

MANEJO DEL ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

ACUTE ISCHEMIC STROKE THERAPY

DR. FERNANDO ARAYA D. (1)

1. SERVICIO DE NEUROLOGÍA, HOSPITAL DEL SALVADOR. fernadiaz@mi.cl

RESUMEN

El infarto cerebral es una patología con gran impacto en la salud pública de nuestro país. Al ocluirse el flujo sanguíneo de una arteria cerebral se produce una cascada de eventos moleculares que llevan al daño neuronal. En esta condición, queda un tejido con circulación limitrofe alrededor del infarto, la llamada penumbra isquémica, que es potencialmente recuperable, sólo si se produce rápidamente la reperfusión. La recanalización precoz del vaso ocluido es la terapia más efectiva en el infarto cerebral agudo.

En la última década ha habido importantes avances en el manejo de esta patología. Estudios de gran escala han mostrado el beneficio de la trombolisis intravenosa administrada en las primeras tres horas del inicio de los síntomas, el beneficio de la trombolisis intraarterial en las primeras seis horas, el uso de antiplaquetarios en las 48 horas iniciales y la importancia del adecuado manejo de las condiciones médicas asociadas, en unidades especializadas ("stroke unit"), para mejorar el desenlace. Las estrategias actuales se orientan a expandir la ventana terapéutica por sobre las tres horas clásicas y evaluar maniobras que tengan más beneficios en los pacientes de mayor gravedad.

El propósito de este artículo es revisar, algunas de estas terapias que parecen más promisorias.

Palabras clave: Accidente vascular isquémico / terapia trombolítica, revascularización, agentes antiplaquetarios.

SUMMARY

Stroke has a major impact on the public health of our nation. When focal occlusions disrupt blood flow to the brain, a cascade of molecular events ensues that produces cell injury. Tissues with borderline cerebral blood flow comprise the ischemic penumbra, areas of stunned parenchyma surrounding

the ischemic core, which have potential for recovery, but only if reperfusion is rapidly established. Early re-canalization of an occluded artery is the most effective treatment for this condition.

Over the last decade there have been rapid advances in the management of patients with acute ischemic stroke. Large-scale trials have demonstrated beneficial effects of intravenous thrombolytic treatment delivered within 3 hours of symptom onset, intra-arterial thrombolytic therapy within 6 hour of symptom onset, antiplatelet therapy within 48 hours of symptom onset and other studies have suggested that the supportive medical measures undertaken in Stroke Units also improve patient outcomes. Novel therapeutic strategies are seeking to expand the therapeutic time window to > 3 hours and to more effectively treat patients with a severe infarction.

The purpose of this article is to review some of the current therapies for acute ischemic stroke.

Key words: Ischemic stroke / therapy, thrombolytic therapy, re-canalization, antiplatelet agents.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Cerebro Vascular (ECV), es la patología neurológica del adulto mayor de impacto en la Salud Pública, dada su alta incidencia, alta mortalidad y el alto grado de invalidez que conlleva (1). En los países anglosajones el 80 a 85% se debe a infarto cerebral debido a la obstrucción de una arteria nutricia y 10 a 15% son hemorrágicos, por ruptura de un vaso.

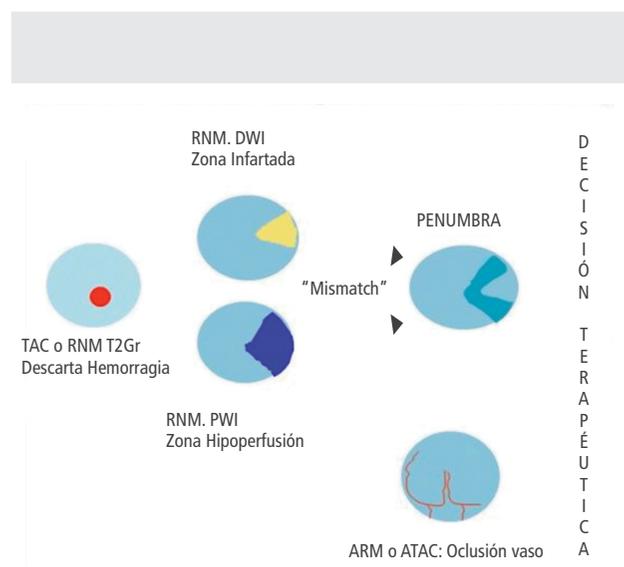
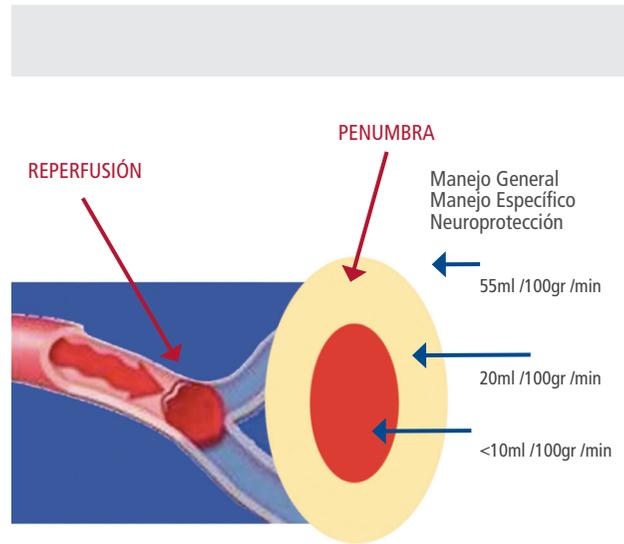
En nuestro país, se ha definido mayormente el perfil epidemiológico de esta patología gracias al estudio poblacional PISCIS realizado en Iquique entre los años 2000 a 2002. Este trabajo entregó datos que no difieren mayormente de los publicados en otras regiones (2):

