

Ictus isquémico: avances y proyecciones

Pedro Luis Rodríguez García

Especialista de II Grado en Neurología. Master en urgencias médicas. Profesor Asistente. Servicio de Neurología. Hospital "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba

RESUMEN

Objetivo: Presentar los principales aspectos novedosos y las proyecciones con respecto al manejo del ictus isquémico.

Desarrollo: Se enfoca el artículo hacia los aspectos recientemente tratados en las revistas especializadas sobre: 1) Las definiciones de los tipos de ictus, 2) Los factores genéticos de riesgo del ictus isquémico, 3) El paradigma de neuro-imagen en el ictus isquémico, 4) La telemedicina para el ictus (tele-ictus), 5) El uso de los antitrombóticos (terapia antiagregante oral dual, manejo periprocedimiento de los antitrombóticos, profilaxis con anticoagulantes orales de acción directa, extensión del tiempo de trombólisis a 4,5 horas después del debut), 6) La evolución de los enfoques hacia las técnicas endovasculares, 7) El aporte de las células madres en el infarto cerebral, 8) Las terapias para el edema cerebral hemisférico maligno, 9) La regulación de las cifras de presión arterial en el ictus, y 10) La identificación de intervenciones farmacológicas (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) para ayudar a la recuperación motora.

Conclusiones: Se revisan los principales avances recientes realizados y las proyecciones para la investigación y el manejo en la práctica clínica del ictus isquémico. La consideración de los factores que limitan su introducción es crucial para perfeccionar el cuidado de los pacientes con ictus. Para implementar dichos avances se precisa del incremento de la conciencia y la educación pública sobre el ictus, el perfeccionamiento de los protocolos para los centros de ictus, el desarrollo de los procesos de certificación de los centros de ictus y de las capacidades de tele-ictus, y del soporte económico y legislativo.

Palabras clave. Edema cerebral. Endarterectomía carotídea. Ensayos clínicos. Fluoxetina. Genética. Glibenclamida. Infarto cerebral. Técnicas endovasculares. Ictus. Terapia antiplaquetaria.

INTRODUCCIÓN

El ictus isquémico es una causa importante de discapacidad y de mortalidad. En las últimas décadas se han efectuado diversos ensayos clínicos y estudios experimentales que, aunadas a las guías de práctica clínica, han impactado favorablemente en el manejo del paciente con este tipo de enfermedad cerebrovascular (1–4).

El objetivo de este artículo es presentar los principales aspectos novedosos y las proyecciones recientes con respecto al manejo del ictus isquémico, específicamente lo relacionado a las definiciones sobre la entidad, los factores genéticos de riesgo, el paradigma de neuro-imagen en el ictus isquémico, la telemedicina para el ictus (tele-ictus), el uso de los antitrombóticos, la terapia con células madres, los enfoques hacia las técnicas endovasculares, las medidas para el edema

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Las referencias para esta revisión fueron identificadas mediante la búsqueda en PubMed de los artículos que abordan los avances en el manejo del ictus isquémico. En los términos de búsqueda se incluyeron: "acute stroke", "ischemic stroke", "diffusion weighted imaging", "ASPECTS", "perfusion AND stroke", "telestroke", "genetic AND stroke", "aspirin AND stroke", "Direct-Acting Oral Anticoagulants", "endovascular treatment", "Stem cells AND stroke", "malignant middle cerebral artery infarction", "glibenclamide AND stroke", "Selective serotonin reuptake inhibitors AND stroke", "Stroke rehabilitation".

Solamente se revisaron las publicaciones en inglés y español. Existen algunos artículos relevantes que fueron seleccionados por decisión del autor. La lista final de referencias se generó teniendo en cuenta la novedad y relevancia de los tópicos abordados en la revisión.

Correspondencia: Dr. Pedro Luis Rodríguez García. Servicio de Neurología. Hospital Dr. Ernesto Guevara. Ave. 2 de Diciembre, No. 1. Las Tunas. CP: 75100, Cuba. Correo electrónico: lrpupo@ltu.sld.cu

cerebral hemisférico maligno, la regulación de las cifras de presión arterial, y la identificación de intervenciones farmacológicas para ayudar a la recuperación motora.

