

Manejo trombolítico versus endovascular en el accidente cerebrovascular isquémico

Carlos Martínez-Zarazúa ¹*, María Gabriela Torres-Rivera ²

¹ Universidad Guadalajara Lamar. Facultad de Medicina. Jalisco, México.

² Universidad de Guadalajara. Facultad de Medicina. Jalisco, México.

RESUMEN

Introducción: el accidente cerebrovascular isquémico es una afección endémica; su abordaje ha sido objeto de estudio y se han desarrollado nuevas técnicas y tecnologías para su tratamiento. Actualmente existen dos tipos de terapias, la trombólisis y la trombectomía. Pese a que ambas terapias han sido ampliamente estudiadas, existe controversia sobre cuál de estas tiene mejores tasas de recanalización y resultados funcionales. **Objetivo:** caracterizar el accidente cerebrovascular isquémico comparando los abordajes terapéuticos para el manejo de la patología. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica para la que se consultaron las bases de datos PubMed, Cochrane y SciELO, empleando los descriptores "Accidente Cerebrovascular", "Terapia Trombolítica" y "Trombectomía" y los siguientes criterios de selección: revisiones sistémicas, metaanálisis, ensayos clínicos y preclínicos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas publicadas del 2015 al 2020, con un total de 32 artículos y 4 libros consultados con calidad y validez adecuada. **Desarrollo:** la trombectomía mecánica ha generado buenos resultados funcionales, con mejores tasas de recanalización y mayor periodo de ventana terapéutico, en comparación con la trombólisis, siendo la aspiración directa costo-efectiva, con mejores resultados que la aplicación del stentriever. **Conclusiones:** el manejo primario del accidente cerebrovascular isquémico agudo con trombectomía mecánica por aspiración directa, es costo-efectivo, con mejores resultados funcionales que la trombólisis por sí sola y es eficaz con o sin la misma.

Palabras clave: Accidente Cerebrovascular; Terapia Trombolítica; Trombectomía.

El accidente cerebrovascular (ACV) es una lesión neurológica aguda que se clasifica según su etiología en: isquemia y hemorragia cerebral. La isquemia cerebral es una lesión consecuente a la disminución en la perfusión y nutrición cerebral debida al insuficiente aporte sanguíneo, puede presentarse como ataque isquémico transitorio (ATI) que es un tipo de isquemia neurológica focal con duración menor a 60 minutos o como un infarto cerebral permanente. La hemorragia cerebral es una lesión resultante de la acumulación de sangre dentro de la bóveda craneal; que se puede presentar como hemorragia intracerebral (HIC) si

el sangrado es focal y se produce desde un vaso hacia el parénquima o como hemorragia subaracnoidea (HSA) si es dentro del espacio subaracnoideo^{1,2}.

Aunque el ACV hemorrágico tiene un peor pronóstico, el ACV isquémico presenta mayor incidencia. El ACV es la segunda causa de mortalidad a nivel mundial (9,7 %) y la segunda más común de discapacidad. El 80 % de los casos es de origen isquémico (ATI 20 %, infartos cerebrales 80 %) y del 15 al 20 % de origen hemorrágico (HIC 10-15 %, HSA 5-7 %)³.

Actualmente, los dos principales abordajes terapéuticos son la trombólisis intravenosa (TIV) y la trombectomía mecánica (TM). Pese a que ambas terapias han sido ampliamente estudiadas, existe controversia sobre cuál de estas tiene mejores tasas de recanalización y resultados funcionales. El objetivo de esta revisión es caracterizar el ACV isquémico comparando ambos abordajes terapéuticos en el manejo de la patología.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en agosto de 2020. La estrategia de búsqueda fue automatizada, en las bases de datos: PubMed, Cochrane y SciELO. Los descriptores empleados para la búsqueda

OPEN ACCESS

*Correspondencia a: Carlos Martínez-Zarazúa
Correo electrónico: carlos.mtz.zarazua@gmail.com

Publicado: 05/01/2022

Recibido: 03/03/2021; **Aceptado:** 19/03/2021

Citar como:

Martínez-Zarazúa C, Torres-Rivera MG. Manejo trombolítico versus endovascular en el accidente cerebrovascular isquémico. 16 de Abril [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61(283):e1148. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1148

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

quedaron: "Accidente Cerebrovascular", "Terapia Trombolítica" y "Trombectomía", en idioma español; para idioma inglés se emplearon: "Stroke", "Thrombectomy", "Thrombolytic Therapy".

Los criterios de selección fueron: revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y preclínicos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas publicadas desde el año 2015 hasta el 2020, en idioma inglés y español. Se utilizaron dos estrategias de búsqueda, una para español: [(Accidente Cerebrovascular) AND (Terapia Trombolítica)] AND [(Accidente Cerebrovascular) AND (Trombectomía)]; y otra para inglés: [(Stroke) AND (Thrombolytic Therapy)] AND [(Stroke) AND (Thrombectomy)].

La búsqueda inicial, tomando en cuenta los filtros de selección, arrojó un total de 8 738 resultados, de los cuales se eliminaron los duplicados. De las publicaciones más pertinentes con el objeto de estudio, se realizó una lectura del texto completo y se incluyeron 32 artículos, además se consultaron 4 libros con calidad y validez adecuada para el fin de la revisión.

DESARROLLO

La hipertensión arterial es el factor de riesgo asociado más importante en la aparición de ACV, presente en el 55-81 % de los pacientes. Otros factores son los relacionados con un mayor riesgo cardiovascular, tales como hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo^{3,4}.

La clasificación de los subgrupos etiológicos del ACV isquémico se encuentra en constante avance. El sistema de clasificación etiológica actual consiste en dos categorías principales: clasificación fenotípica (CF) y clasificación causal (CC)⁵.

La CF se basa en la organización de todos los resultados anormales que se encuentran en las pruebas, sin ponderar a la causa más probable, es decir, asigna un grado de probabilidad para cada posible etiología del ACV. El sistema ASCO (aterotrombosis, enfermedad de los vasos pequeños, causas cardíacas y otras causas poco comunes) es un ejemplo de este tipo de clasificación. Por otro lado, la CC asigna al paciente en una sola categoría, siendo su objetivo establecer la causa más probable, sin tener enfoque en otras enfermedades asociadas. El sistema TOAST es un claro ejemplo de esta clasificación⁵.

Existe un sistema que integra tanto la CF como CC: el sistema de clasificación causativa de accidentes cerebrovasculares (CCS) que ha demostrado poseer menos limitantes que los demás y clasifica a los pacientes según grupo etiológico específico⁵.

Fisiopatología

El principal componente fisiopatológico del ACV isquémico es la disminución del flujo sanguíneo en un segmento del encéfalo o del tallo cerebral (Figura 1).

La excitotoxicidad se refiere a la vía final común para la lesión y muerte neuronal que es causada por una actividad excesiva del glutamato y los efectos que son mediados por este receptor. La interacción del glutamato con uno de sus receptores, el N-metil-D-aspartato (NMDAr) está implicada directamente en la lesión neuronal. Este abre un conducto de calcio de gran diámetro que permite al calcio entrar al espacio intracelular (EIC) y que el potasio salga al espacio extracelular (EEC), lo que desencadena un potencial de acción prolongado. Ahora bien, la cantidad de glutamato tiene una estricta y rigurosa regulación, ya que su concentración en el EIC es 16 veces mayor a del EEC^{6,7,8}.

La isquemia genera que el transporte y regulación del glutamato se detengan y se produzca incremento de su concentración extracelular, lo que ocasiona la interacción de este con el NMDAr y la apertura de estos receptores con la consiguiente entrada excesiva de calcio al EIC. El calcio provoca una serie de sucesos a los que se les denomina la "cascada de calcio", los cuales inducen la liberación de enzimas intracelulares que degradan proteínas, forman radicales libres, causan lesión en las mitocondrias, fragmentan el ácido desoxirribonucleico (DNA), promueven la peroxidación lipídica, la ruptura nuclear, la apoptosis y el edema cerebral⁷.