Incidencia de ECV total de 130 por 100.000 habitantes año. La incidencia del primer episodio de infarto cerebral fue de 60 por 100.000 habitantes año. Un 93% de los infartos cerebrales nuevos se produce en personas mayores de 45 años; edad promedio de 66.5 años y 56% de ellos en hombres. La mortalidad al mes de un primer infarto cerebral es de 19% y a los 6 meses de 28%. Un 18% de las personas quedan con una dependencia moderada o severa a los 6 meses después de un infarto cerebral.

Las causas más importantes son: Enfermedad de grandes arterias (Extra o intracraneales, que da cuenta del 20% de total); Enfermedad cardio-embólica (FA, Trombo intraventricular, valvulopatías, etc. que da cuenta del 20 a 25%); Enfermedad de pequeñas arterias (por lipohialinosis o microateromas, que corresponde al 20 a 25%); Causas infrecuentes (dissección arterial, hipercoagulabilidad, vasculitis, jaqueca, drogas y otras que en conjunto explican el 5% del total); Criptogénicas que llegan hasta el 25 a 30% de los casos (3).

Cuando se produce la obstrucción de una arteria cerebral, se gatilla una cascada de eventos moleculares que llevan al daño y muerte neuronal. La muerte neuronal se produce fundamentalmente por 3 mecanismos: Por excitotoxicidad (aumento del glutamato que lleva a aumento y entrada de calcio a la célula), por stress oxidativo (con disminución de fosforilación oxidativa y producción de radicales libres), y por apoptosis (con activación de caspasas y otras moléculas "ejecutorias" que gatillan la muerte programada). Si la disminución del flujo sanguíneo es muy severa (menos de 10 ml/100 gr. de tejido/minuto), rápidamente se produce la muerte neuronal. Esto es lo que sucede habitualmente en la zona central o corazón de un infarto. Regiones alrededor de este centro, la llamada zona de penumbra isquémica, al tener un mejor flujo pueden mantenerse viables por mayor tiempo. La viabilidad o no de esta zona de penumbra depende de la cuantía del flujo sanguíneo que recibe y del tiempo en que se mantenga esta situación. Este tiempo constituye lo que llamamos la ventana terapéutica, que puede ir de minutos a horas, e incluso días. La reperfusión precoz (espontánea o inducida) se asocia a menor tamaño del infarto y a mejor pronóstico clínico (4). FIGURA 1.

Afortunadamente en las últimas décadas ha existido un desarrollo sorprendente de las técnicas neuro-radiológicas, que ha permitido un diagnóstico más precoz y más certero, al diferenciar la patología vascular isquémica de otras (TAC y RNM cerebral). Es posible distinguir el tejido ya infartado de la zona de penumbra isquémica potencialmente reversible (estudios de difusión y perfusión, tanto en TAC como en RNM) y es posible determinar el sitio de la obstrucción arterial y el estado del resto del árbol arterial (angiografía por TAC o RNM o angiografía convencional). Con estos avances se están definiendo protocolos de tratamientos con bases más sólidas que logren significativamente cambiar el mal pronóstico que tiene esta patología (5). En la FIGURA 2 se muestra un esquema de la utilidad de estas técnicas, pudiendo definirse áreas que conservan viabilidad y por tanto susceptibles a medidas terapéuticas.



