

# DDM DATA NEUROVASCULAR

**"State of the art" Trombectomía mecánica en pacientes con Accidente Cerebro Vascular (ACV) debido a Oclusión de Grandes Vasos (LVO) después de seis horas del inicio de los síntomas**

# 2017

## Diciembre



 GRUPO DDM

 @Grupo\_DDM

 GRUPO DDM

 [ddm.com.mx](http://ddm.com.mx)

GRUPO  
**DDM**  
CALIDAD HUMANA®



**"State of the art" Trombectomía mecánica en pacientes con Accidente Cerebro Vascular (ACV) debido a Oclusión de Grandes Vasos (LVO) después de seis horas del inicio de los síntomas**

### **Análisis de resultados de los estudios DAWN<sup>(3)</sup> y DEFUSE 3<sup>(7)</sup>**

Siempre que se tomen decisiones terapéuticas basadas en ensayos clínicos, los pacientes seleccionados deberán cumplir las características base descritas en los mismos. Por tal motivo, los ensayos publicados en el contexto de ACV causado por oclusión de grandes vasos (LVO por sus siglas en inglés: *Large Vessel Occlusion*) tratados mediante trombectomía mecánica con stent retraible, contemplaban una ventana terapéutica de hasta 6 horas según en el metaanálisis del grupo HERMES<sup>(1)</sup>, y de hasta 12 horas si se toman en cuenta estudios individuales<sup>(2,4)</sup>; sin embargo, con la reciente publicación del estudio DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*)<sup>(3)</sup>, y la suspensión temprana del estudio DEFUSE 3<sup>(7)</sup> se extienden las ventanas de tratamiento hasta 24 horas, permitiendo así ofrecer beneficios clínicos netos en pacientes que se presenten después de 6 horas del inicio de los síntomas si se toman en cuenta ciertos criterios clínicos y de imagen<sup>(3,5)</sup>.

El estudio DAWN, de carácter multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y de etiqueta abierta, compara a la trombectomía mecánica aunada al manejo médico estándar contra solamente el manejo médico estándar en pacientes con ACV debido a LVO que "comenzaron sus síntomas en las últimas 6 a 24 horas". Se emplea la inferencia Bayesiana en la metodología estadística, incluyendo pacientes con oclusión de la arteria carótida interna (ACI), el segmento M1 de la arteria cerebral media (ACM) o ambos, documentado por angi resonancia magnética o angiotomografía, añadiendo un desajuste o "*mismatch*" entre la severidad clínica y el volumen del infarto medido por resonancia magnética (Difusión (DWI)) o tomografía con perfusión (CTP con *software Rapid Ischemia View*)<sup>(3)</sup>.

El estudio divide a los pacientes 3 grupos como sigue:

- Grupo A: 80 años o más y NIHSS mayor a 10 puntos y volumen del infarto menor a 21 ml.
- Grupo B: Menores de 80 años con NIHSS mayor a 10 puntos y volumen el infarto menor a 31 ml.
- Grupo C: Menores de 80 años con NIHSS mayor a 20 puntos y volumen del infarto entre 31 y 51ml.

Los pacientes que no recibieron factor activador de plasminógeno tisular (rTPA) podían recibir antiagregantes plaquetarios iniciándolos dentro de las primeras 24 horas del evento. No se permitió el *stenting* carotídeo, pero si la angioplastia para el acceso vascular. Hubo un número mayor de pacientes con fibrilación atrial en el grupo de trombectomía y un mayor uso de rTPA en el grupo control<sup>(3)</sup>.



## DDM DATA NEURO Diciembre de 2017

**"State of the art" Trombectomía mecánica en pacientes con Accidente Cerebro Vascular (ACV) debido a Oclusión de Grandes Vasos (LVO) después de seis horas del inicio de los síntomas**

El objetivo primario fue la media de discapacidad en la escala *Utility Weighted Modified Rankin Scale* (uw-mRS), asignado como sigue: 10, 9.1, 7.6, 6.5, 3.3, 0 y 0 (0: Muerte y 10: Asintomático). Los objetivos secundarios fueron: el rango de independencia funcional definido por un puntaje de 0-2 a los 90 días en la escala de Rankin modificada (mRS), o una respuesta terapéutica temprana definida por un decremento de 10 puntos en la escala NIHSS, o un puntaje de 0-1 a los días 5, 6, 7 o al egreso de los pacientes si éste se realizaba antes de 5 días, otros incluyeron muerte por cualquier causa a los 90 días, cambio en el volumen del infarto y recanalización arterial por DWI o CTP a las 24 horas además de flujo 2b-3 en la escala *Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale* (TICI) en el grupo de intervención. Los desenlaces de seguridad incluyeron: Muerte relacionada a ACV a los 90 días, deterioro neurológico (aumento en la escala NIHSS de 4 puntos no atribuido a edema cerebral maligno o hemorragia) y, hemorragia intracraneal sintomática de acuerdo con los criterios del estudio ECASS III<sup>(6)</sup>.