La lesión mitocondrial es sucesiva a la cascada de calcio ya que este, se acumula en las mitocondrias, alterando su funcionamiento y permitiendo la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mtPTP) y liberación del citocromo C que lleva al colapso mitocondrial, promoviendo la apoptosis⁶.

Cuando el calcio ingresa, activa la producción de óxido nítrico (NO), un tipo de especie reactiva del nitrógeno (RNS), por medio de la enzima óxido nítrico sintasa. Una vez formado este puede interactuar con el superóxido (tipo de especie reactiva de oxígeno o ROS) formando peroxinitrito (ONOO⁻), que es un potente agente nitrante^{6,9}. Cuando los ROS y RNS interactúan, el NO disminuye, y por ende la vasodilatación, decrementando aún más la perfusión del cerebro^{6,9}.

En el momento que la isquemia cesa por la resolución de cualquiera de sus etiologías, la perfusión de las células nerviosas vuelve, y con ella, la posibilidad de generar lesión en el tejido, esto debido a que cuando el tejido es privado de oxígeno, las células recurren a la glucólisis anaerobia, generando lactato, el cual altera el equilibrio ácido-base cerebral, que puede conducir a la destrucción celular^{9,10}.

De la misma manera, la isquemia repercute en la cadena de transporte de electrones (CTE) mitocondrial. Esta requiere del oxígeno como aceptor final de los electrones, por lo que estos se quedan atrapados en los complejos de la cadena, saturándose y aumentando el potencial de membrana mitocondrial. Una vez que la isquemia cesa, se vuelve a introducir el oxígeno en la CTE, con la consiguiente producción excesiva de

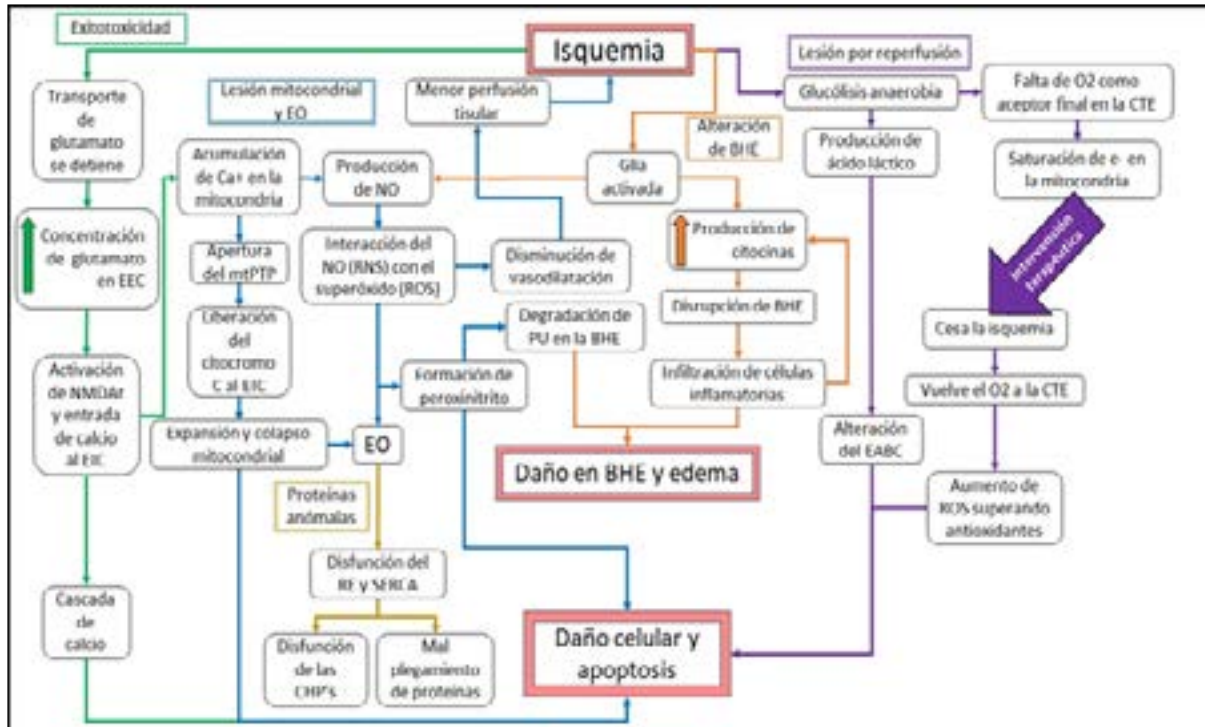


Figura 1. Descripción de los sucesos fisiopatológicos en el ACV isquémico, desde la isquemia hasta el daño celular y en la BHE, apoptosis y edema

Abreviaturas: BHE: barrera hematoencefálica, CHP's: proteínas chaperonas, CTE: cadena de transporte de electrones, DNA: Ácido desoxirribonucleico, e⁻: electrones, EABC: estado ácido base del cerebro, EEC: espacio extracelular, EIC: espacio intracelular, EO: estrés oxidativo, mtPTP: poro de transición de permeabilidad mitocondrial, NMDAR: receptor de N-metil-D-aspartato, NO: óxido nítrico, O₂: oxígeno, PU: proteínas de unión, RE: retículo endoplasmático, RNS: especie reactiva de nitrógeno, ROS: especie reactiva de oxígeno, SERCA: bomba sarcoplasmática / RE de ATPasa de calcio.

Simbología: flechas verdes: excitotoxicidad. Flechas azules: lesión mitocondrial y estrés oxidativo. Flechas doradas: mecanismo de las proteínas anómalas. Flechas púrpuras: lesión por reperusión.

especies reactivas del oxígeno (ROS), superando los mecanismos antioxidantes fisiológicos lo que genera daño en estructuras intracelulares (lípidos que constituyen la membrana celular y el DNA) y extracelulares (vasos sanguíneos y barrera hematoencefálica [BHE])^{9,10}.

El estrés oxidativo y la falta de ATP alteran la función del retículo endoplasmático (RE), específicamente la bomba sarcoplasmática / RE de ATPasa de calcio (SERCA), impidiendo la óptima síntesis proteica, produciendo proteínas mal plegadas y disfunción de las chaperonas⁶.

La cascada de células y factores inflamatorios, dan como resultado la disfunción de la BHE. En condiciones fisiológicas neutrófilos, monocitos y linfocitos B y T no suelen penetrar dicha barrera, esto gracias a todos los componentes de la unidad neurovascular (UNV) que la integran¹¹.

Después de la isquemia, la microglía y los astrocitos son activados, aumentando la producción de citocinas, quimiocinas, factor de crecimiento vascular

endotelial (VEGF) y metaloproteinasas de la matriz (MMP) en el tejido isquémico, ocasionando la disrupción de la BHE, lo que permite que las células mencionadas (especialmente neutrófilos) penetren, dando como resultado la liberación de más citocinas y activando más células gliales^{11,12}.

La identificación temprana de los síntomas característicos del ACV isquémico es indispensable para su oportuna atención¹³.

El cuadro clínico presente al momento de la evaluación inicial depende de la localización anatómica y extensión de la lesión. Los principales territorios vasculares alterados y sus signos y síntomas correspondientes son²:

Circulación anterior

- Arteria cerebral anterior: hemiparesia e hipostesia contralateral, disartria, incontinencia urinaria, apatía, abulia y desinhibición.
- Arteria cerebral media:
 - Porción M1: hemiplejía e hipostesia contralateral, hemianopsia homónima, desviación forzada de la mi-

rada, alteración del estado de conciencia y afasia si se afecta el hemisferio dominante.

Porción M2 y M3: hemiparesia e hipoestesia contralateral, disartria y hemianopsia homónima.

Porción M4: afectación de funciones corticales como el lenguaje (disgrafía, discalculia, agrafostesia y apraxias).

Circulación posterior

- Arteria vertebral posterior: afectación del campo visual contralateral, agnosia visual, o ceguera cortical o crisis visuales
- Territorio vertebrobasilar: compromiso cerebeloso o tronco encefálico de acuerdo con la arteria afectada

La escala del *National Institute of Health Stroke* (NIHSS) permite medir objetivamente el estado clínico del paciente, cuantificar el déficit neurológico, identificar qué pacientes son candidatos a intervención fibrinolítica o mecánica y cuáles tienen mayor riesgo de complicaciones^{2,13}.