Rol de Neuro-imágenes en la Enfermedad Cerebro-Vascular Aguda (TAC: Tomografía axial computarizada; RNM: Resonancia Nuclear Magnética; T2GR: Imágenes en T2 gradiente; DWI: imágenes de difusión; PWI: imágenes de perfusión; ARM: Angio-resonancia; ATAC: Angio-TAC).

MANEJO DE LA ECV

El enfrentamiento médico de la Enfermedad Cerebro Vascular implica un trabajo multidisciplinario que debiera empezar con la prevención primaria, es decir, con la detección y manejo de sujetos con factores de riesgos modificables, como hipertensión, diabetes, dislipidemia, cardiopatías, etc. De igual modo, una vez producido el evento clínico, en aquellos que lo sobreviven deben manejarse las complicaciones médicas que frecuentemente se observan como neumonía, trombosis venosa, escaras, etc. y la prevención secundaria y terciaria para prevenir recurrencias y lograr la mejor rehabilitación posible.

	Trombolisis	Aspirina	Unidad de Stroke
Reducción riesgo absoluto	0,159	0,031	0,05
Proporción de las ECVI agudas tratables	0,04	0,7	0,7
Número necesario a tratar	7	33	20

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
ECVI < de 3 hrs de evolución	ECV o TEC en últimos 3 meses
Tiempo inicio claramente definido	Cirugía mayor últimas 2 semanas
Déficit medible y no leve	Antec.de hemorragia intracerebral
TAC sin hemorragia	HTA> 185/110 mm de Hg
	Glicemia < 50 o > 400 mg/dl
	Uso heparina, TACO o plaquetas<100.000

Este estudio mostró: -una diferencia absoluta de 12% en el pronóstico favorable versus placebo, y una tendencia no significativa en disminución de la mortalidad (17% en grupo tPA y 21% en placebo). –Un aumento significativo del riesgo de hemorragia intracerebral o transfor-

mación hemorrágica versus placebo (6,4% vs 0,6%). En otras palabras, por cada 8 pacientes tratados 1 tuvo una recuperación completa o excelente y por cada 15 pacientes tratados uno tuvo una hemorragia intracerebral sintomática. Algunos predictores del pronóstico favorable fueron: -Tratamiento dentro de los 90 minutos de iniciado el cuadro, -TAC cerebral al inicio normal; -Déficit de severidad media, sin antecedentes de diabetes y con control previos adecuados de glicemia y presión arterial.

Habitualmente este tratamiento debe iniciarse en la sala de emergencia, administrándose tPA en dosis de 0.9 mg/kg., hasta un máximo de 90 mg., 10% de esta dosis se da en un bolo y el resto en infusión continua en 1 hora. Deben evitarse antiplaquetarios y anticoagulantes las siguientes 24 hrs.

Este tratamiento se ha implementado desde hace muchos años en nuestro país, pero fundamentalmente en el ámbito de la medicina privada (13). El gran problema de la trombolisis intravenosa es la escasa ventana terapéutica, de no más de 3 horas, que hace que no más de 10% de los pacientes con un cuadro agudo lleguen a acceder a ella.

Un análisis agrupado de 3 estudios comparando fibrinólisis con tPA y controles (n: 2775), demostró la relación entre tiempo de inicio de tratamiento y efecto del tratamiento (14). Un beneficio neto se mostró en los primeros 180 minutos, pero este beneficio se extendía hasta los 270 minutos, desde que los síntomas se iniciaban. Hemorragia intracerebral sintomática no fue significativamente asociada al tiempo de inicio del tratamiento. Este análisis mostró que mientras más precoz es el tratamiento más beneficio. También mostró que un menor beneficio se extiende hasta las 4.5 hrs. Recientemente se publicaron los resultados del estudio ECASS III, que confirma el beneficio del tPA hasta las 4.5 horas, lo que debería llevar a aumentar la población de pacientes que reciba esta terapia (15).

Otros estudios recientes han mostrado que con una adecuada selección de pacientes por neuroimágenes, permitiría aplicar la fibrinólisis intravenosa con una ventana más amplia, hasta 9 horas. En el estudio NIH DEFUSE, se trataron 72 pacientes con una ventana de 3 a 6 horas (16). Cerca del 40% de los pacientes tuvieron un marcado "mismatch" difusión-perfusión en la RNM previa (es decir, con una zona de penumbra amplia), y estos se beneficiaron sustancialmente con la terapia. Otro 50% que no mostraban este "mismatch", o sólo pequeñas regiones en riesgo, no tuvieron ni beneficio ni riesgo mayor con la trombolisis tardía. El 10% restante eran pacientes con infarto maligno de la arteria cerebral media con lesiones severas ya establecidas y que tuvieron alto riesgo de hemorragia intracerebral.

