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro medio. En los últimos años se ha producido un avance importante en su tratamiento, con la creación de unidades de ictus y la aplicación de la fibrinólisis intravenosa con alteplasa¹. Sin embargo, a pesar de que estas medidas han supuesto una mejoría pronóstica importante, la morbimortalidad por ictus isquémico sigue siendo elevada. Debido a la evidencia actual acerca de que la consecución de la recanalización y la reperusión del territorio vascular afectado se relaciona con una mejoría pronóstica², la investigación actual en el tratamiento del ictus agudo se ha dirigido especialmente a 2 situaciones: en primer lugar, aumentar el número de pacientes candidatos a tratamientos de revascularización; en segundo lugar, lograr una mayor tasa de recanalización. El tratamiento endovascular, en este sentido, es una herramienta prometedora³, y se ha postulado que podría suponer un beneficio significativo, al asociarse a una tasa de recanalización superior a la conseguida con el tratamiento fibrinolítico. Sin embargo, gran parte de los resultados actuales proceden de estudios observacionales y es necesario un nivel de evidencia mayor que confirme las hipótesis planteadas. En este sentido, se han publicado recientemente 3 ensayos clínicos que abordan estas cuestiones: los estudios International Management of

Stroke III (IMS-III), Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) y Local versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS Expansion).

International Management of Stroke III⁴

Debido a que la frecuencia de recanalización de la fibrinólisis intravenosa es en ciertas situaciones inferior a lo deseable, pero el tiempo que transcurre hasta que se inicia el tratamiento es mayor en la terapia endovascular, se ha propuesto que un tratamiento combinado (*bridging therapy*) podría ser más beneficioso, al unir las 2 ventajas de cada tratamiento: precocidad de tratamiento de la fibrinólisis intravenosa y mayor recanalización del tratamiento intraarterial. Para evaluar esta hipótesis el ensayo IMS-III aleatorizó a pacientes con NIHSS superior a 10 que recibían fibrinólisis por vía intravenosa durante las 3 primeras horas a tratamiento endovascular o fibrinólisis por vía intravenosa aislada, con una ratio 2:1. El estudio se detuvo por futilidad, tras haberse incluido a 656 pacientes a lo largo de 6 años. El grupo de pacientes de tratamiento endovascular recibió una dosis inferior a la estándar (0,6 mg/kg) durante la mayor parte de tiempo que duró el reclutamiento, tras lo cual se realizó una angiografía. Si existía oclusión, se aplicó tratamiento endovascular, principalmente con Merci, tPA intraarterial, Penumbra y EKOS, a elección del intervencionista. Se realizó una angio-TC antes del tratamiento en 306 pacientes, utilizándose en este caso la presencia de oclusión para la inclusión en el estudio, aunque no era

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordimatiassguiu@hotmail.com (J.A. Matias-Guiu).

obligatorio y no formaba parte del protocolo del estudio. También se excluyó a pacientes con ASPECTS menor o igual a 4, de forma que el 42% tenía un ASPECTS entre 5 y 7, y un 58%, entre 8 y 10. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos del ensayo clínico en cuanto a mortalidad y el porcentaje de independencia funcional (escala de Rankin modificada menor o igual a 2). Tampoco las diferencias fueron significativas analizando por subgrupos de mayor o menor gravedad (NIHSS 8-19 o NIHSS > 19).

Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy⁵

Este estudio evaluó la hipótesis de que las pruebas de neuroimagen pueden identificar a los pacientes beneficiarios de tratamiento endovascular en las primeras 8 h del ictus, siendo este útil en pacientes con mismatch favorable, y no útil en aquellos sin área de penumbra. Se incluyó a lo largo de 8 años a 118 pacientes con ictus isquémico de circulación anterior, con una puntuación de la escala NIHSS entre 6-29. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento endovascular (con los dispositivos Merci o Penumbra) o tratamiento estándar, y se estratificó en función de si el patrón de penumbra era favorable o no. Un patrón favorable fue definido como aquel en que el infarto era menor de 90 mL o abarcaba menos del 70% del territorio vascular, y se halló en el 58% de los casos. La selección se realizó inicialmente con RM difusión-perfusión y angio-RM, aunque desde 2009 se añadió al protocolo la selección mediante TC de perfusión y angio-TC. Se incluyó también a pacientes que habían recibido previamente rtPA por vía intravenosa. La recanalización (TICI 2a-3) en el grupo tratado fue del 67%, alcanzándose una recanalización óptima (TICI 2b3) en el 27%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento endovascular o no, independientemente de que el patrón de penumbra fuera o no favorable.