Para establecer el diagnóstico se recomienda el uso de la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral simple como estudio inicial y se debe realizar dentro de los primeros 20 minutos de ingreso hospitalario y antes de iniciar cualquier terapia específica. Mediante la TAC se obtiene el puntaje ASPECTS, el cual es usado para medir signos tempranos de isquemia cerebral. Para que la terapia trombolítica sea beneficiosa, los candidatos deben de obtener un puntaje mayor o igual que 7 (escala del 0-10)². Asimismo, la angiografía por tomografía computarizada (angio-TAC) de cerebro y vasos de cuello, permite evaluar los grandes vasos intracraneales, identificar áreas ocluidas o estenóticas y circulación colateral. Esta debe realizarse en aquellos pacientes que son candidatos a terapia endovascular^{2,13}.

Por otro lado, la resonancia magnética (RM) convencional puede detectar anomalías de difusión o perfusión cerebral y determinar el tiempo de evolución de un ACV, por lo que es útil para excluir HIC antes de la administración intravenosa de trombolíticos^{14,15}.

Manejo terapéutico del ACV isquémico

Las guías actuales para el manejo temprano del ACV isquémico agudo señalan dos estrategias para restaurar la circulación: trombólisis y trombectomía. La primera consiste en la administración de fármacos trombolíticos, ya sea mediante vía intravenosa (TIV) o intraarterial (TIA) y la segunda se realiza mediante el empleo de diversos dispositivos (catéteres o stents) para eliminar la oclusión. La ventana terapéutica depende del método utilizado^{16,17,18}.

Sin embargo, el principal riesgo de estas terapias de reperfusión cerebral es la transformación del infarto en hemorragia intracraneal sintomática (HICs), pues los hematomas causan un efecto ocupativo (o "de masa"), que afecta las estructuras adyacentes y favorece el deterioro cognitivo, e incluso la muerte^{19,20}.

Las guías más actuales sobre el manejo temprano del ACV isquémico de la Asociación Estadounidense de Accidentes Cerebrovasculares (ASA) recomiendan que, como primera acción, se emplee la TIV con alteplasa en los pacientes que sean candidatos a ella, antes de realizar estudios de neuroimagen u otros, ya que el beneficio de la terapia es proporcional a la rapidez con la que se comience. Para que la terapia sea exitosa, se tiene que administrar entre 3-4,5 horas después del inicio de los síntomas (ventana de reperfusión). Además, se menciona que los pacientes que sean candidatos a tratamiento con TIV deberán recibirla, aunque se esté considerando el uso de la trombectomía mecánica (TM)^{2,13,21}.

Asimismo, Campbell BC *et al.*²², compararon a la tenecteplasa versus la alteplasa como manejo previo a la TM en el ACV isquémico. Concluyeron que la administración de tenecteplasa fue más rápida que la de alteplasa, y no fue inferior en la restauración de la perfusión donde se encontraba la oclusión arterial. No obstante, el resultado funcional fue mejor con tenecteplasa que con alteplasa (según la escala de Rankin modificada) y, por último, no difirió significativamente la incidencia de recuperación a la función independiente de tenecteplasa en comparación con la alteplasa.

La trombectomía tiene una mayor ventana terapéutica que la TIV, específicamente dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas. Además, dicho tratamiento también fue efectivo en la oclusión de grandes vasos, con un periodo de ventana de tiempo extendido (hasta 12 horas)²³. Según su mecanismo de acción, las técnicas endovasculares se clasifican en cuatro grupos: técnicas de ruptura del trombo, trombectomía, recanalización por stent y stents recuperables (stent-retriever)^{17,24}.

Dentro de las técnicas de ruptura de trombo, la técnica más utilizada es sondear el trombo con un microhilo y/o aproximar un microcatéter hacia él. Otras, como la angioplastia transluminal con balón percutánea (PTA), el sistema EKOS (que utiliza vibración ultrasónica aplicada en el trombo) y el sistema EPAR (que emplea tecnología láser para emulsionar el trombo) se agrupan en esta categoría, no obstante, son utilizadas con menor frecuencia^{17,25}.

Los dispositivos de trombectomía ingresan en el sitio de oclusión, y según el lugar donde se aplica la fuerza sobre el trombo, se dividen en trombectomía proximal o distal¹⁷. Dentro de los proximales, los dispositivos de aspiración son los más usados; logran eliminar la oclusión al aplicar fuerza adyacente al trombo y succionarlo por un catéter guía. Por otro lado, dentro de los dispositivos distales se incluye el Coil retriever, el cual, una vez que alcanza el trombo, introduce un microcatéter en él y lo envuelve, desplegándolo hacia atrás para extraerlo y eliminar la oclusión^{26,27,28}. Aunque los dispositivos proximales son más rápidos y con menor tasa de complicaciones, los

distales han demostrado mayor éxito en la eliminación del trombo¹⁷.

El stent o stent intracraneal es un dispositivo expandible que se introduce generalmente desde la arteria femoral hasta alcanzar la arteria afectada, colocándose de forma permanente. Este, comprime el trombo contra la pared del vaso de manera que restaura el flujo sanguíneo inmediatamente una vez colocado, sin necesidad de pasar repetitivamente en el lugar de oclusión (como en dispositivos de trombectomía mencionados anteriormente). Sin embargo, se ha señalado que el stent puede causar estenosis en el 30 % de las arterias cerebrales con aterosclerosis intracraneal a las que se les coloca el dispositivo¹⁹.

El stent-retriever o stentriever es un dispositivo más moderno para la recanalización del flujo sanguíneo; combina dos mecanismos de acción: restaura inmediatamente el flujo sanguíneo (mediante la expansión del stentriever en el trombo) y captura y retira el coágulo (debido a la malla que se incrusta en el trombo). Así se pueden evitar las complicaciones derivadas de la implantación permanente del stent^{17,18}. Es similar al stent intracraneal, no obstante, el stentriever no se queda en el vaso sanguíneo, sino que se inserta de 5 a 10 minutos, para que el trombo se acople dentro de los intersticios del dispositivo, y después se retira (permitiendo que el trombo retroceda con él)^{17,29}.

Comparación de abordajes endovasculares

Aunque las distintas técnicas endovasculares han dado resultados prometedores, actualmente, las dos principales para el tratamiento del ACV isquémico son la trombectomía por aspiración directa y el stentriever²⁰.

En distintos artículos de reciente publicación, se comparan estas dos intervenciones, y a pesar de que ambas presentan buenos resultados, con tasas de recanalización mayores al 80 % y discapacidad mínima a los 90 días post-intervención, la trombectomía por aspiración directa ha mostrado tener mejores tasas de recanalización exitosa y menor mortalidad, así como menos eventos de HIC^{21,24}. También, la aspiración directa como primer método de intervención es seguro y efectivo, además de permitir el uso de stentriever como terapia de rescate, si es que la aspiración no alcanza una exitosa recanalización y puede alcanzar tiempos de procedimiento más cortos^{22,30}.

Costo-efectividad de la trombectomía por aspiración versus stent-retriever

El análisis de costo-minimización de Malhotra *et al.*²⁰ revela que el costo por aspiración directa, como tratamiento endovascular de primera línea es menor que el manejo con stentriever como primera elección. Asimismo, el estudio de Turk *et al.*²⁴ que compara ambas intervenciones como alternativas de primera línea en la oclusión de vasos largos, señala

que sus resultados clínicos se lograron con costos de dispositivo significativamente más bajos en el manejo de la trombectomía por aspiración que por stentriever.

Trombectomía mecánica con o sin trombólisis intravenosa

La evidencia sugiere que pacientes sometidos a terapia endovascular temprana tienen mejor beneficio funcional que con o sin la terapia médica sola^{31,32,33}. En pacientes con ACV isquémico agudo por oclusión de grandes vasos, la TM sola no es inferior, con respecto al resultado funcional, a la TM precedida por alteplasa intravenosa³⁴. Aunado a ello, la TM en conjunto con la TIV es costo-efectiva en comparación con la TIV sola^{33,35}.