El ensayo se detuvo a los 31 meses con la aleatorización de 206 pacientes, de los cuales 107 fueron asignados al grupo de trombectomía mecánica, debido a que los resultados de un análisis intermedio cumplían el criterio preestablecido para la interrupción del mismo, que era una probabilidad predictiva de superioridad de la trombectomía de al menos 95% para el desenlace primario. Con respecto a la severidad clínica, la media de NIHSS para ambos grupos fue de 17 puntos y respecto a la extensión del mismo cabe mencionar los bajos volúmenes de infarto (7.7 para el grupo de trombectomía y 8.9 para el grupo control), la media de tiempo desde el inicio de los síntomas fue de 12.2 y 13.3 horas respectivamente<sup>(3)</sup>.

Parece pertinente mencionar que los grupos de pacientes enrolados en el estudio DAWN, fueron divididos en *stroke* presenciado, no presenciado y al despertar (éste último es el que representa un mayor número de pacientes, pudiendo influir de manera directa en los resultados del estudio). Así mismo resulta importante comentar que el porcentaje de pacientes sometidos a trombectomía que recibieron rTPA fue del 14% en este estudio, comparado contra un 88% de los pacientes enrolados en *"The Five Stars"*. Con ello se refuerza la observación realizada por Pereira et. al. en la que la decisión de someter a un paciente a rTPA, debe basarse en el tiempo estimado de llegada del paciente a un centro con capacidad endovascular (CCE), y no como una regla previa a la realización de trombectomía<sup>(4,5)</sup>.

Dentro del análisis de desenlaces, la media en el puntaje en la escala uw-mRS a los 90 días fue de 5.5 para el grupo de trombectomía y de 3.4 para el grupo control, (IC: 95%, con una diferencia ajustada



## DDM DATA NEURO Diciembre de 2017

**"State of the art" Trombectomía mecánica en pacientes con Accidente Cerebro Vascular (ACV) debido a Oclusión de Grandes Vasos (LVO) después de seis horas del inicio de los síntomas**

de 2 puntos y una probabilidad posterior de superioridad  $>0.999^{(1-3)}$  y para el objetivo secundario, el rango de independencia funcional a los 90 días según la escala mRS fue del 49% en el grupo de trombectomía contra un 13% en el grupo control (con una diferencia ajustada 33 puntos porcentuales, IC: 95%, y una probabilidad posterior de superioridad  $>0.999$ ). No hubo diferencias significativas en eventos adversos exceptuando el deterioro neurológico, el cual fue mayor en el grupo control. Los pacientes con oclusiones del segmento M2 de la ACM quedan infrarrepresentados en este estudio. El dispositivo utilizado en casi el 100 % de los casos fue Trevo Retriever® (Stryker™)<sup>(3)</sup>

El estudio DEFUSE 3 (*A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke*)<sup>(7)</sup>, también suspendido tras un análisis interino de forma temprana tras reclutar 182 pacientes, es un estudio controlado, aleatorizado de forma simple (1:1) y multicéntrico, que compara la trombectomía mecánica con stent retraible más el manejo médico estándar contra solamente el manejo médico estándar. Incluye pacientes con una ventana terapéutica entre 6 y 16 horas de inicio de los síntomas, que tengan un "mismatch" documentado con IRM o CTP, en donde se evidencie oclusión de la ACI intra o extracraneal, así como los segmentos M1 y M2 de la ACM, pudiendo realizarse angioplastia carotídea en caso de requerirse<sup>(7)</sup>.

Evaluando como objetivo primario el puntaje de la escala de discapacidad mRS a los 90 días utilizando el conocimiento de su terminación temprana por demostrar mayor grado de independencia funcional en pacientes sometidos a trombectomía después de 6 hrs y con "mismatch" en estudios de perfusión (*iSchemaView Rapid*), el estudio DEFUSE 3 es una herramienta más en la toma de decisiones en pacientes con ACV que se presenten después de 6 horas de inicio de síntomas y puedan ser sometidos a terapia de reperfusión. Cabe destacar que los dispositivos endovasculares utilizados en este estudio fueron: Solitaire FR Revascularization Device® (Medtronic™), Trevo Retriever® (Stryker™), Covidien MindFrame Capture Revascularization Device® (Medtronic™) y Penumbra thrombectomy system® (Penumbra™) nota: este estudio se encuentra aún en espera de su publicación<sup>(7)</sup>.

