

Avances en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico

José Luis Manterola V., Violeta Díaz T.

Unidad Vascular, Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCh.

SUMMARY Stroke is a devastating disease with a high mortality and high degree of disability. In the nineties a new specific treatment was proved to be beneficial, the intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV r-TPA). The first notion of pharmacologic vessel revascularization marked a new era in stroke treatment. However, there are cases that need a more aggressive approach, such as large intracranial vessel occlusion. Recently, new endovascular approaches and an explosive development of devices to remove or suck the thrombus, bring a second revolution in the manner that we treat stroke.

INTRODUCCIÓN

El ataque cerebral es una de las principales causas de muerte y discapacidad en Chile y en todo el mundo. Extrapolando los datos de un estudio poblacional de incidencia de nuestro país⁽¹⁾, durante el año 2010 tendremos veinte mil casos nuevos de infarto cerebral, esto es, al menos una persona sufrirá un ataque cerebral isquémico cada 25 minutos. De ellos, un 20% morirá en los primeros días⁽²⁾ y casi la mitad en cinco años⁽³⁾. Trágicamente, la mitad de los sobrevivientes quedará severamente discapacitado⁽³⁾. Hasta la década de los noventa no existía tratamiento específico de esta enfermedad, sólo cuidados paliativos que poco influían en su pronóstico.

El desarrollo de tres vertientes paralelas de conocimiento impulsó un enfoque de manejo revolucionario en el ataque cerebral: el desarrollo de las unidades de *stroke* (UTAC: Unidad de Tratamiento del Accidente Cerebrovascular)⁽⁴⁾, el éxito del manejo específico con trombolisis⁽⁵⁾, y por último, la consolidación de una

disciplina sistematizada como subespecialidad dentro de la Neurología⁽⁶⁾. Este artículo pretende ir un paso más allá, introduciendo las nuevas modalidades de tratamiento hiperagudo del infarto cerebral, enmarcado en lo que actualmente conocemos de esta patología.

ANTECEDENTES RELEVANTES EN EL MANEJO ACTUAL DEL ATAQUE CEREBRAL

En 1981, Astrup⁽⁷⁾ introduce el concepto fundamental de penumbra cerebral: tejido cerebral no funcional, pero viable siempre que se restablezca su perfusión para su demanda metabólica, que de no conseguirse, significa apoptosis y necrosis celular. Comienza una carrera para el rescate del área de penumbra mediante la mejoría de la perfusión local, que tiene su fruto en estudio de 1995 en el que se analiza el rol del activador del plasminógeno tisular recombinante⁽⁵⁾. Este estudio estableció que el r-TPA administrado antes de 3 horas desde el inicio de los síntomas, aumentaba las chances de lograr mínima o no discapacidad en un 30%,

LIMITACIONES DE REVASCULARIZACIÓN

a costa de un esperado aumento de las hemorragias intracerebrales que no modificaba la mortalidad entre los grupos. Varios estudios de fase IV confirmaron el beneficio de la intervención; sin embargo, la reducida ventana terapéutica y la escasez de entrenamiento en su utilización han limitado permanentemente su uso. La ventana se ha logrado extender a 4.5 horas por el beneficio probado en un ensayo⁽⁸⁾. Por otro lado, el desarrollo de las UTAC⁽⁴⁾ y de los especialistas en neurología vascular⁽⁶⁾ han permitido la aplicación de los protocolos necesarios en el manejo específico y general del ataque cerebral. Aún así, se estima que la administración del r-TPA está bajo el 2.5% de todos los casos de infarto cerebral⁽⁹⁾. El análisis de eficacia y eficiencia del tratamiento con trombolisis endovenosa ha identificado dos aspectos relevantes que lo limitan: corta ventana terapéutica y bajo efecto en oclusiones de vasos mayores.

