

Analysis Critico: Thrombectomy 6 to 24 hours after Stroke with a Mismatch between deficit and infarct

Referencia: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. Epub 2017 Nov 11.

Situación

La trombectomía mecánica está actualmente recomendada para pacientes con stroke isquémico dentro de la ventana de 6 horas desde el inicio de los síntomas.

Diseño del estudio

- ✓ El objetivo del estudio era comparar trombectomía mecánica más cuidado estándar versus cuidado estándar en pacientes con síntomas de más de 6 horas de evolución o de haber sido visto normales.
- ✓ Fue un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, open-label
- ✓ Se desarrolló en 26 centros en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia
- ✓ Los centros debían tener una experiencia de 40 trombectomías anuales
- ✓ Criterios de inclusión:
 - Signos y síntomas de stroke isquémico que fallaron al tratamiento con fibrinolítico o el mismo estaba contraindicado
 - Evidencia de oclusión arterial proximal (Carótida Interna Intracraneana (ACI) o Segmento M1 de Arteria Cerebral Media (ACM) o ambas) en Angiotomografía o Angioresonancia
 - Intervalo entre última vez que fue visto asintomático y randomización de 6 a 24 hs.
 - NIHSS mayor o igual a 10
 - Mayores de 18 años
 - Rankin Modificado Previo 0 - 1
 - Ausencia de Hemorragia Intracraneana
 - Ausencia de infarto que ocupe más de 1/3 del territorio de ACM
- ✓ En base al déficit neurológico y a la imagen de cerebro se determinaron 3 grupos:
 - Edad ≥ 80 años, NIHSS ≥ 10 , Volumen de Infarto ≤ 20 ml
 - Edad < 80 años, NIHSS ≥ 10 , Volumen de Infarto ≤ 30 ml
 - Edad < 80 años, NIHSS ≥ 20 , Volumen de Infarto 31-50 ml
- ✓ El volumen del infarto fue medido a través de un sistema informatizado en todos los centros (Rapid® Software) mediante el uso de Angiotomografía (AngioTC) o Angioresonancia (AngioRM) con perfusión en ambos casos.
- ✓ Como criterios de Exclusión se destacan:
 - Plaquetopenia menor a 50.000 /mm³
 - Presión Arterial mayor a 185/110 mmHg (se podía disminuir la misma y ser randomizado)
 - RIN > 3 o Kpvt > 3 veces su valor normal
 - Estenosis Carotídea Extracraneana que requiera tratamiento de angioplastia y el mismo no pueda ser dilatado más de 24 hs.
 - Evidencia de cualquier tipo de sangrado en TC o RM
- ✓ La rama tratamiento era sometida a trombectomía mecánica únicamente con Trevo® Device (stent retriever de la firma Stryker Neurovascular). No se permitía el uso de otros dispositivos o agentes farmacológicos. Tampoco se permitía el stent en la arteria carótida cervical pero si era permitida la angioplastia de la misma sin stent.
- ✓ Como objetivo primario se determinó el score de Rankin Modificado ponderado por utilidad a los 90 días (una modificación del conocido score que toma en consideración el peso de cada variable).
- ✓ Como objetivo secundario se determinó el score de Rankin Modificado a los 90 días, posteriormente fue determinado como objetivo co-primario por pedido de la FDA.
- ✓ Otros Objetivos secundarios fueron:
 - Respuesta terapéutica medida por NIHSS
 - Muerte a los 90 días
 - Volumen del infarto y su cambio a las 24 hs.
 - Recanalización a las 24 hs
- ✓ En los pacientes que se lograba una reperusión de TICI 2 b o 3 se establecía un objetivo de 140 mmHg de TAS máxima durante las primeras 24 hs.

Resultados

- ✓ Se enrolaron 206 pacientes de Septiembre 2014 a Febrero 2017. 107 Fueron randomizados a trombectomía y 99 a control.
- ✓ De la tabla 1 se destacan las siguientes variables:
 - Edad 69 y 70 años en trombectomía y control respectivamente
 - 23 % y 29 % en trombectomía y control respectivamente eran mayores a 80 años
 - NIHSS mediana 17 en ambos grupos
 - Volumen de Infarto 7.6 y 8.9 ml en grupo trombectomía y control respectivamente
 - Uso de Alteplasa 5% versus 13 % respectivamente

