

Analysis Crítico: Thrombectomy 6 to 16 hours with selection by Perfusion Imaging

Referencia: Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. Epub 2018 Jan 24.

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

- ✓ Multicéntrico, randomizado, open-label
- ✓ 38 centros en los Estados Unidos
- ✓ De mayo 2016 a mayo 2017
- ✓ Criterios de Inclusión
 - Criterios Clínicos
 - 18 a 90 años
 - NIHSS ≥ 6 previo y posterior a randomización
 - Rankin Modificado previo ≤ 2
 - Inicio de síntomas dentro de las 6 a 16 hs, o desde la última vez visto sin síntomas
 - Criterios Imagenológicos (deben cumplir todos)
 - Volumen de Infarto menor a 70 ml
 - Relación volumen de penumbra isquémica/ volumen de infarto > 1.8
 - Penumbra Isquémica mayor a 15 ml
 - Oclusión de arteria carótida cervical o Intracraneana o porción proximal de arteria cerebral media
- ✓ 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
- ✓ Criterios de Exclusión
 - Plaquetopenia $< 50.000 / \text{mm}^3$
 - Presión Arterial $> 185-110 \text{ mmHg}$
 - Intento de trombectomía previo dentro de las 6 hs del inicio de síntomas
 - ASPECTS < 6
 - Tumor Cerebral
 - Disección Carotídea con obstrucción al flujo
 - Stent Intracraneal en mismo territorio
 - Oclusión Sintomática en más de un territorio
- ✓ La trombectomía se podía realizar con cualquier dispositivo aprobado por la FDA según criterio del neurointencionista.
- ✓ Se permitía la angioplastia con o sin stent en caso de estenosis u oclusión carotídea.
- ✓ El objetivo primario fue Rankin Modificado a los 90 días
- ✓ El objetivo secundario de eficacia fue independencia funcional a a 90 días según Rankin Modificado 0-2
- ✓ Además midieron volumen del infarto a las 24 hs, porcentaje de crecimiento del infarto a las 24 hs, porcentaje de reperfusión, porcentaje de recanalización a las 24 hs por angiotc o angiormn.
- ✓ El objetivo de seguridad fue muerte a los 90 días, hemorragia intracerebral sintomática dentro de las 36 hs del inicio de los síntomas (Aumento de 4 puntos de NIHSS mas Hemorragia en Imagen de cerebro)
- ✓ Se planificó un total de 476 pacientes, pero el trial fue detenido prematuramente luego del análisis interino provocado por los resultados del DAWN Trial, mostrando el cumplimiento de los objetivos primarios con un total del de 182 pacientes luego de 1 año de reclutamiento.

Resultados

- ✓ 182 Pacientes – 92 a endovascular y 90 a tratamiento medico
- ✓ De la tabla 1 se destacan los siguientes datos
 - Promedio de edad de 70 años
 - Promedio de NIHSS de 16 en ambos grupos
 - Evento presenciado 34% vs 39% en trombectomía y medico respectivamente
 - Volumen del infarto 9.4 vs 10.1 en trombectomía y medico respectivamente
 - Volumen de penumbra 114.7 vs 116.1 en trombectomía y medico respectivamente
 - Oclusión en ACM 65 % vs 60 % en trombectomía y medico respectivamente
 - ASPECTS 8 en ambos grupos
 - 59 minutos desde imagen a inicio de trombectomía
 - 38 minutos desde inicio de trombectomía hasta reperfusión
- ✓ De los resultados de eficacia se destaca que Rankin M de 3 vs 4 con un Odds Ratio de 2.77 (1.63-4.7)
- ✓ Se observó independencia funcional 45 % vs 17 % en trombectomía y medico respectivamente