RACIONALIDAD TERAPÉUTICA ENMARCADA EN EL ENTENDIMIENTO FISIOPATOLÓGICO

La oclusión de un vaso cerebral distal al polígono de Willis determina la aparición de un foco de necrosis de extensión variable, y un área de penumbra de mayor cuantía. Hoy visualizamos desde el punto de vista de tejido viable y perfusión local, un modelo de tres compartimentos que requieren un enfrentamiento individual: compartimento de penumbra isquémica, compartimento del vaso anterógrado ocluido y el compartimento de vasos retrógrados (colaterales leptomenínges) (Figura 1). El área de penumbra habitualmente está en un estado precario de perfusión, estimado entre 10 y 20 ml/100gr/min y que permite por un tiempo acotado mantener la integridad estructural, pero no funcional del tejido^(10,11). El destino de este tejido va a depender del sostén de perfusión retrógrada que logren las colaterales leptomenínges y cuán rápido se restablezca la perfusión anterógrada antes de que falle la retroperfusión. Al ocurrir la revascularización obtendremos reversión de penumbra en el caso de perfusión transitoria eficaz leptomeníngea o reperfusión injuriosa (inflamatoria y hemorrágica) en el caso de tejido no viable establecido.

Entendiendo que la mantención de la homeostasis del microambiente en penumbra es un estándar de cuidado (normoglicemia plasmática, medio isotónico, normotermia para contener demanda metabólica, etc.), el factor pronóstico más importante para el desenlace del compartimento en penumbra es la perfusión precoz a través de la revascularización del aferente anterógrado⁽¹²⁾. Cuando se evalúa el desempeño de las técnicas de revascularización, debe introducirse el concepto de carga trombótica oclusiva en el compartimento anterógrado. Los trombos de ramas distales cerebrales tienen un menor tamaño y masa, por lo que la exposición a r-TPA por el cabo proximal permitirá una tasa de fibrinólisis suficiente para restablecer el flujo prontamente. Esto no ocurre con trombos más proximales cuyo tamaño, masa y extensión hacen que el trombolítico alcance a actuar sólo parcialmente en el trombo, perdiéndose el tejido en penumbra antes de producirse la revascularización a lo largo del vaso. Se estima que la administración de dosis estándar de r-TPA endovenoso no produce más

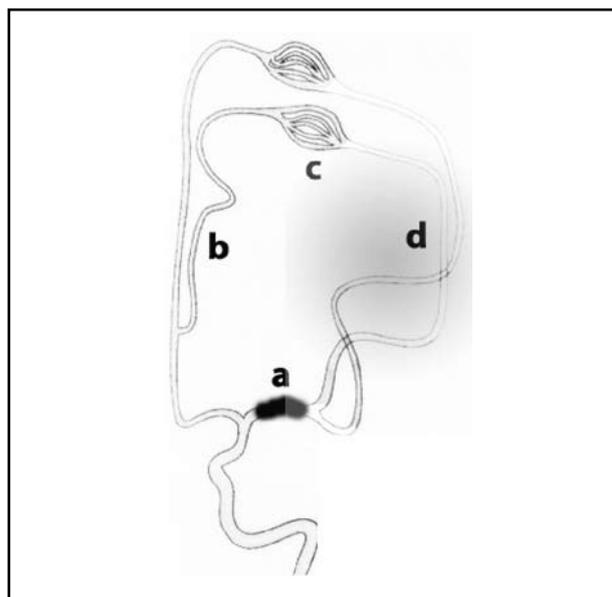


Figura 1. Oclusión de arteria cerebral media izquierda.

a) Compartimento del vaso anterógrado ocluido con alta carga trombótica. b) Arteria cerebral anterior originando vasos leptomenínges. c) En territorio frontera con la cerebral media. d) Compartimento de perfusión retrógrada irrigando precariamente el área de penumbra en gris.

de un 40% de apertura de la arteria cerebral media. De ahí la necesidad de métodos directos de fibrinólisis rápidos y eficaces.

ALTERNATIVAS DE FIBRINÓLISIS LOCAL. LA RESPUESTA DE LA TERAPIA ENDOVASCULAR

En 1999 se publica el PROACT II⁽¹³⁾ que utilizó prourokinasa intratrombo con ventana de seis horas desde los síntomas. Daba así respuesta al problema de extender la ventana terapéutica y a la vez, atacar la mayor carga trombótica que se observa en la oclusión de una arteria cerebral media. Se obtuvo tasas de recanalización de 66% (TIMI 2/3) y también se asoció a una probabilidad de recuperación importante de hasta un 30% mayor respecto a placebo, a costa de un aumento esperado de las hemorragias intracraneales que no modificó la mortalidad. A pesar de que no obtuvo la aprobación de la FDA (se usó prourokinasa, fármaco no aprobado) que condicionó su uso a un segundo ensayo clínico, la mayoría de los centros de alta complejidad en Estados Unidos lo incorporaron como un tratamiento estándar en pacientes en ventana entre 3 y 6 hrs. de evolución, haciendo un ajuste de dosis del r-TPA para uso intraarterial. El diseño del protocolo establecía una infusión de dos horas que debía comenzar antes de las 6 hrs. de iniciado los síntomas. El desarrollo de esta modalidad de tratamiento planteó dos inquietudes que recientemente han tenido respuesta: debido a que el pronóstico depende directamente del tiempo en reperfundir ¿puede llevarse a cabo la recanalización más rápido? y debido a que revascularización se asocia a hemorragia ¿se pueden disminuir las dosis de fibrinolíticos aún más?