UNA DEFINICIÓN ACTUALIZADA DEL ICTUS

El ictus clásicamente se ha caracterizado por un déficit neurológico atribuido a una lesión focal aguda del sistema nervioso central por una causa vascular, incluyendo el infarto cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea (1,5,6). A pesar de su impacto global en la morbilidad y mortalidad, el término “ictus” no ha sido aplicado de forma consistente y uniforme en la práctica médica, en la investigación médica y en las valoraciones de la salud pública.

Hace varias décadas la Organización Mundial de la Salud definió al ictus como el “rápido desarrollo de signos clínicos de trastorno focal (o global) de la función cerebral, que duran más de 24 horas o conducen a la muerte, sin otra causa aparente más que el origen vascular” (7). Sin embargo, actualmente esta definición resulta obsoleta para la práctica clínica e investigativa porque no está en correspondencia con los avances ocurridos en el diagnóstico clínico del ictus y sus simuladores, y en los hallazgos de neuropatología y neuroimágenes (6).

En el año 2009 la American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) divulgó una declaración científica que actualizaba y clarificaba la definición del ataque transitorio de isquemia (ATI). La formulación propuesta fue “ATI: un episodio transitorio de disfunción neurológica causado por una isquemia focal cerebral, de la médula espinal o de la retina sin infarto agudo” (8). El principal avance en este momento fue la eliminación del límite de tiempo de 24 horas para definir el ATI, y por consiguiente planteo la necesidad de una re-evaluación del término ictus.

En mayo del 2013 la AHA/ASA presentó un documento de consenso de expertos para una definición actualizada del ictus para el siglo XXI, (6) que contempla a grandes rasgos las siguientes variantes:

- Ictus isquémico: Un episodio de disfunción neurológica causado por un infarto focal cerebral, espinal o retinal. El infarto del sistema nervioso central (SNC) es la muerte celular en el cerebro, médula espinal o retina atribuida a isquemia, basada en: 1) La evidencia neuropatológica, de neuroimagen u otra objetiva de lesión isquémica focal cerebral, de la médula espinal o retinal en una distribución vascular definida; o 2) Evidencia clínica de lesión isquémica focal cerebral, de la médula espinal o la retina basada en la persistencia de los síntomas ≥ 24 horas o hasta la muerte, y exclusión de otras causas.

- Ictus causado por hemorragia intracerebral: signos clínicos de desarrollo rápido de disfunción neurológica atribuible a una colección focal de sangre dentro del parénquima cerebral o sistema ventricular no causada por traumatismo. La hemorragia intracerebral incluye a las hemorragias parenquimatosas después del infarto del SNC.
- Ictus causado por hemorragia subaracnoidea: signos clínicos de desarrollo rápido de disfunción neurológica y/o cefalea atribuible a una hemorragia en el espacio subaracnoideo, que no es causada por traumatismo.
- Ictus causado por trombosis venosa cerebral: infarto o hemorragia en el cerebro, médula espinal o retina debido a la trombosis de una estructura venosa cerebral.

En esta formulación se hace bien precisa la distinción entre la hemorragia cerebral o subaracnoidea en el contexto del ictus y del traumatismo. Además, se señala que el término “ictus hemorrágico” debe de evitarse porque resulta confuso al poder abarcar la hemorragia después del infarto o la forma primaria de hemorragia cerebral o subaracnoidea (6).

Posiblemente la principal limitante de esta definición “universal” de ictus radica en que incluye al infarto cerebral silente y la hemorragia cerebral silente (6). En el mismo documento se recogen varios argumentos a favor que resultan de extrapolaciones simplistas y varios criterios contrarios que resultan útiles para disentir al respecto.