Es por esto que, si el paciente es candidato a la intervención endovascular, esta debe de ser considerada como atención médica estándar en el manejo del ACV isquémico agudo en las primeras 8 horas después del inicio de los síntomas^{16,36}.

Alternativas e innovación terapéutica

La hipotermia cerebral leve (HCL) con 33 grados Celsius, se ha posicionado como una prometedora terapia de neuroprotección en el ACV isquémico. A pesar de que existe extensa evidencia preclínica sobre su efectividad, el beneficio en el humano no se ha establecido^{6,12}.

Por cada grado Celsius que decremента, el consumo de oxígeno y glucosa disminuye 5 %, previniendo la pérdida de energía y sustratos metabólicos. También, limita la excitotoxicidad al disminuir la acumulación de glutamato en el EEC y la entrada desregulada de calcio al EIC. Asimismo, evita la activación de las MPP, las cuales, degradan proteínas de unión de la BHE causando edema^{6,12}.

Terapia celular: tratamiento con células madre

La Terapia con Células Madre (TCM) tiene como objetivo ayudar a la rehabilitación y regeneración neuronal post-ACV²⁶.

Existen dos modalidades de esta terapia para el ACV isquémico: endógena (con las propias células progenitoras neurales [CPN]) y exógena (con trasplante de células de una fuente externa al individuo). En el enfoque endógeno se estimula el crecimiento, movilización y estabilización de las CPN que pueden diferenciarse en oligodendrocitos, astrocitos y células endimarias. En el giro dentado y en la zona subventricular existen células capaces de reemplazar a las neuronas que están por morir. Sin embargo, la mayoría de las células que se forman no se integran y mueren^{6,26,27}. En el enfoque exógeno, se trasplanta células progenitoras neurales de una fuente externa, que por medio del patotropismo (capacidad innata para migrar) se integran al tejido lesionado, conduciendo al reemplazo de células dañadas, plasticidad, inmunomodulación y efectos tróficos. No obstante, como en el abordaje endógeno

no, la mayoría de estas células tampoco se integran y, por ende, mueren^{6,26}.

CONCLUSIONES

El manejo primario del ACV isquémico agudo con trombectomía mecánica por aspiración directa, es costo-efectivo (en comparación del stentriever), con mejores resultados funcionales que la trombólisis por sí sola y es eficaz con o sin la misma, puntualizando en el mejor desenlace, mayor tiempo de ventana y mejores tasas de recanalización que presenta.

AUTORÍA

Carlos Martínez-Zarazúa: concepción, investigación bibliográfica, metodología y diseño del artículo, supervisión, redacción del borrador, revisión y edición. **María Gabriela Torres-Rivera:** concepción, investigación bibliográfica, metodología y diseño del artículo y redacción del borrador.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goldman L, Schafer A. Goldman-Cecil Medicine. Volumen 2. 26va ed. Madrid: Elsevier; 2019.
- García C, Martínez A, García V, Ricarte-Fajardo A, Torres I, Coral J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. Univ. Med. [Internet]. 2019 [citado 10/08/2020]; 60(3):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-3.actu>
- De la Garza-Longoria RS, Maldonado-Mancillas JA, Mendoza-Múzquiz PL, Sánchez L. Incidencia de enfermedad cerebrovascular en un servicio de Medicina Interna. Med Int Méx [Internet]. 2018 [citado 10/08/2020]; 34(6):874-80. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2062>
- Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. Continuum (Minneapolis Minn) [Internet]. 2017 [citado 10/08/2020]; 23(1):15-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000416>
- Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand?. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2017 [citado 10/08/2020]; 159: 93-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.05.019>
- George P, Steinberg G. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments. Neuron [Internet]. 2015 Jul [10/08/2020]; 87(2):297-309. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.041>
- Norris T, Lalchandani, R. Porth's Pathophysiology. 10va ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- Splittgerber R, Snell. Neuroanatomía clínica. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- Baynes J, Dominiczak M. Bioquímica médica. 5th ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
- Koh S, Park H. Neurogenesis in stroke recovery. Transl. Stroke Res [Internet]. 2016 [citado 10/08/2020]; 8:3-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0460>
- Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. Am J Physiol Cell Physiol [Internet]. 2019 [citado 10/08/2020]; 316(2):C135-C153. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
- Kurusu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. Neuropharmacology [Internet]. 2018 [citado 10/08/2020]; 134(Pt B):302-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025>
- Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. 2019 [citado 10/08/2020]; 50(12):e355-e380. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
- Campbell BC. Thrombolysis and thrombectomy for acute ischemic stroke: strengths and synergies. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2017 [citado 10/08/2020]; 43(2):185-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585078>
- Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. JAMA [Internet]. 2015 [citado 10/08/2020]; 313(14):1451-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3058>
- Martins SO, Mont'Alverne F, Rebelo LC, Abud DG, Silva GS, Lima FO, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 10/08/2020]; 382(24):2316-2326. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000120>
- Mordasini P, Gralla J. Developments in mechanical thrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke. Expert Rev Med Devices [Internet]. 2016 [citado 10/08/2020]; 13(1):71-81. Dis-

ponible en: <https://doi.org/10.1586/17434440.2015.1124019>

18. Pierot L, Gawlitza M, Soize S. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2017 [citado 10/08/2020]; 173(9):594-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuroi.2017.09.005>

19. Asadi H, Dowling R, Yan B, Wong S, Mitchell P. Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Intern Med J* [Internet]. 2015 [citado 10/08/2020]; 45(8):798-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imj.12652>

20. Malhotra A, Boltyenkov A, Wu X, Matouk C, Forman H, Gandhi D, et al. Endovascular contact aspiration versus stent retriever for revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: a cost-minimization analysis. *World Neurosurg* [Internet]. 2020 [citado 10/08/2020]; 139:e23-e31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.078>

21. Phan K, Maingard J, Kok HK, Dmytri A, Goyal S, Chandra R, et al. Contact aspiration versus stent-retriever thrombectomy for distal middle cerebral artery occlusions in acute ischemic stroke: meta-analysis. *Neurointervention* [Internet]. 2018 [citado 10/08/2020]; 13(2):100-9. Disponible en: <https://doi.org/10.5469/neuroint.2018.00997>

22. Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [citado 20/08/2020]; 378(17):1573-1582. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405>

23. Primiani CT, Vicente AC, Brannick MT, Turk AS, Mocco J, Levy EI, et al. Direct aspiration versus stent retriever thrombectomy for acute stroke: a systematic review and meta-analysis in 9127 patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2019 [citado 10/08/2020]; 28(5):1329-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.034>

[tps://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.034](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.034)

24. Turk III AS, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy Ra, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado 10/08/2020]; 393(10175):998-1008. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30297-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30297-1)

25. Xing PF, Yang PF, Li ZF, Zhang L, Shen HJ, Zhang YX, et al. comparison of aspiration versus stent retriever thrombectomy as the preferred strategy for patients with acute terminal internal carotid artery occlusion: a propensity score matching analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2020 [citado 10/08/2020]; 41(3):469-476. Disponible en: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6414>

26. Zafar M, Mussa M, Memon RS, Nadeem S, Usman MS, Siddiqi J, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* [Internet]. 2020 [citado 10/08/2020]; 12(5):e8380. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.8380>

27. Bernstock JD, Peruzzotti-Jametti L, Ye D, Gessler FA, Maric D, Vicario N, et al. Neural stem cell transplantation in ischemic stroke: A role for preconditioning and cellular engineering. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2017 [citado 10/08/2020]; 37(7):2314-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0271678X17700432>

28. Venkat P, Shen Y, Chopp M, Chen J. Cell-based and pharmacological neurorestorative therapies for ischemic stroke. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018 [citado 10/08/2020]; 134(Pt B):310-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.036>

29. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [citado 20/08/2020]; 379(7):611-622. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>