Como estrategia para disminuir los tiempos de reperfusión, se planteó el protocolo “puente” cuyo estudio de seguridad lo establecieron tres ensayos: el EMS⁽¹⁴⁾, el IMS I⁽¹⁵⁾ y el IMS II⁽¹⁶⁾. En esta modalidad, se administra 2/3 de la dosis de r-TPA endovenoso mientras se prepara la sala angiográfica donde termina de administrarse intratrombo el resto de la dosis. Los resultados de recanalización son comparables al PROACT II, con igual nivel de hemorragia cerebral. La comparación directa entre los resultados de esta mo-

dalidad versus solo r-TPA endovenoso está en curso.

Recientemente se ha desarrollado la técnica de trombectomía mecánica, esto es remover el trombo mediante dispositivos especialmente diseñados para su captura o aspiración, con la intención de disminuir al mínimo o no utilizar trombolíticos, y a la vez acortar los tiempos de reperfusión. La FDA ha aprobado dos dispositivos, el Merci y el Penumbra. El Merci es un dispositivo de nitinol que se despliega en el espesor del trombo y cual sacacorchos, lo captura permitiendo la remoción del mismo (Figura 2). El Penumbra es un sistema de microcatéter aspirativo con oliva desobstructiva que permite la aspiración continua del trombo mediante un sistema de vacío externo (Figura 3). Ambos fueron aprobados con protocolos de hasta ocho horas de iniciado los síntomas y los estudios de seguridad y eficacia, al igual que los estudios de protocolo puente, son de un brazo contra controles históricos. La eficacia del Merci⁽¹⁷⁾ para recanalización se reportó de un 57%; sin embargo, al utilizar r-TPA como adyuvante intraarterial, la recanalización ocurrió en un 69% de los 164 pacientes tratados. La tasa

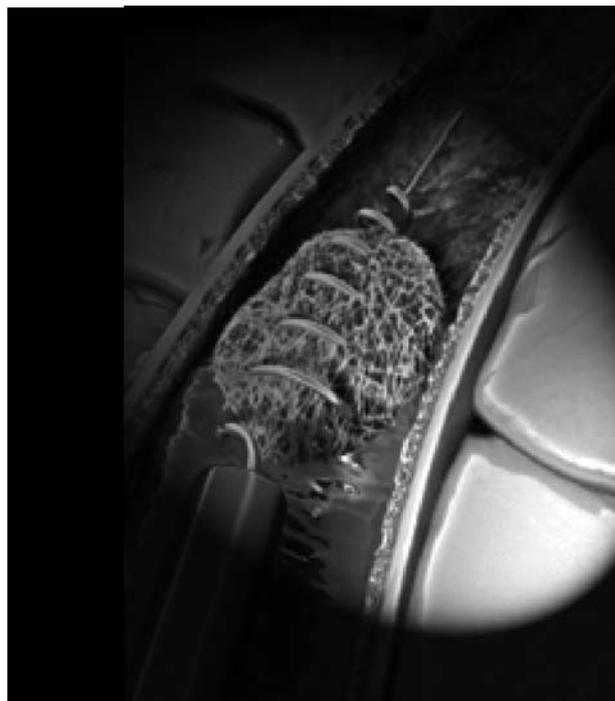


Figura 2. Dispositivo Merci fuera del microcatéter capturando el trombo oclusivo.