Por lo tanto, resulta conveniente precisar que las enfermedades cerebrovasculares (ECV) isquémicas y hemorrágicas ocurren en un espectro clínico dado por dos grandes categorías: 1) Con manifestaciones clínicas agudas focales del SNC (lo que clásicamente ha distinguido al ictus), y 2) Sin manifestaciones clínicas conocidas y con evidencia de neuro-imagen o patológica (lo que clásicamente ha distinguido a las ECV silentes) (5).

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS DEL ICTUS

Las investigaciones en la genética del ictus isquémico y hemorrágico han brindado información sustancial y reproducible sobre los factores de riesgo. El diagnóstico de un factor de riesgo genético en el ictus se complica porque comúnmente no existe relación con un trastorno genético obvio y los trastornos genéticos son muy diversos (9,10).

Para diseñar los estudios de genética molecular apropiados es necesario entender primero la

epidemiología genética del ictus. En dicho sentido, los estudios de gemelos sugieren una contribución pequeña al ictus. Esta asociación es más frecuente en el ictus de arteria grande y pequeña, que en el ictus cardioembólico. No obstante, la interpretación confiable de los estudios de historia familiar publicados esta socavada por la heterogeneidad, detalles insuficientes y la tendencia a no publicar los resultados negativos (10).

Los *Genome Wide Association Study's* (GWASs) usan marcadores a lo largo de todo el genoma para identificar los genes de riesgo y aportar hipótesis inéditas. La mayoría de los factores de riesgo hereditarios para el ictus isquémico aparentan estar en relación con el tipo específico (por ej.: ictus por oclusión de arteria grande). Usando un análisis de rasgo complejo en los datos de GWAS de 3752 ictus isquémicos, Bevan et al hallaron un 37,9 % para el ictus isquémico en general, pero la herencia varía ampliamente por subtipo desde un 40,3 % para el ictus de grandes arterias a un valor bajo de 16,1 % para el ictus de pequeña arteria. Además, usando los datos GWAS no se reportaron genes candidatos asociados con el ictus isquémico, pero 3 locus del GWAS cardiovascular relacionado fueron significativos incluso después de correcciones rigurosas para comparaciones múltiples: PHACTR1 en la enfermedad de grandes vasos, y PITX2 y ZFH3 en el ictus cardioembólico (9).

Recientemente, un locus nuevo en 17q25 fue asociado con las hiperintensidades en la sustancia blanca (WMH) en la resonancia magnética (RM) de individuos sin ictus. En contraste, Adib-Samii et al en el 2013 hallaron que los polimorfismos (formas alternativas o alelos) en 17q25 se asociaban con el volumen de las WMH en el ictus isquémico, el más significativo fue rs9894383 ($P=0,0006$). En contraste, no hubo asociación entre ningún polimorfismo e ictus lacunar, sugiriendo que la asociación no actúa promoviendo la arteriopatía de pequeña arteria responsable del infarto lacunar (11).

El ictus isquémico y la arteriopatía coronaria comparten varios factores de riesgo y cada uno tiene una herencia sustancial. Al conducir un análisis amplio del genoma se determinó que las variantes asociadas con la arteriopatía coronaria se asocian significativamente con el exceso de riesgo para el ictus isquémico y para el ictus de arteria grande, y viceversa. Así, existe solapamiento entre el riesgo genético para ictus isquémico y particularmente el ictus isquémico por arteriopatía grande, y la arteriopatía coronaria (12).

La variabilidad de la presión arterial se asocia fuertemente con el ictus isquémico. Yadav et al, publicaron en el 2013 un GWAS para los locus que influyen en la variabilidad de la presión arterial visita

a visita y dentro de la visita. Ellos identificaron un grupo de polimorfismos de un nucleótido en el locus NLGN1 que tuvo asociación significativa con la variabilidad en la presión arterial. Sin embargo, los análisis subsiguientes no apoyaron una asociación con el riesgo de ictus isquémico y sus subtipos (13).

El cromosoma 4q25 se halla asociado a la fibrilación auricular, y subsiguientemente con el ictus isquémico, especialmente el cardioembólico (14). También ha sido sugerida la asociación con el infarto del miocardio y con el ictus isquémico de los polimorfismos en el cromosoma 9p21.3, cercanos a los genes CDKN2A y CDKN2B (15). Esta última asociación posiblemente sea preponderante para el ictus isquémico de las grandes arterias.