30. Marmagkiolis K, Hakeem A, Cilingiroglu M, Gundogdu B, Iliescu C, Tsitlakidou D, et al. Safety and efficacy of stent retrievers for the management of acute ischemic stroke: comprehensive review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 [citado 20/08/2020]; 8:1758-1765. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.021>

31. Bush CK, Kurimella D, Cross LJS, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 20/08/2020]; 11(1):e0147287. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147287>

32. Lambrinos A, Schaink AK, Dhallia I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2016 [citado 20/08/2020]; 43(4):455-460. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.30>

33. Health Quality Ontario. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2016 [citado 20/08/2020]; 16(4):179. Disponible en: <https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Journal-Ontario-Health-Technology-Assessment-Series/hta-mechanical-thrombectomy>

34. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 20/08/2020];

382(21):1981-1993. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001123>

35. Achit H, Soudant M, Hosseini K, Bannay A, Epstein J, Bracard S, et al. Cost-Effectiveness of thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: The THRACE Randomized Controlled

Trial. *Stroke* [Internet]. 2017 [citado 20/08/2020]; 48(10):2843-2847. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017856>

36. Balami JS, Sutherland BA, Edmunds LD, Grunwald IQ, Neuhaus AA, Hadley G, et al. A systematic review and meta-analysis

of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* [Internet]. 2015 [citado 20/08/2020]; 10(8):1168-1178. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijss.12618>

Thrombolytic versus endovascular management in ischemic stroke

ABSTRACT

Introduction: ischemic stroke is an endemic condition; Its approach has been studied and new techniques and technologies have been developed for its treatment. Currently there are two types of therapies, thrombolysis and thrombectomy. Although both therapies have been widely studied, there is controversy over which of these has better recanalization rates and functional results. **Objective:** to characterize ischemic stroke by comparing therapeutic approaches for the management of the disease. **Method:** a bibliographic review was carried out for which the PubMed, Cochrane and SciELO databases were consulted using the descriptors "Stroke", "Thrombectomy", "Thrombolytic Therapy" and the following selection criteria: systemic reviews, meta-analysis, clinical and preclinical trials, clinical practice guidelines and published bibliographic reviews from 2015 to 2020, with a total of 32 articles and 4 books consulted with adequate quality and validity. **Development:** mechanical thrombectomy has generated good functional results, with better recanalization rates and a longer therapeutic window period, compared to thrombolysis, with direct aspiration being cost-effective and with better results than the application of the stentriever. **Conclusions:** the primary management of acute ischemic stroke with mechanical thrombectomy by direct aspiration is cost-effective, with better functional results than thrombolysis alone and is effective with or without it.

Keywords: Stroke; Thrombectomy; Thrombolytic Therapy.



Este artículo de Revista 16 de Abril está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Revista 16 de Abril.

Thrombolytic management versus endovascular in ischemic stroke

Carlos Martínez-Zarazúa¹*, María Gabriela Torres-Rivera¹

¹ Universidad de Guadalajara Lamar. Facultad de Medicina. Jalisco, México.

ABSTRACT

Introduction: ischemic stroke is an endemic condition; its approach has been the subject of study and new techniques and technologies have been developed for its treatment. Currently there are two types of therapies, thrombolysis and thrombectomy. Although both therapies have been extensively studied, there is controversy as to which of these has better recanalization rates and functional outcomes. **Objective:** to characterize ischemic stroke by comparing the therapeutic approaches for the management of the pathology. **Method:** a literature review was performed for which PubMed, Cochrane and SciELO databases were consulted, using the descriptors "Stroke", "Thrombolytic Therapy" and "Thrombectomy" and the following selection criteria: systemic reviews, meta-analyses, clinical and preclinical trials, clinical practice guidelines and literature reviews published from 2015 to 2020, with a total of 32 articles and 4 books consulted with adequate quality and validity. **Development:** mechanical thrombectomy has generated good functional results, with better recanalization rates and longer therapeutic window period, compared to thrombolysis, being direct aspiration cost-effective, with better results than stentriever application. **Conclusions:** primary management of acute ischemic stroke with mechanical thrombectomy by direct aspiration is cost-effective, with better functional results than just thrombolysis and it is effective with or without thrombolysis.

Keywords: Ischemic Stroke; Thrombolytic therapy; Thrombectomy.

Ischemic stroke is an acute neurological lesion that is classified according to its etiology into: cerebral ischemia and cerebral hemorrhage. Cerebral ischemia is an injury resulting from decreased cerebral perfusion and nutrition due to insufficient blood supply. It may present as a transient ischemic attack (TIA), which is a type of focal neurological ischemia lasting less than 60 minutes, or as a permanent cerebral infarction. Cerebral hemorrhage is an injury resulting from the accumulation of blood within the cranial vault; it may present as intracerebral hemorrhage (ICH) if the bleeding is focal and occurs from a vessel into the parenchyma or as subarachnoid hemorrhage (SAH) if it is within the subarachnoid space^{1,2}.

Although hemorrhagic stroke has a worse prognosis, ischemic stroke has a higher incidence. Stroke

is the second leading cause of mortality worldwide (9,7 %) and the second most common cause of disability. Eighty percent of cases are of ischemic origin (ITA 20 %, cerebral infarction 80 %) and 15-20 % are hemorrhagic (ICH 10-15 %, SAH 5-7 %)³.

Currently, the two main therapeutic approaches are intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical thrombectomy (MT). Although both therapies have been extensively studied, there is controversy as to which of these has better recanalization rates and functional outcomes. The aim of this review is to characterize ischemic stroke by comparing both therapeutic approaches in the management of the pathology.

METHOD

A literature review was conducted in August 2020. The search strategy was automated, in the databases: PubMed, Cochrane and SciELO. The descriptors used for the search were: "Accidente Cerebrovascular", "Terapia Trombolítica" and "Trombectomía", in Spanish; for English: "Ischemic stroke", "Thrombectomy", "Thrombolytic Therapy".

The selection criteria were: systemic reviews, meta-analyses, clinical and preclinical trials, clinical practice guidelines, and literature reviews published from 2015 to 2020, in English and Spanish. Two search strategies were used, one for Spanish: (Accidente Cerebrovascular) AND (Terapia Trombolítica) AND [(Accidente Cerebrovascular) AND

 OPEN ACCESS

*Corresponding author: Carlos Martínez-Zarazúa
Email: carlos.mtz.zarazua@gmail.com

Published: January 05th, 2022

Received: March 03th, 2021; **Accepted:** March 19th, 2021

Cite as:

Martínez-Zarazúa C, Torres-Rivera MG. Manejo trombolítico versus endovascular en el accidente cerebrovascular isquémico. 16 de Abril [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61(283):e1148. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1148

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

(Trombectomía)]; and another for English: [(Ischemic Stroke) AND (Thrombolytic Therapy)] AND [(Stroke) AND (Thrombectomy)].

The initial search, taking into account the selection filters, yielded a total of 8738 results, of which duplicates were eliminated. Of the publications most relevant to the object of the study, the text was entirely read and 32 articles were included; in addition, 4 books with adequate quality and validity for the purpose of the review were consulted.

DEVELOPMENT

Arterial hypertension is the most important risk factor associated with the onset of stroke, present in 55-81 % of patients. Other factors are related to increased cardiovascular risk, such as hyperlipidemia, diabetes mellitus and smoking^{3,4}.

The classification of etiologic subgroups of ischemic stroke is constantly advancing. The current etiological classification system consists of two main categories: phenotypic classification (PC) and causal classification (CC)⁵.

PC is based on the organization of all abnormal test results found, without weighting to the most likely cause, i.e., it assigns a degree of probability for each possible etiology of the stroke. The ASCO system (atherothrombosis, small vessel disease, cardiac and other rare causes) is an example of this type of classification. On the other hand, CC assigns the patient into a single category, its objective being to establish the most probable cause, without focusing on other associated diseases. The TOAST system is a clear example of this classification⁵.

There is a system that integrates both PC and CC: the causative stroke classification system (CCS), which has been shown to be less limiting than the others and classifies patients according to specific etiological groups⁵.

Pathophysiology

The main pathophysiological component of ischemic stroke is decreased blood flow in a segment of the brain or brain stem (Figure 1).