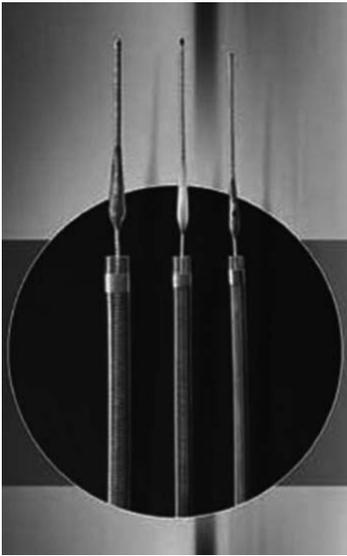


Figura 3. Dispositivo Penumbra, microcatéter de varios tamaños, y olivas que desobstruyen el lumen del catéter cuando queda tapado con trombo durante la aspiración.

de hemorragia cerebral se mantiene bajo el 10% histórico del PROACT II. El sistema Penumbra mostró en su estudio pivote⁽¹⁸⁾ una alta tasa de revascularización (81%) cuando fue ensayado en 125 pacientes dentro de 8 hrs. de iniciado los síntomas. La frecuencia de hemorragia cerebral sintomática alcanzó el 11,2%, manteniendo un perfil de seguridad dentro del rango de los procedimientos de revascularización endovasculares.

FUTURO DE LA TERAPIA ENDOVASCULAR EN EL ATAQUE CEREBRAL ISQUÉMICO

Recientemente hemos entendido la importancia de la revascularización del vaso ocluido para permitir una reperfusión del territorio en penumbra. El análisis de pacientes sometidos a revascularización mecánica con Merci mostró un OR de 20.4 para evolución

favorable de los pacientes revascularizados versus los que no lo fueron⁽¹⁹⁾. Sin embargo, hemos entendido que mientras más rápido, mejor, de tal manera que el mejoramiento de los dispositivos actuales o el futuro desarrollo de nuevos dispositivos, deben asegurar la rápida remoción del trombo, al menos mucho más rápidamente que la lenta infusión intratrombo de r-TPA. Se han reportado tiempos tan bajos como de 25 minutos con el sistema Penumbra. Por otro lado, se está explorando aún en forma de series individuales, la revascularización asistida con angioplastia y/o *stent*, lo que ha llevado a reportes de revascularización cercana al 100%. Su seguridad o impacto clínico no ha sido evaluado. Ciertamente estamos en los albores de una tecnología en desarrollo que promete cambiar el pronóstico de esta patología.

CONCLUSIÓN

El ataque cerebral es la tercera causa de muerte mundial y la principal causa de discapacidad a partir de la quinta década de vida. Se produjo una verdadera revolución cuando se probó el beneficio del uso de r-TPA endovenoso como tratamiento específico de esta patología en la década del noventa. Sin embargo, las limitaciones de esta modalidad de tratamiento, principalmente su corta ventana terapéutica y su limitada eficacia en vasos mayores, alentó el desarrollo de nuevas técnicas de revascularización por vía endovascular, dando paso en una primera etapa a la trombolisis química local y en una segunda etapa en pleno desarrollo, a la trombectomía mecánica con resultados iniciales prometedores.

REFERENCIAS

1. Lavados PM, Sacks C, Prina L Escobar A, Tossi C, Araya F *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;365:2206-15.
2. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993;24:796-800.

3. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 2002;33:1034-40.
4. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000197.
5. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
6. Adams HP, Jr., Kenton EJ, III, Scheiber SC, Juul D. Vascular neurology: a new neurologic subspecialty. *Neurology* 2004;63:774-6.
7. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
9. Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP. National US estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: ICD-9 codes substantially underestimate. *Stroke* 2008;39:924-8.
10. Dereski MO, Chopp M, Knight RA, Rodolosi LC, Garcia JH. The heterogeneous temporal evolution of focal ischemic neuronal damage in the rat. *Acta Neuropathol* 1993;85:327-33.
11. Touzani O, Roussel S, MacKenzie ET. The ischaemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 2001;14:83-8.
12. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-73.
13. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C *et al.* Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-11.
14. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W *et al.* Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30:2598-605.
15. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-11.
16. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.
17. Smith WS, Sung G, Saver J, Smith WS, Sung G, Saver J *et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-12.
18. 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 vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-8.
19. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCI Trials. *Stroke* 2009;40:3777-83.

CORRESPONDENCIA



Dr. José Luis Manterola Vince
 Unidad Vasculare
 Departamento de Neurología y Neurocirugía
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8260
 Fax: 737 8546
 E-mail: jmantero@vtr.net