La genética también tiene el potencial de optimizar el cuidado de los pacientes y hacer avanzar la farmacoterapéutica. La variabilidad interindividual de la dosis para la anticoagulación con warfarina ha sido asociada con variantes genéticas en los genes de la subunidad 1 del complejo vitamina K epóxido reductasa (VKORC1) y del citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 9 (CYP2C9) (16). Se ha postulado que un algoritmo guiado por los factores fármaco-genéticos y clínicos podría incrementar la exactitud y eficiencia de la iniciación de la dosis de warfarina (17). Se precisan de estudios amplios para determinar las vías en que los regímenes de dosis refinados genéticamente se traducen en mejores resultados para el paciente.

El concepto de resistencia a la terapia antiplaquetaria también se ha explorado recientemente desde la perspectiva de laboratorio, clínica y los polimorfismos genéticos (por ej.: polimorfismos de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2) que pueden influir en la reactividad plaquetaria con la administración de clopidogrel (18).

PARADIGMA DE NEURO-IMAGEN EN EL ICTUS ISQUÉMICO

A pesar de los avances significativos en la comprensión de los fundamentos fisiológicos de las observaciones de neuroimagen en el ictus isquémico y las variables de confusión, existe un debate considerable y falta de consenso sobre el uso de la tomografía computarizada (TC) perfusión y la RM en la práctica diagnóstica (19).

Al valorar las herramientas de imágenes en el ictus isquémico hay que reconocer la necesidad de disponer de biomarcadores reproducibles y sensibles que permitan la valoración exacta de la eficacia de los tratamientos trombolíticos y la optimización del manejo del paciente (19). En primer lugar, para la valoración del tejido isquémico es

necesaria la distinción de tres compartimientos operacionales:

- Núcleo. Es el tejido que inevitablemente muere.
- Penumbra. Tejido neural que puede morir o sobrevivir y que tiene una alteración de la función debido a la reducción del flujo sanguíneo cerebral menor de 20 ml/100 g por minuto.
- Oligoemia. Es el tejido con pequeñas reducciones del flujo sanguíneo cerebral (20–50 ml/100 g por minuto). Es el tejido que probablemente mantiene su función de manera sostenida y tiende a sobrevivir ((19,20).

Un requerimiento primario es la estandarización de las técnicas de imágenes entre las instituciones para que los datos de los ensayos multicéntricos puedan ser analizados de manera conjunta. R. G. González en el 2012 comento la falla en reconocer la eficacia relativa de las estrategias terapéuticas puede ser atribuida parcialmente a la falta de selección apropiada del paciente por un enfoque de neuroimagen inefectivo, inconsistente y contradictorio. Esta fue una de las causas potenciales que condujo a la detención del *Interventional Management of Stroke III Trial* (21). También, la falta de consenso en la valoración de las técnicas de imágenes en el ictus isquémico fue subrayada en una revisión sistemática reciente que encontró una amplia variabilidad en los umbrales empleados para las imágenes de TC y RM perfusión y una inconsistencia importante en las definiciones del estado de los tejidos ("no viable"/"en riesgo" y "en riesgo"/"no en riesgo") (22).

A partir de las consideraciones previas, Dubey et al enfatizan en los siguientes objetivos para la iniciación precoz del tratamiento en el ictus isquémico:

- Objetivo 1. Exclusión de hemorragia intracraneal primaria, valoración de las causas alternativas para los síntomas y las contraindicaciones del tratamiento (metástasis intracraneal, tumor con herniación).
- Objetivo 2. Caracterización del infarto (identificación del núcleo, cuantificación del volumen del núcleo), imagen de la penumbra, presencia de oclusión (incluyendo el sitio y la extensión), y presencia de los vasos colaterales (leptomeningeos y del polígono).