- El 90 % de los eventos en grupo trombectomía y 86 % en grupo control fueron no presenciados (la mayoría corresponde a eventos al despertar).
- El intervalo entre última vez visto normal hasta randomización fue 12.2 y 13.3 respectivamente
- 78 % de las trombosis fueron en M1 de ACM en ambos grupos.
- ✓ De los resultados de eficacia se destaca:
 - Ambos objetivos primarios fueron estadísticamente superiores a favor de la rama trombectomía, con resultados de 5.5 vs 3.4 para la Escala de Rankin Ponderada, y de 49% vs 13 % de independencia funcional
 - Los objetivos secundarios también fueron positivos a favor de la rama trombectomía, tanto en respuesta temprana (48% vs 19%), recanalización (77% vs 39%) y volumen de infarto y su cambio a las 24 hs (8% vs 22%).
 - Se destaca además que el 84 % de las trombectomías alcanzaron el objetivo terapéutico de TICI 2b o 3
 - La diferencia permaneció luego del análisis por separado para aquellos pacientes entre la ventana de 6 a 12 hs y las ventanas de 12 a 24 hs.
 - En los outcomes de seguridad, no se entraron diferencias, a excepción del deterioro neurológico que más frecuente en el grupo control.

Conclusión del Autor

- ✓ El estudio demostró que en pacientes con stroke isquémico secundario a oclusión de la arteria carótida o arteria cerebral media en su porción proximal, que fueron visto normales dentro de las 6 a 24 hs, y que tienen un mismatch entre la severidad del déficit neurológico y el volumen del infarto, la trombectomía mecánica más tratamiento médico resultó de mejores resultados funcionales y más independencia a los 90 días que el tratamiento médico solo.

Análisis Crítico

Como fortalezas se puede mencionar que presento el diseño adecuado para la pregunta que quería responder, estableciendo objetivos primarios de vital importancia para la práctica clínica habitual. Por otro lado la randomización de los grupos fue pareja sin diferencias relevantes. Como debilidades se menciona que el estudio está patrocinado por la industria, lo que llevo a que solo se podía utilizar un tipo de dispositivo. Por otra parte el análisis del volumen del infarto en la mayoría de los casos se realizó con un software automatizado pudiendo bajar la validez externa por la baja disponibilidad del mismo, sobre todo en Latinoamérica.

Al observar la tabla 1, se puede determinar que los pacientes tenían severas alteraciones clínicas con NIHSS promedio de 17, que sobrepasaba largamente el valor de corte de 10 propuesto en el diseño pero volúmenes de infarto muy pequeños de en ambos casos menores a los 10 ml en promedio. Es decir eran pacientes con muchos síntomas y poco infarto, por lo que el área de penumbra isquémica se presume era voluminosa. La explicación para esto es, la circulación colateral, que permite mantener el flujo sanguíneo cerebral en el área de penumbra hasta la trombectomía más allá de las 6 horas, siendo imposible mantener la viabilidad celular en contexto de circulación colateral deficitaria. Esto reduce el número de pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento, de hecho, el estudio fue realizado entre septiembre de 2014 y febrero del 2017 en 26 y se reclutaron 206 pacientes en total, es decir poco más de 3 pacientes por año por centro.

El hecho de que la mayoría de los eventos fueran no presenciados, deja el interrogante sobre la real ventana de estos pacientes. Ya que como sabemos el paciente puede presentar los síntomas desde cualquier momento de haber sido visto normal hasta el momento de observarse el déficit. Por ejemplo, un paciente se va a dormir si déficit pero al despertar lo tiene, el mismo se puede desarrollar desde pocos minutos luego de dormir, hasta pocos minutos previos a despertar sin poder establecer un claro inicio de los síntomas. Cabe destacar que en la práctica clínica esto se observa con frecuencia por lo que el diseño de este estudio es totalmente válido para esta población.

Llama la atención que los del grupo control fueron más negativos que en otros trials de trombectomía, pero cabe destacar que estos pacientes estaban excluidos de la ventana de trombolisis.

El estudio fue finalizado de forma prematura por alcanzar los objetivos en el análisis interino, pero esto le saco potencia para el análisis de los diferentes subgrupos.

Conclusion

El Dawn trial, junto con el Defuse trial (analizado en otro artículo), han mostrado de forma contundente que la trombectomía mecánica en un grupo selecto de pacientes con stroke isquémico es beneficiosa con un NNT de 2 para discapacidad y de 2.8 para independencia en el Dawn. Sin duda han abierto la posibilidad de tratamiento a un grupo muy importante de pacientes y actualmente se lo considera como una recomendación fuerte para este grupo de pacientes. Hay que recordar que el hecho de que este grupo de paciente se pueda ver beneficiado con la trombectomía mecánica, en Latinoamérica debemos seguir focalizándonos en aumentar la cantidad de pacientes que pueden llegar a tener el tratamiento trombolítico ya que el tratamiento de trombectomía de ventana extendida esta destina a un grupo reducido de pacientes.

Dr. Nicolas M Ciarrocchi
Coordinador Sección Neurointensivismo
www.nicolas.ciarrocchi@hiba.org.ar