Excitotoxicity refers to the common final pathway for neuronal injury and death that is caused by excessive glutamate activity and effects that are mediated by this receptor. The interaction of glutamate with one of its receptors, N-methyl-D-aspartate (NMDAr) is directly involved in neuronal injury. It opens a large-diameter calcium channel that allows calcium to enter the intracellular space (ICS) and potassium to exit into the extracellular space (ECS), triggering a prolonged action potential. However, the amount of glutamate is strictly and tightly regulated, since its concentration in the ICS is 16 times higher than

in the ECS^{6,7,8}.

Ischemia causes the transport and regulation of glutamate to stop and an increase in its extracellular concentration, which causes its interaction with NMDAr and the opening of these receptors with the consequent excessive entry of calcium into the ICS. Calcium triggers a series of events referred to as the "calcium cascade", which induces the release of intracellular enzymes that degrade proteins, form free radicals, cause mitochondrial injury, fragment deoxyribonucleic acid (DNA), promote lipid peroxidation, nuclear breakdown, apoptosis and brain edema⁷.

Mitochondrial injury follows the calcium cascade as calcium accumulates in the mitochondria, altering their function and allowing the opening of the mitochondrial permeability transition pore (mtPTP) and release of cytochrome C leading to mitochondrial collapse, promoting apoptosis⁶.

When calcium enters, it activates the production of nitric oxide (NO), a type of reactive nitrogen species (RNS), by the enzyme nitric oxide synthase. Once formed, it can interact with superoxide (a type of reactive oxygen species or ROS) to form peroxynitrite (ONOO⁻), which is a potent nitrating agent^{6,9}. When ROS and RNS interact, NO decreases, and thus vasodilation, further decreasing brain perfusion^{6,9}.

When ischemia ceases due to the resolution of any of its etiologies, nerve cell perfusion returns, and with it, the possibility of generating tissue injury, because when the tissue is deprived of oxygen, the cells resort to anaerobic glycolysis, generating lactate, which alters the brain acid-base balance, which can lead to cell destruction^{9,10}.

Likewise, ischemia has repercussions on the mitochondrial electron transport chain (ETC). This requires oxygen as the final electron acceptor, so that electrons are trapped in the chain complexes, becoming saturated and increasing the mitochondrial membrane potential. Once ischemia ceases, oxygen is reintroduced into the ETC, with the consequent excessive production of reactive oxygen species (ROS), overcoming physiological antioxidant mechanisms and causing damage to intracellular structures (lipids that constitute the cell membrane and DNA) and extracellular structures (blood vessels and blood-brain barrier [BBB])^{9,10}.

Oxidative stress and lack of ATP alter endoplasmic reticulum (ER) function, specifically the sarcoplasmic/ER calcium ATPase pump (SERCA), preventing optimal protein synthesis, producing misfolded proteins and chaperone dysfunction⁶.

The cascade of inflammatory cells and factors results in BBB dysfunction. Under physiological conditions neutrophils, monocytes and B and T lymphocytes do not usually penetrate this barrier,

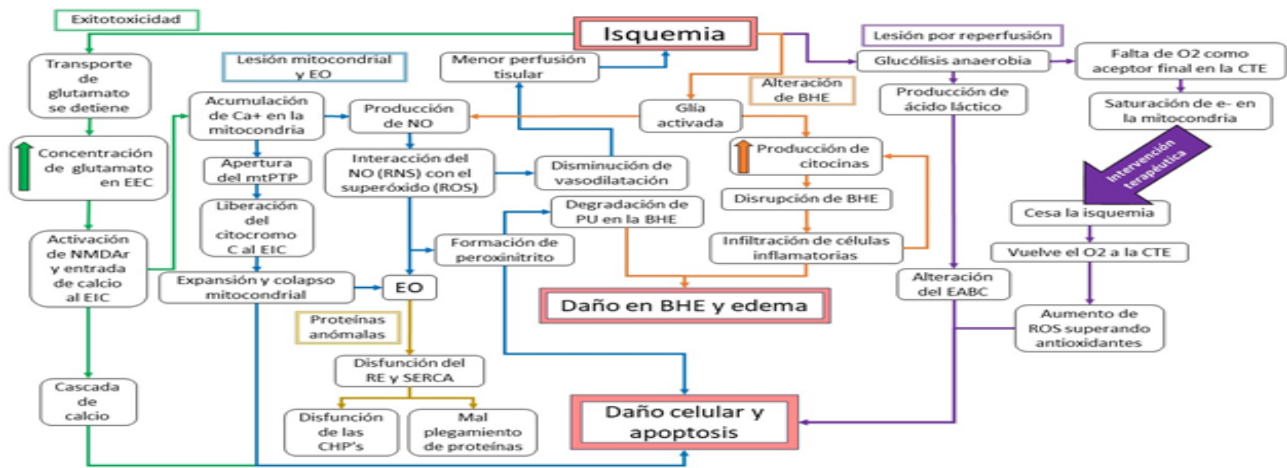


Figure 1. Description of pathophysiological events in ischemic stroke, from ischemia to cellular and BBB damage, apoptosis and edema.

Abbreviations: BBB: blood-brain barrier, CHP's: chaperone proteins, ETC: electron transport chain, DNA: deoxyribonucleic acid, e-: electrons, ABSB: acid-base state of the brain, ECS: extracellular space, ICS: intracellular space, EO: oxidative stress, mtPTP: mitochondrial permeability transition pore, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, NO: nitric oxide, mtPTP: mitochondrial permeability transition pore, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, NO: nitric oxide, O₂: oxygen, PU: binding proteins, ER: endoplasmic reticulum, RNS: reactive nitrogen species, ROS: reactive oxygen species, SERCA: sarcoplasmic/ER calcium ATPase pump.

Symbology: green arrows: excitotoxicity. Blue arrows: mitochondrial injury and oxidative stress. Golden arrows: mechanism of abnormal proteins. Purple arrows: reperfusion injury.

thanks to all the components of the neurovascular unit (NVU) that comprise it¹¹.

After ischemia, microglia and astrocytes are activated, increasing the production of cytokines, chemokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in the ischemic tissue, causing disruption of the BBB, which allows the aforementioned cells (especially neutrophils) to penetrate, resulting in the release of more cytokines and activating more glial cells^{11,12}.

Early identification of the characteristic symptoms of ischemic stroke is essential for timely care¹³.

The clinical picture present at the time of initial evaluation depends on the anatomical location and extent of the lesion. The main altered vascular territories and their corresponding signs and symptoms are²:

Anterior circulation

Anterior cerebral artery: contralateral hemiparesis and hypoesthesia, dysarthria, urinary incontinence, apathy, abulia and disinhibition.

Middle cerebral artery:

Portion M1: contralateral hemiplegia and hypoesthesia, homonymous hemianopsia, forced gaze deviation, altered consciousness and aphasia if the dominant hemisphere is affected.

Portion M2 and M3: contralateral hemiparesis and hypoesthesia, dysarthria and homonymous

hemianopsia

Portion M4: involvement of cortical functions such as language (dysgraphia, dyscalculia, agraphesthesia and apraxias).

Subsequent circulation

Posterior vertebral artery: contralateral visual field involvement, visual agnosia, or cortical blindness or visual seizures.

Vertebrobasilar territory: cerebellar or brainstem involvement according to the affected artery.

The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) allows objective measurement of the patient's clinical status, quantification of neurological deficit, identification of which patients are candidates for fibrinolytic or mechanical intervention and which are at greater risk of complications^{2,13}.

To establish the diagnosis, the use of simple cerebral computed axial tomography (CT) is recommended as the initial study and should be performed within the first 20 minutes of hospital admission and before initiating any specific therapy. The CT is used to obtain the ASPECTS score, which is used to measure early signs of cerebral ischemia. For thrombolytic therapy to be beneficial, candidates must obtain a score greater than or equal to 7 (0-10 scale)². Likewise, computed tomography angiography (CT angiography) of the brain and neck vessels allows evaluation of the large intracranial vessels, identification of occlu-

ded or stenotic areas and collateral circulation. This should be performed in those patients who are candidates for endovascular therapy^{2,13}.