Otros dos estudios de fase 2, utilizando otro fibrinolítico, el desmoteplase, en 3 a 9 horas de ventana y sólo en pacientes que presentaban "mismatch" amplio, mostraron una tendencia favorable a los 3 meses, con bajas tasas de transformación hemorrágica (17 y 18). Sin embargo, un reciente estudio fase 3 no mostró tal beneficio (19).

Otros tipos de estudios han tratado de aumentar la eficacia de la trombolisis intravenosa con uso conjunto con ultrasonido transcraneal, lo que favorecería la lisis del trombo. Este estudio randomizado de 126 casos mostró que aquellos que recibieron ultrasonido y trombolisis simultáneamente el 49% tuvo recanalización completa o dramática mejoría en las 2 horas siguientes a la terapia, comparado con 30% de los que recibieron tPA sólo. No hubo diferencias en cuanto a hemorragias sintomáticas (20).

Trombolisis Intra-arterial

Implica la infusión local del trombolítico directamente en el trombo a través de cateterismo supra selectivos. Sus potenciales ventajas es que aumenta las tasas de recanalización, llegando a cifras de 50 a 80% versus la trombolisis intravenosa que llega de 30 a 50% (21). Además habría menos riesgo de hemorragia al reducir la dosis total del fármaco. Su mayor desventaja es que requiere una infraestructura adecuada y personal capacitado para realizar esta técnica.

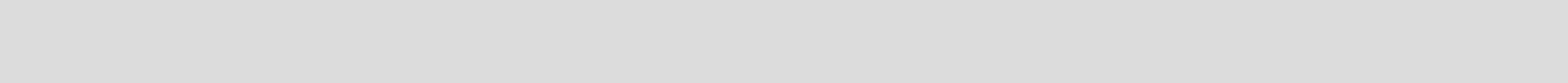
El único trabajo randomizado es el PROACT II (9), que mostró sustancial beneficio del tratamiento con pro-Urokinasa, cuando se realiza hasta las 6 horas del inicio de los síntomas en oclusiones intracerebrales de la arteria cerebral media (segmentos M1 y M2), confirmadas con angiografía. Aunque hubo una alta tasa de hemorragias intracraneales (10% versus 2%), el pronóstico favorable (escala de Rankin de 0-2), fue significativamente mayor (40% vs 25% a los 90 días). Otro estudio fase 3, el MELT, sólo mostró una tendencia no significativa de beneficio (22). Otros agentes como tPA (0.3 mg./Kg), tenecteplase y urokinasa se usan en la práctica clínica, aunque no hay estudios específicos que hayan medido su real efectividad.

La FDA no ha aprobado la trombolisis intra-arterial con pro-urokinasa en el infarto cerebral agudo, sin embargo, es una opción de tratamiento, para pacientes seleccionados, que recomiendan la mayoría de las guías clínicas en el mundo, incluyendo las guías propuestas por el Ministerio de Salud (23).

Thrombectomía Mecánica

Las intervenciones endovasculares mecánicas están siendo consideradas en el manejo de la ECVI aguda.

El año 2004 la FDA de Norteamérica aprobó el uso de un artefacto mecánico para remover trombos, el "Mechanical Embolus Removal for Cerebral Ischemia (MERCİ retriever)", que es un catéter, con una extremidad en espiral que actúa en forma similar a un sacacorchos. Un primer estudio realizado en pacientes agudos, hasta 8 horas, con severos síndromes de arteria cerebral media, mostró la seguridad del procedimiento, logrando la recanalización en el 48% de los 151 pacientes enrolados (24). En otra más reciente publicación, el MULTI-MERCİ, muestra un grupo de 111 pacientes, en que sólo se aplicó el extractor, logrando un 54% de recanalización. A otro grupo, en que se adicionó angioplastia o trombolisis, la recanalización llegó al 70%. El grupo en que se logra la recanalización presentan un mejor pronóstico



TROMBOLISIS				
	INTRAVENOSA	< 3 HORAS	NIDNS	
		>3 y < 6 HORAS	CIRCULACIÓN CAROTIDEA?	
		>3 y < 12 HORAS	CIRCULACIÓN ARTERIA BASILAR?	
	INTRAVENOSA +ULTRASONIDO		CLOTBUST	
	INTRARTERIAL			
		< 6 HORAS	PROACT II	
	MECÁNICA	< 8 HORAS	MERCI	
	MIXTA (IV + IA; IA + IV)			
ANTIPLAQUETARIOS				
	ASPIRINA	48 HORAS	IST/CAST	
CIRUGÍA DESCOMPRESIVA				
	INFARTO MALIGNO ACM		DECIMAL, DESTINY, HAMLET	
	INFARTO CEREBELOSO			
OTROS				
	LASER TRANSCRANEAL		NEST II	
	HIPOTERMIA			
	UNIDADES DE STROKE			