Estos dos objetivos combinados con la valoración neurológica clínica impresionan estar en relación directa con el resultado clínico en la fase de recuperación postperfusión y podría ayudar a estratificar apropiadamente a los pacientes para la decisión del tratamiento. Como alternativa al enfoque "*mistmach*" al valorar al ictus (objetivo 2)

Demchuk et al sugieren el enfoque "núcleo (*core*), coágulo, colateral" o de las "3C" (23).

Actualmente el enfoque más riguroso y óptimo para el paciente con un déficit neurológico focal agudo isquémico es la TC simple urgente con énfasis en el sistema ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) asociada simultáneamente con la angio-TC y TC perfusión, y la subsiguiente RM difusión (19).

TC de cráneo simple

El sistema diseñado por el Programa de Ictus de Alberta, comúnmente denominado ASPECTS, brinda una herramienta efectiva para cuantificar los cambios isquémicos en el territorio de la arteria cerebral media. La puntuación ASPECTS se determina en 2 cortes de TC axiales convencionales uno a nivel del tálamo y ganglios basales y uno aproximadamente 2 cm superior al corte de los ganglios basales. En las dos secciones señaladas, el territorio total de la ACM se le asigna un máximo de 10 puntos. Las 10 áreas definidas son: cabeza del núcleo caudado, núcleo lentiforme, cápsula interna, ribete insular, M1 (corteza inferior anterior), M2 (corteza inferior lateral al ribete insular), M3 (corteza inferior posterior), M4 (territorio superior anterior), M5 (territorio superior lateral), M6 (territorio superior posterior). Un punto se sustrae de cada área definida que presenta un cambio isquémico precoz, como edema focal o hipoatenuación parenquimatosa. Un estudio de TC normal puede recibir una puntuación de 10 según el método ASPECTS. Una gradación de 0 indica afectación isquémica difusa en el territorio de la ACM. La concordancia en la valoración interobservador se define usualmente mediante la división de >7 puntos (cambio isquémico ligero o ausente) o ≤7 puntos (cambio isquémico moderado a severo) (24).

Este método brinda una información pronóstica útil sobre la respuesta a la reperusión. Un estudio de fiabilidad interobservador demostró una concordancia sustancial para la puntuación ASPECTS total, pero una moderada concordancia (76,8 %) para la puntuación basada en el criterio de corte (>7 y ≤7). Por regiones tuvo una baja o moderada concordancia para las áreas corticales y la cápsula interna (25). Además, el método combina el edema y la hipodensidad en la puntuación lo que no distingue el tejido necrótico del viable. Pese a ciertas limitaciones, existe una evidencia sustancial que indica que el sistema ASPECTS es una herramienta pronóstica muy objetiva y semi-cuantitativa (19).

La TC e RM han delineado las anomalías de los vasos atribuidas al trombo ocluyente en el ictus

isquémico durante más de 20 años, pero sin la corroboración patológica de la naturaleza del trombo (rojo versus blanco) (26). Liebeskind et al brindaron en el año 2012 una correlación radiológica–patológica inicial de que los signos vasculares precoces (incluyendo el signo de la arteria cerebral media hiperdensa en la TC simple o un área de hipointensidad o pérdida de la señal en la arteria cerebral media proximal) reflejan la composición del trombo (predominio de eritrocitos, predominio de fibrina, o mixto) (27).

RM con difusión

Existe evidencia concluyente sobre la sensibilidad de la RM con secuencias realizadas de difusión para la detección del núcleo del infarto incluyendo aquellos casos en los cuales dicha área no se observa en la imagen estándar realizada en T2. También las secuencias de RM difusión posibilitan la valoración del volumen del núcleo, que es un predictor útil de la eficacia del tratamiento (28).