On the other hand, conventional magnetic resonance imaging (MRI) can detect diffusion or cerebral perfusion abnormalities and determine the time course of a stroke, making it useful to exclude ICH before intravenous administration of thrombolytics^{14,15}.

Therapeutic Management of Ischemic Stroke

Current guidelines for the early management of acute ischemic stroke indicate two strategies for restoring circulation: thrombolysis and thrombectomy. The former consists of the administration of thrombolytic drugs, either intravenously (IVT) or intra-arterially (IAT) and the latter is performed using various devices (catheters or stents) to eliminate the occlusion. The therapeutic window depends on the used method^{16,17,18}.

However, the main risk of these cerebral reperfusion therapies is the transformation of the infarct into symptomatic intracranial hemorrhage (ICHs), as hematomas cause an occupational (or "mass") effect, affecting adjacent structures and favoring cognitive impairment and even death^{19,20}.

The most current guidelines on the early management of ischemic stroke from the American Stroke Association (ASA) recommend that, as a first action, IVT with alteplase should be used in patients who are candidates for it, before neuroimaging or other studies are performed, since the benefit of therapy is proportional to the speed with which it is started. For therapy to be successful, it has to be administered 3-4,5 hours after the onset of symptoms (reperfusion window). In addition, it is mentioned that patients who are candidates for treatment with IVT should receive it, even if the use of MT is being considered^{2,13,21}.

Likewise, Campbell BC et al.²² compared tenecteplase versus alteplase as pre-MT management in ischemic stroke. They concluded that tenecteplase administration was faster than alteplase, and was not inferior in restoring perfusion where arterial occlusion was present. However, functional outcome was better with tenecteplase than with alteplase (according to the modified Rankin scale) and, finally, the incidence of recovery to independent function did not differ significantly for tenecteplase compared to alteplase.

Thrombectomy has a longer therapeutic window than IVT, specifically within the first 6 hours of symptom onset. In addition, such treatment was also effective in large vessel occlusion, with an extended time window period (up to 12 hours)²³. According to their mechanism of action, endovascular techniques are classified into four groups: thrombus rupture techniques, thrombectomy, stent recanalization and retrievable stents

(stent-retriever)^{17,24}.

Among thrombus rupture techniques, the most commonly used technique is to probe the thrombus with a microneedle and/or approach a microcatheter to the thrombus. Others, such as percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTA), the EKOS system (which uses ultrasonic vibration applied to the thrombus) and the EPAR system (which uses laser technology to emulsify the thrombus) are grouped in this category, although they are used less frequently^{17,25}.

Thrombectomy devices enter the site of occlusion, and depending on where force is applied to the thrombus, they are divided into proximal or distal thrombectomy¹⁷. Within proximal thrombectomy, suction devices are the most commonly used; they eliminate the occlusion by applying force adjacent to the thrombus and suctioning it through a guide catheter. On the other hand, distal devices include the Coil retriever, which, once it reaches the thrombus, introduces a microcatheter into it and wraps around it, deploying it backwards to extract it and eliminate the occlusion^{26,27,28}. Although proximal devices are faster and have a lower complication rate, distal devices have shown greater success in removing the thrombus¹⁷.

The stent or intracranial stent is an expandable device that is generally introduced from the femoral artery until it reaches the affected artery and is permanently placed. It compresses the thrombus against the vessel wall in such a way that it restores blood flow immediately once in place, without the need to pass repeatedly at the site of occlusion (as in thrombectomy devices mentioned above). However, it has been reported that the stent can cause stenosis in 30 % of cerebral arteries with intracranial atherosclerosis to which the device is placed¹⁹.

The stent-retriever or stentriever is a more modern device for recanalization of blood flow; it combines two mechanisms of action: it immediately restores blood flow (by expansion of the stentriever in the thrombus) and captures and removes the clot (due to the mesh that is embedded in the thrombus). In this way, complications arising from permanent stent implantation can be avoided^{17,18}. It is similar to the intracranial stent, however, the stentriever does not remain in the blood vessel, but is inserted for 5 to 10 minutes, so that the thrombus docks within the interstices of the device, and is then removed (allowing the thrombus to recede with it)^{17,29}.

Comparison of endovascular approaches

Although various endovascular techniques have shown promising results, currently, the two main techniques for the treatment of ischemic stroke are direct aspiration thrombectomy and stentriever²⁰.

In several recently published articles, these two interventions are compared, and although both have good results, with recanalization rates greater than 80 % and minimal disability at 90 days post-intervention, direct aspiration thrombectomy has been shown to have better rates of successful recanalization and lower mortality, as well as fewer ICH events^{21,24}. Also, direct aspiration as the first method of intervention is safe and effective, in addition to allowing the use of stentriever as salvage therapy if aspiration does not achieve successful recanalization and can achieve shorter procedure times^{22,30}.

Cost-effectiveness of aspiration thrombectomy versus stent-retriever thrombectomy

The cost-minimization analysis by Malhotra et al.²⁰ reveals that the cost of direct aspiration as first-line endovascular treatment is lower than first-choice management with stentriever. Likewise, the study by Turk et al.²⁴ comparing both interventions as first-line alternatives in long vessel occlusion indicates that their clinical results were achieved with significantly lower device costs in the management of thrombectomy by aspiration than by stentriever.

Mechanical thrombectomy with or without intravenous thrombolysis

Evidence suggests that patients undergoing early endovascular therapy have better functional benefit than with or without just medical therapy^{31,32,33}. In patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion, TM alone is not inferior, with respect to functional outcome, to TM preceded by intravenous alteplase³⁴. Moreover, TM in conjunction with IVT is cost-effective compared to IVT alone^{33,35}.

Therefore, if the patient is a candidate for endovascular intervention, it should be considered as standard medical care in the management of acute ischemic stroke in the first 8 hours after symptom onset^{16,36}.

Therapeutic alternatives and innovation

Mild cerebral hypothermia (MCH) at 33 Celsius degrees has been positioned as a promising neuroprotective therapy in ischemic stroke. Although there is extensive preclinical evidence of its effectiveness, the benefit in humans has not been established^{6,12}.

For each Celsius degree decrease, oxygen and glucose consumption decreases by 5 %, preventing the loss of energy and metabolic substrates.

It also limits excitotoxicity by decreasing the accumulation of glutamate in the ECS and the deregulated entry of calcium into the ICS. It also prevents the activation of MMPs, which degrade BBB binding proteins causing edema^{6,12}.

Cell therapy: stem cell treatment

Stem Cell Therapy (SCT) is aimed at aiding post-ischemic stroke neuronal rehabilitation and regeneration²⁶.

There are two modalities of this therapy for ischemic stroke: endogenous (with the individual's own neural progenitor cells [NPCs]) and exogenous (with transplantation of cells from a source outside the individual). The endogenous approach stimulates the growth, mobilization and stabilization of NPCs that can differentiate into oligodendrocytes, astrocytes and ependymal cells. Cells capable of replacing dying neurons exist in the dentate gyrus and subventricular zone. However, most of the cells that are formed do not integrate and die^{6,26,27}. In the exogenous approach, neural progenitor cells are transplanted from an external source, which through pathotropism (innate ability to migrate) integrate into the injured tissue, leading to replacement of damaged cells, plasticity, immunomodulation and trophic effects. However, as in the endogenous approach, most of these cells also fail to integrate and thus die^{6,26}.

CONCLUSIONS

The primary management of acute ischemic stroke with direct aspiration mechanical thrombectomy is cost-effective (compared to stentriever), with better functional results than thrombolysis alone and is effective with or without thrombolysis, pointing out the better outcome, longer window time and better recanalization rates.

AUTHORSHIP

Carlos Martínez-Zarazúa: conception, bibliographic research, methodology and design of the article, supervision, drafting, revision and editing.
María Gabriela Torres-Rivera: conception, bibliographic research, methodology and design of the article and draft writing.

FUNDING

The authors did not receive funding for this article.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Goldman L, Schafer A. 2019. Goldman-Cecil Medicine. Volume 2. 26th ed. Madrid: Elsevier;
2. García C, Martínez A, García V, Ricaurte-Fajardo A, Torres I, Coral J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico.