CONCLUSIONES

El tratamiento del infarto cerebral agudo ha cambiado dramáticamente en los últimos 10 años. Estudios fisiopatológicos y clínicos han mostrado la importancia de una rápida intervención para restaurar el flujo sanguíneo y disminuir el daño isquémico. Existen una serie de alternativas de tratamiento cuyo objetivo es lograr una más precoz y completa repercusión con menos riesgo de hemorragia (TABLA 3). Las sentencias "cuanto antes mejor" y "tiempo es cerebro", se muestra cada vez como más verdadera. La implementación de la infraestructura necesaria y contar con protocolos actualizados parece una tarea prioritaria para el adecuado manejo de la enfermedad cerebro vascular en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Araya F: Fisiopatología de la Enfermedad Cerebro-Vascular. En "Fisiopatología del Sistema Nervioso". Gómez A., Motles E., Ed. Mediterráneo, Santiago, 1993.
2. Lavados P, Sacks C, Prina L, et al.: Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005; 365: 2206–2215.
3. Kolominsky-Rabas P.; Weber M., Gefeller O., et al.: Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria. *Stroke*. 2001; 32:2735.
4. Saber J.; Time is brain-quantified. *Stroke* 2006; 37:263-266.
5. Parsons M., Barber P., Chalk J. et al.: Diffusion-and- perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51:28-37.
6. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
7. CAST(Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20.000

patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.

8. NINDS National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.

9. Furlan A., Higashida R., Weschler L., et al.: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study; a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282:2003-2011.

10. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4).

11. Rha J., Saber J.: The impact of re-canalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke* 2007; 38:967-973.

12. Broderick J., Saver J.: Introduction to Reperfusion. *Stroke* 2009; 40: 598.

13. Feuerhake W., Chamorro B., Araya F.: Activador del plasminógeno tisular intravenoso en el tratamiento del infarto cerebral agudo: Factibilidad, seguridad y eficacia en los primeros dos años de práctica clínica. *Rev Med Chile*, 1999; 127:814-819.

14. Hacke W., Donnan G., Fieschi C., et al.: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-774.

15. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., et al.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329.

16. Albers G., Thijs V., Wechsler L., et al.: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60:508-517.

17. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y., et al.: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase ii MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36:66-73.

18. Furlan A., Eydind D., Albers G., et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hour after stroke onset. *Stroke* 2006; 37:1227-1231.

19. Hacke W., Furlan A., Al-Rawi Y., et al.: Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(2):141-150.

20. Alexandrov A., Molina C., Grotta J., et al.: CLOTBUST investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N*

Engl J Med. 2004; 351:2170-2178.

21. Thomassen I., Bakke S.: Endovascular reperfusion therapy in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:22-29.

22. Ogawa A., Mori E., Minematsu K., et al.: Randomized trial of intraarterial infusion de urokinasa within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007; 38:2633-2639.

23. República de Chile, Ministerio de Salud. Guía Clínica Ataque Cerebrovascular Isquémico del Adulto. Agosto 2007.

24. Smith W, Sung G, Starkman S, Saver J, et al.: MERCI Trial Investigators Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36:1432-1438.

25. Smith W, Sung G, Saver J, Budzik R, et al.: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008; 39:1205-1212.

26. Levy E, Ecker R, Horowitz M, et al.: Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results. *Neurosurgery*. 2006; 58:458-463.

27. Sauvageau E, Samuelson R, Levy E, Jezierski A, et al.: Middle cerebral artery stenting for acute ischemic stroke after unsuccessful Merci retrieval. *Neurosurgery*. 2007; 60:701-706.

28. Brekenfeld C, Schroth G, Mattle H., et al.: Stent Placement in Acute Cerebral Artery Occlusion: Use of a Self-Expandable Intracranial Stent for Acute Stroke Treatment. *Stroke* 2009; 40: 847-852.

29. Sandercock P., Gubitz G., Foley P., et al.: Antiplatelet for acute ischemic stroke (Systematic Review) *Cochrane Database of Systematic Review* 2006 ; (1).

30. Gubitz G., Sandercock P., Counsell C.: Anticoagulants for acute ischemic stroke (Systematic Review) *Cochrane Database of Systematic Review* 2006; (1).

31. Chalmers J.: The management of blood pressure in acute stroke. *Lancet Neurol*. 2003; 2:593-596.

32. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., et al.: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurology* 2007; 6:215-222.