En el protocolo realizado por Pabón *et. al* (en un centro de referencia en Medellín, Colombia)<sup>(8)</sup>, la consideración de *mismatch* clínica -volumen del infarto se reduce 3 puntos en la escala NIHSS, respetando los volúmenes del infarto considerados en el estudio DAWN o incluyendo cualquier *mismatch* perfusorio utilizando *iSchemaView Rapid Software*, en este protocolo intra institucional, la técnica utilizada mixta de aspiración con un catéter intermedio de soporte distal y la trombectomía mecánica con stent retraible (Solitaire FR) ha mostrado tasas de eficacia expresada en porcentaje superiores





**"State of the art" Trombectomía mecánica en pacientes con Accidente Cerebro Vascular (ACV) debido a Oclusión de Grandes Vasos (LVO) después de seis horas del inicio de los síntomas**

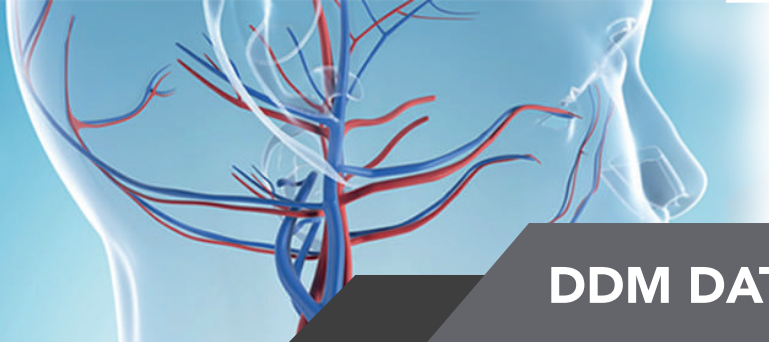
al 90 % respecto a la escala TICI con un valor de TICI III final, sin un mayor número de complicaciones (aún en espera de la publicación de resultados)<sup>(8)</sup>.

#### Conclusiones:

Como ha sido mencionados en previas publicaciones del DDM Data Neuro, la toma de decisiones en pacientes con ACV debido a LVO debe basarse en criterios clínico-imagenológicos y no solamente en guías de práctica clínica, individualizando la mejor opción terapéutica a cada paciente. Hoy en día, con la publicación cercana de estos estudios de extensión terapéutica, se puede considerar la realización de trombectomía mecánica en pacientes con "mismatch" perfusorio en cualquier tipo de modalidad imagenológica cerebral; así como en pacientes con "mismatch" clínico respecto al volumen del infarto por resonancia magnética, en caso de no contar con protocolos perfusorios en un estado real. De esta forma, la trombectomía mecánica debe ser considerada como terapia en todo paciente que se encuentre dentro de las primeras 24 horas de inicio de los síntomas o "Stroke del Alba", esto aún sin evidencia científica contundente, pero con estudios ya en fase III<sup>(3,7)</sup>. Con ello el uso de otros dispositivos neuroendovasculares y la trombectomía en oclusiones de segmentos distales de la circulación anterior, puede iniciar a considerarse según los criterios clínicos.

#### Bibliografía:

- 1)Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et. al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials: Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31
- 2)Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et.al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke: N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
- 3)Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A et. al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. Int J Stroke. 2017 Aug;12(6):641-652.



## DDM DATA NEURO Diciembre de 2017

*"State of the art"* Trombectomía mecánica en pacientes con Accidente Cerebro Vascular (ACV) debido a Oclusión de Grandes Vasos (LVO) después de seis horas del inicio de los síntomas

4)Vitor M Pereira, Jan Gralla, Antoni Davalos, et. al. Prospective Multi-Centre, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy using Solitaire FR in Acute Ischemic Stroke-STAR: Stroke. 2013 Aug, 44; 2802-2807.

5)Raul G. Nogueira, Ashutosh P, Jadhav, et. al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct: N Engl J Med. 2017 Nov 11

6)Cronin CA, Sheth KN, Zhao X, Messé SR, Olson DM, et. al. Adherence to Third European Cooperative Acute Stroke Study 3- to 4.5-hour exclusions and association with outcome: data from Get with the Guidelines-Stroke (ECASIII), Stroke. 2014 Sep;45(9):2745-9.

7)Albers GW, Lansberg MG, Kemp S et. al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3): Int J Stroke. 2017 Oct;12(8):896-905.

8)Pabon B., Lopez J., Diaz C., Vargas O. y Torres V. Oral Presentations (Poster 003: Safety and Efficacy of the 'SOFITAIRE' approach in the Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke); Interventional Neuroradiology, 2017, Vol. 23(1S) 60–335.