- mico agudo. Univ. Med. [Internet]. 2019 [cited 08/10/2020]; 60(3):1-13. Available from: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-3.actu>
3. De la Garza-Longoria RS, Maldonado-Mancillas JA, Mendoza-Múzquiz PL, Sánchez L. Incidencia de enfermedad cerebrovascular en un servicio de Medicina Interna. *Med Int Méx* [Internet]. 2018 [cited 08/10/2020]; 34(6):874-80. Available from: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2062>
 4. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis Minn)* [Internet]. 2017 [cited 08/10/2020]; 23(1):15-39. Available from: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000416>
 5. Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2017 [cited 08/10/2020]; 159:93-106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.05.019>
 6. George P, Steinberg G. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments. *Neuron* [Internet]. 2015 Jul [cited 08/10/2020]; 87(2):297-309. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.041>
 7. Norris T, Lalchandani, R. *Porth's Pathophysiology*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
 8. Splittgerber R, Snell. *Neuroanatomía clínica*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
 9. Baynes J, Dominiczak M. *Bioquímica médica*. 5th ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
 10. Koh S, Park H. Neurogenesis in stroke recovery. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2016 [cited 08/10/2020]; 8:3-13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0460>
 11. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2019 [cited 10/08/2020]; 316(2):C135-C153. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
 12. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018 [cited 08/10/2020]; 134(PtB):302-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025>
 13. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2019 [cited 08/10/2020]; 50(12):e355-e380. Available from: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
 14. Campbell BC. Thrombolysis and thrombectomy for acute ischemic stroke: strengths and synergies. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2017 [cited 08/10/2020]; 43(2):185-90. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585078>
 15. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2015 [cited 08/10/2020]; 313(14):1451-62. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3058>
 16. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, Abud DG, Silva GS, Lima FO, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 08/10/2020]; 382(24):2316-2326. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000120>
 17. Mordasini P, Gralla J. Developments in mechanical thrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2016 [cited 08/10/2020]; 13(1):71-81. Available from: <https://doi.org/10.1586/17434440.2015.1124019>
 18. Pierot L, Gawlitza M, Soize S. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2017 [cited 08/10/2020]; 173(9):594-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.09.005>
 19. Asadi H, Dowling R, Yan B, Wong S, Mitchell P. Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Intern Med J* [Internet]. 2015 [cited 08/10/2020]; 45(8):798-805. Available from: <https://doi.org/10.1111/imj.12652>
 20. Malhotra A, Boltyenkov A, Wu X, Matouk C, Forman H, Gandhi D, et al. Endovascular contact aspiration versus stent retriever for revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: a cost-minimization analysis. *World Neurosurg* [Internet]. 2020 [cited 08/10/2020]; 139:e23-e31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.078>
 21. Phan K, Maingard J, Kok HK, Dmytri A, Goyal S, Chandra R, et al. Contact aspiration versus stent-retriever thrombectomy for distal middle cerebral artery occlusions in acute ischemic stroke: meta-analysis. *Neurointervention* [Internet]. 2018 [cited 08/10/2020]; 13(2):100-9. Available from: <https://doi.org/10.5469/neuroint.2018.00997>
 22. Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cited 08/20/2020]; 378(17):1573-1582. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405>
 23. Primiani CT, Vicente AC, Brannick MT, Turk AS, Mocco J, Levy EI, et al. Direct aspiration versus stent retriever thrombectomy for acute stroke: a systematic review and meta-analysis

- in 9127 patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2019 [cited 08/10/2020]; 28(5):1329-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.034>
24. Turk III AS, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy Ra, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COM-PASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2019 [cited 08/10/2020]; 393(10175):998-1008. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30297-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30297-1)
25. Xing PF, Yang PF, Li ZF, Zhang L, Shen HJ, Zhang YX, et al. comparison of aspiration versus stent retriever thrombectomy as the preferred strategy for patients with acute terminal internal carotid artery occlusion: a propensity score matching analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2020 [cited 08/10/2020]; 41(3):469-476. Available from: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6414>
26. Zafar M, Mussa M, Memon RS, Nadeem S, Usman MS, Siddiqi J, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* [Internet]. 2020 [cited 08/10/2020]; 12(5):e8380. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.8380>
27. Bernstock JD, Peruzzotti-Jametti L, Ye D, Gessler FA, Maric D, Vicario N, et al. Neural stem cell transplantation in ischemic stroke: A role for preconditioning and cellular engineering. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2017 [cited 08/10/2020]; 37(7):2314-19. Available from: <https://doi.org/10.1177/0271678X17700432>
28. Venkat P, Shen Y, Chopp M, Chen J. Cell-based and pharmacological neurorestorative therapies for ischemic stroke. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018 [cited 08/10/2020]; 134(PtB):310-22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.036>
29. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cited 08/20/2020]; 379(7):611-622. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>
30. Marmagkiolis K, Hakeem A, Cilingiroglu M, Gundogdu B, Iliescu C, Tsitlakidou D, et al. Safety and efficacy of stent retrievers for the management of acute ischemic stroke: comprehensive review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 [cited 08/20/2020]; 8:1758-1765. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.021>
31. Bush CK, Kurimella D, Cross LJS, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 08/20/2020]; 11(1):e0147287. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147287>
32. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2016 [cited 08/20/2020]; 43(4):455-460. Available from: <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.30>
33. Health Quality Ontario. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2016 [cited 08/20/2020]; 16(4):179. Available from: <https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Journal-Ontario-Health-Technology-Assessment-Series/hta-mechanical-thrombectomy>
34. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 08/20/2020]; 382(21):1981-1993. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001123>
35. Achit H, Soudant M, Hosseini K, Bannay A, Epstein J, Bracard S, et al. Cost-effectiveness of thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: The THRACE Randomized Controlled Trial. *Stroke* [Internet]. 2017 [cited 08/20/2020]; 48(10):2843-2847. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017856>
36. Balami JS, Sutherland BA, Edmunds LD, Grunwald IQ, Neuhaus AA, Hadley G, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* [Internet]. 2015 [cited 08/20/2020]; 10(8):1168-1178. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijs.12618>

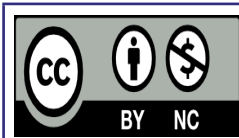
Manejo trombolítico versus endovascular en el accidente cerebrovascular isquémico

RESUMEN

Introducción: el accidente cerebrovascular isquémico es una afección endémica; su abordaje ha sido objeto de estudio y se han desarrollado nuevas técnicas y tecnologías para su tratamiento. Actualmente existen dos tipos de terapias, la trombólisis

y la trombectomía. Pese a que ambas terapias han sido ampliamente estudiadas, existe controversia sobre cuál de estas tiene mejores tasas de recanalización y resultados funcionales. **Objetivo:** caracterizar el accidente cerebrovascular isquémico comparando los abordajes terapéuticos para el manejo de la patología. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica para la que se consultaron las bases de datos PubMed, Cochrane y SciELO, empleando los descriptores "Accidente Cerebrovascular", "Terapia Trombolítica" y "Trombectomía" y los siguientes criterios de selección: revisiones sistémicas, meta-análisis, ensayos clínicos y preclínicos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas publicadas del 2015 al 2020, con un total de 32 artículos y 4 libros consultados con calidad y validez adecuada. **Desarrollo:** la trombectomía mecánica ha generado buenos resultados funcionales, con mejores tasas de recanalización y mayor periodo de ventana terapéutico, en comparación con la trombólisis, siendo la aspiración directa costo-efectiva, con mejores resultados que la aplicación del stentriever. **Conclusiones:** el manejo primario del accidente cerebrovascular isquémico agudo con trombectomía mecánica por aspiración directa, es costo-efectivo, con mejores resultados funcionales que la trombólisis por si sola y es eficaz con o sin la misma..

Palabras clave: Accidente Cerebrovascular; Terapia Trombolítica; Trombectomía.



Este artículo de [Revista 16 de Abril](#) está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, [Revista 16 de Abril](#).