- ✓ En seguridad se observó una mortalidad de 14% vs 26 % en trombectomía y medico respectivamente siendo estadísticamente significativo. El resto de los resultados de seguridad no fueron diferentes entre ambos grupos
- ✓ Se observó reperfusión mayor al 90% del territorio en 79% vs 18 % y recanalización completa a las 24 hs en 78 % vs 18 % en trombectomía y medico respectivamente. (Cabe destacar que varios pacientes no fueron estudiados por lo que estos datos corresponde solo a una parte de la población)
- ✓ NO se observaron diferencias en el volumen del infarto a las 24 hs ni en su porcentaje de crecimiento.
- ✓ El análisis de subgrupos no mostro cambios en los resultados en la mayoría de los grupos pero se destaca que la finalización anticipada le quita potencia al análisis de subgrupos.
- ✓ Datos de Tratamiento endovascular
 - Se alcanzó un TICI 2 b o 3 en el 76 %
 - Se utilizó stent retriever en 66 %
 - 12 % requirió angioplastia y/o stent en carótida cervical

Conclusión de los Autores

El tratamiento endovascular en pacientes con inicio de síntomas dentro de las 6-16 hs resulta en mejor resultado funcional que tratamiento médico solo en pacientes con oclusión proximal y tejido isquémico pero no infartado.

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, a diferencia del DAWN el objetivo primario fue el Rankin Modificado convencional, lo que hace mas fácil su interpretación. Otro punto a favor del Defuse fue que el mismo no estaba patrocinado por la industria, por lo que se permitió el uso de cualquier dispositivo aprobado por la FDA, lo que le otorga validez mayor externa al estudio.

En los criterios de inclusión se diferencia del DAWN, en utilizar parámetros imageneológicos exclusivamente para determinar la penumbra isquémica, mediante el software Rapid®. Esto si bien le puede quitar validez externa por la poca disponibilidad de este software automatizado, se debe destacar que las mediciones de penumbra y core de infarto se pueden hacer mediante cualquier sistema validado para tal fin.

De la tabla 1, se deducen resultados similares al DAWN, con pacientes con infartos chicos 9-10 ml y volúmenes de penumbra isquémica 10 veces superiores (114 ml). También se observa que el grado de NIHSS era de 16 similar al DAWN. Todo esto pone el foco nuevamente en la circulación colateral, sin la cual no podría darse esta situación de penumbra isquémica grande con infarto chico. Es decir los pacientes que se benefician de trombectomía mecánica luego de las 6 hs, son aquellos que tienen una circulación colateral adecuada para poder perfundir el tiempo necesario hasta la reperfusión la zona de penumbra isquémica y así mantener la viabilidad celular, que es lo que realmente marca la diferencia.,

Llama la atención que a pesar de la franca mejoría de los resultados neurológicos, el volumen de infarto a las 24 hs en ambos grupos eran similares (35 vs 41 ml). Esto se explica gracias a la circulación colateral, es decir que todavía a las 24 hs todavía había penumbra isquémica en el grupo control que podría beneficiarse en caso de trombectomía por el lento crecimiento del core del infarto en pacientes con circulación colateral adecuada. Posiblemente a las 48 hs el volumen del infarto entre los grupos sería diferente, pero no fue evaluado en el presente trial.

El trial fue terminado de forma prematura por el análisis interino provocado por los resultados del DAWN, por lo que el análisis de subgrupos pierde potencia.

Al igual que el DAWN la mayoría de los eventos son no presenciados por lo que nos deja igualmente el interrogante de la real ventana de estos de pacientes.

Si bien en el Defuse 3 se usaron criterios imagenológicos que permitió incluir a pacientes que no podrían haber sido incluidos en el DAWN, la población también muy seleccionada por el requerimiento de tener una gran penumbra isquémica con un infarto de volumen pequeño. Podemos observar que cada centro pudo reclutar aproximadamente 4-5 pacientes por año, siendo que son centros con alta experiencia en patología vascular.

Conclusión

El Defuse confirma los resultados de estudio DAWN utilizado criterios imagenológicos exclusivamente, pero la misma plausibilidad biológica y por ende se refuerzan mutuamente. Se deja claro que en pacientes con áreas de penumbra isquémica extensa e infarto pequeño la trombectomía mecánica hasta las 16 o 24 hs según el criterio utilizado es beneficiosa. Hay que destacar que los centros deben adaptar los criterios de inclusión y realizar una correcta selección de los pacientes que se beneficiarían de este procedimiento.

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