Previamente ha sido demostrado que el volumen del núcleo pretratamiento (primeras 6 horas del debut) es un predictor altamente específico del infarto maligno del territorio de la arteria cerebral media con un umbral superior de 82 ml (29). Un volumen del núcleo de aproximadamente 70 ml asociada con la escala de ictus (*National Institute of Health*) NIH se ha sugerido que tiene implicaciones pronósticas dicotómicas de manera que a mayores valores son peores los resultados a pesar del tratamiento (30). Un estudio reciente demostró que el volumen postratamiento final del infarto (FIV) también influye en el resultado clínico de la trombólisis intra–arterial (31). Dicha investigación muestra que aproximadamente un FIV de 50 cm³ tiene una alta exactitud para distinguir el resultado bueno del pobre, y un FIV de aproximadamente 90 cm³ tiene alta especificidad para el resultado pobre.

Por lo tanto, la RM difusión brinda la información más exacta para cumplir el objetivo 2. No obstante, dicha técnica tiene una utilidad limitada para la detección de la penumbra en comparación con la RM perfusión y brinda escasa información sobre el estado vascular, incluyendo el vaso ocluido y el grado de colateralización pial. Otra limitación radica en las dificultades para el acceso, especialmente en el ámbito de las emergencias médicas (19).

TC perfusión y RM perfusión

Las técnicas de perfusión por TC o RM son más relevantes en términos de la capacidad de delinear la penumbra isquémica. La identificación del tejido en riesgo de infarto se justifica ante la posibilidad de extender el tratamiento más allá de las 4,5 horas después del debut y detectar los pacientes en que

el tratamiento resultará beneficioso o aquellos en los cuales el tratamiento no modificará mejoría en los resultados (4,19).

La utilidad del enfoque de imagen “*mismatch*” es promisorio. Sin embargo, las evidencias recientes no brindan argumentos para extender su uso más allá de la práctica de las instituciones académicas modernas. Un estudio reciente por los investigadores de *MR Rescue* no le hallan utilidad a las técnicas de imágenes de penumbra en la selección de los pacientes candidatos a beneficiarse por la terapia endovascular dentro de las 8 horas de inicio de los síntomas. Esta falta de efecto diferenciado de la terapia acorde a la estratificación según el patrón de penumbra podría deberse a ciertos factores inherentes al paciente. Es posible que los pacientes con patrón de penumbra favorable sean más resistentes a los efectos de la oclusión vascular y tengan un resultado favorable independientemente del tratamiento aplicado (32).

Con respecto a la TC perfusión también existe evidencia contra su uso en el manejo clínico del ictus isquémico. El estudio de Huisa et al, demostró una baja sensibilidad de los mapas de tiempo de tránsito medio en la predicción del infarto agudo detectable por la secuencia de RM difusión (33). Otras limitaciones primarias son la dependencia del postprocesamiento, cobertura cerebral limitada, y diferencias acorde al fabricante en el algoritmo de procesamiento (19).

Un comentario de M. Lev reconoce las limitaciones de la TC perfusión, pero sigue apoyando el método por su relación costo–eficacia, rápida disponibilidad y potencial para la valoración cuantitativa (34). Un estudio publicado en el 2013 demostró que la TC perfusión es superior a otras técnicas de TC para valorar el volumen de penumbra y que este parámetro es un predictor independiente del resultado clínico a los 90 días junto con el estado de recanalización (35). A diferencia de los reportes previos, los mapas de flujo sanguíneo cerebral relativo obtenidos con la TC perfusión se corresponden mejor con el núcleo de hipoperfusión (lesión aguda en la RM difusión) en comparación con el volumen sanguíneo cerebral (36,37).

A pesar de las limitaciones previamente señaladas, la RM perfusión es igualmente sensible para detectar el tejido cerebral en riesgo. Usando los datos de los estudios *DEFUSE* (*diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution*) y *EPITHET* (*echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial*), Mlynash et al hallaron que los pacientes con difusión–perfusión “*mismatch*” asociado con volumen del núcleo grande (tamaño de la lesión en la RM difusión) o

defecto grande de la perfusión tienen un resultado desfavorable a pesar de la reperfusión. El umbral delineado para los pacientes con perfil de infarto maligno y pobres candidatos a la terapia de reperfusión es un tiempo máximo mayor de 8 segundos y un volumen de aproximadamente 100 ml (38).