Local versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS Expansion)⁶

En este estudio se aleatorizó a 362 pacientes a lo largo de 4 años a 2 grupos de tratamiento, tratamiento endovascular o tratamiento fibrinolítico por vía intravenosa, durante las primeras 4,5 y 6 h, respectivamente. El tratamiento endovascular se realizó principalmente con rtPA intraarterial, aunque el intervencionista tenía la posibilidad de utilizar dispositivos mecánicos, como así sucedió en 56 pacientes. En el protocolo del ensayo también se incluye el principio de incerteza, por el cual se incluía en el ensayo a aquellos pacientes en que el investigador desconocía cuál era la mejor opción. La realización de angio-TC, angio-RM o Doppler para detectar oclusión no era necesaria para incluir a los pacientes, aunque podían realizarse. Tampoco existía una mínima puntuación de NIHSS entre los criterios de inclusión, por lo que la mediana de NIHSS (13) fue inferior a los 2 estudios previos (16-17). Un 30,4% de los pacientes en el grupo endovascular alcanzaron una escala de Rankin

modificada de 0-1 a los 3 meses, comparado con un 34,8% en el grupo de fibrinólisis por vía intravenosa ($p=0,37$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (14,4% vs. 9,9%; $p=0,22$). Aunque el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización fue similar, el tiempo hasta el inicio del tratamiento fue mayor en el grupo de tratamiento endovascular (3 h 45 min vs. 2 h 45 min; $p<0,001$).

Discusión

La principal conclusión de los 3 ensayos clínicos es que ninguno de ellos ha demostrado que el tratamiento endovascular sea superior a la fibrinólisis por vía intravenosa o al tratamiento estándar en los 3 escenarios planteados: bridging therapy, selección mediante RM difusión-perfusión o TC de perfusión tras 4,5 h desde el inicio clínico, y comparación directa. Ello supone que la fibrinólisis por vía intravenosa con rt-PA debe continuar siendo el tratamiento de primera línea en los pacientes con ictus isquémico en las primeras 4,5 h. Sin embargo, existen otras conclusiones relevantes de estos estudios.

En el estudio IMS-III y en el estudio SYNTHESIS Expansion no se incluyó la detección de oclusión mediante angio-TC o angio-RM para la inclusión en el estudio. Esto supuso que de los 434 pacientes incluidos dentro del grupo de endovascular en el estudio IMS-III, en 80 de ellos (18,5%) no se aplicó el tratamiento endovascular por no existir trombo visible en la angiografía, a pesar de que se realizó una angio-TC en casi la mitad de la muestra. Esto indica la conveniencia de realizar una prueba de imagen que confirme la oclusión de gran vaso antes de plantear el tratamiento endovascular, dado que el beneficio mayor de este tipo de tratamiento es en los casos con oclusión de gran vaso, cuya recanalización con rtPA por vía intravenosa es menor⁷.

Por otra parte, la heterogeneidad del tipo de tratamiento endovascular es alta dentro de los diferentes estudios y entre ellos. Esto a priori podría suponer una ventaja, al disponer el intervencionista del tipo de tratamiento o el dispositivo que considere oportuno para cada paciente, pero dificulta la extrapolación de resultados. El uso de rtPA intraarterial es alto tanto en el estudio IMS-III como en el estudio SYNTHESIS Expansion. Doscientos sesenta y seis pacientes recibieron rtPA intraarterial como tratamiento, y 68 otros tratamientos en el primer estudio; 109 pacientes en el segundo estudio, añadiéndose un dispositivo mecánico en 56. Esto es especialmente importante teniendo en cuenta que el porcentaje de recanalización con los dispositivos mecánicos parece superior a la fibrinólisis farmacológica intraarterial⁸. El escaso uso de stents extraíbles (*stentriever*s) en los ensayos clínicos (4 casos en IMS-III, 23 en SYNTHESIS Expansion), además, plantea la posibilidad de si los resultados habrían sido distintos de haberse usado estos de forma generalizada. La tasa de recanalización alcanzada en los ensayos clínicos citados fue inferior a la lograda en otros estudios con stents extraíbles o, incluso, con algunos de los mismos dispositivos utilizados⁹⁻¹¹. En el estudio MR RESCUE la recanalización fue evaluada también a los 7 días, encontrándose que, independientemente del patrón favorable o desfavorable de penumbra, se asociaba a mejor pronóstico.

Estos estudios también ponen de relieve algunas de las limitaciones del tratamiento endovascular. Así, el tiempo medio hasta el inicio del tratamiento endovascular fue de 2 h y 4 min en el estudio MR RESCUE y 1 h superior al tratamiento por vía intravenosa en el estudio SYNTHESIS. Este retraso, junto con la creciente evidencia de que el tratamiento fibrinolítico por vía intravenosa antes del tratamiento endovascular es seguro, probablemente apoye el tratamiento combinado (*bridging therapy*) sobre la comparación directa entre ambos tratamientos.

Una de las dificultades que comentan los autores hace referencia al reclutamiento. El hecho de que el tratamiento endovascular se use de forma cada vez más extendida hace que muchos pacientes sean tratados mediante esta técnica sin incluirse en los ensayos clínicos. De hecho, el estudio SYNTHESIS Expansion incluye el principio de incerteza en su protocolo para inclusión de los pacientes, lo que puede suponer un sesgo de selección. Tal vez este sea uno de los motivos por el que los pacientes con ictus vertebrobasilar sean infrecuentes en estos estudios (6 pacientes en IMS-III, 29 en SYNTHESIS Expansion).

Otro aspecto importante es en qué pacientes está indicado el tratamiento. La fibrinólisis por vía intravenosa ha demostrado su utilidad en el ictus isquémico agudo, independientemente de la heterogeneidad de los pacientes, en cuanto a presencia o ausencia de oclusión arterial, etiología, etc. Sin embargo, el éxito del tratamiento endovascular, probablemente más ligado a la consecución de la recanalización y a factores relacionados con la técnica, hace que la selección de pacientes deba ser más estricta y que factores como la localización de la oclusión (T-carotídea, lesiones en tándem, circulación anterior o posterior, etc.) o la etiología puedan ser más relevantes para el éxito del tratamiento¹². De lo contrario, el número de pacientes necesario a tratar para demostrar un beneficio probablemente sería alto.

Conclusiones

La fibrinólisis por vía intravenosa sigue siendo el tratamiento de elección en el ictus isquémico. La detección de oclusión arterial mediante angio-TC o angio-RM parece necesaria para la selección de los pacientes candidatos a tratamiento endovascular. La terapia combinada (*bridging*) puede evitar el retraso en la aplicación del tratamiento revascularizador. No obstante, son necesarios nuevos ensayos clínicos que demuestren el papel que debe desempeñar el tratamiento endovascular en el ictus agudo, seleccionando aquellos grupos de pacientes en que dicho tratamiento puede ser beneficioso. En el momento actual, el debate se centra en

qué decisión adoptar ante el paciente individual, teniendo en cuenta los resultados globales de estos ensayos clínicos realizados. Hasta que nuevos ensayos clínicos delimiten mejor los pacientes en que el tratamiento endovascular pueda aportar un beneficio, parece recomendable su uso en pacientes seleccionados, aun en ausencia de evidencia en ensayos clínicos aleatorizados.

Bibliografía

1. Serna-Candel C, Matías-Guiú J. From the evidence to the organisation of stroke care. *Neurologia*. 2011;26:507–9.
2. Rha JH, Saber JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967–73.
3. Serna-Candel C, López-Ibor L, Matías-Guiú J. Endovascular treatment for acute stroke: An open field to begin. *Neurologia*. 2010;25:273–8.
4. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Eng J Med*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214300>.
5. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JP, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1212793>.
6. Ciccone A, Valassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213701>.
7. Lee KY, Han SW, Kim SH, Nam HS, Ahn SW, Kim DJ, et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2007;38:192–3.
8. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, Part 1: Drugs, devices and data. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:649–61.
9. Saber JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–9.
10. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231–40.
11. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessels occlusion disease. *Stroke*. 2009;40:2761–8.
12. Matías-Guiú JA, Serna-Candel C, Matías-Guiú J. Stroke etiology determines effectiveness of retrievable stents. *J Neurointervent Surg*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1136/neurolinturg-2012-010395>.