Angiografía por TC

La angio-TC tiene un rol definido en la fase aguda del ictus, especialmente con respecto al cumplimiento al objetivo 2. Con esta herramienta se logra un mejor manejo del paciente porque permite caracterizar la anatomía vascular, valorar el sitio de la oclusión, y precisar las calcificaciones, el grado aterosclerosis y el grado de flujo colateral (19).

Es el método no invasivo más efectivo para valorar las colaterales meníngeas que influyen en la expansión del núcleo y la transformación hemorrágica. Bang et al demostraron que los pacientes con estado colateral pobre tienen alto riesgo de transformación hemorrágica al lograr la revascularización mediante la terapia endovascular (39). Un estado colateral pobre es discriminativo en la detección del perfil maligno (lesión grande en la RM difusión, escala de ictus NIH alta y dependencia funcional a los 3 meses del ictus) (40).

Otra publicación de R. G. González et al muestra que la evidencia de oclusión por angio-TC de la arteria carótida interna distal, cerebral media proximal o basilar es un predictor de resultado pobre u añade un valor predictivo a la escala de ictus NIH (41). Un factor de confusión potencial, que podría obviar la aplicación de una terapia de reperfusión potencialmente beneficiosa, es la sobrestimación del volumen del infarto mediante los cambios en el protocolo de adquisición de imágenes para acelerar su obtención y optimizar la opacificación arterial (42).

TELEMEDICINA PARA EL ICTUS (TELE-ICTUS)

La aplicación de los tratamientos modernos en el paciente con ictus está lastrada por el bajo número de centros especializados, la disponibilidad insuficiente de neurólogos vasculares, y las largas distancias entre los pacientes localizados remotamente y los especialistas en ictus ubicados centralmente. Para superar la carencia de un especialista en ictus en los hospitales de ciertas áreas urbanas y la mayoría de las rurales de los países desarrollados se aboga por el uso de la telemedicina. La telemedicina es el uso de los métodos de comunicación electrónicos (como el teléfono, el internet y la videoconferencia) para intercambiar la información médica de un sitio geográfico a otro. El servicio de tele-ictus es la

aplicación de la telemedicina específicamente en la atención del ictus (4,43–45).

Históricamente el teléfono fue el método de elección para la discusión de un caso clínico entre expertos distantes. La consulta telefónica para cooperar en el manejo del paciente con ictus entre hospitales es un método atractivo por su simplicidad, relativa disponibilidad y costo asequible. Sin embargo, la teleconsulta con examen por video y teleradiología incrementa la exactitud de las decisiones para el tratamiento del ictus comparado con la consulta telefónica (46).

La telemedicina actualmente implica la integración de la valoración remota audiovisual, en tiempo real y en ambos sentidos, con la evaluación a distancia de las imágenes cerebrales (teleradiología). La teleconsulta significa la ejecución de una consulta a un experto localizado remotamente mediante un sistema de videoconferencia de alta calidad. La videoconferencia es una herramienta con fiabilidad demostrada para efectuar el examen del paciente y las valoraciones neurológicas. La teleradiología se define por la obtención de neuro-imágenes en una ubicación y su transmisión electrónica a otra con el propósito de lograr una consulta diagnóstica. Dicho examen de las imágenes originales es un equivalente potencial a la valoración en el sitio (44,47).

Diversas investigaciones bien diseñadas en la última década han demostrado que esta modalidad de consulta es válida, precisa y confiable. Es evidente el beneficio de esta modalidad para extender el tratamiento especializado y urgente del ictus isquémico a hospitales remotos. Los beneficios incluyen el acceso inmediato y en todo momento a las consultas neurológicas especializadas, exactitud en el examen neurológico y la puntuación de la escala de ictus NIH, uso óptimo y más frecuente de la trombólisis EV en los hospitales que carece de un neurólogo físico, baja frecuencia de hemorragia secundaria a trombólisis, y rango de mortalidad y resultado funcional comparable con los ensayos aleatorizados (45,48,49). Por lo tanto, cuando no es posible la presencia física del especialista en ictus a la cabecera del paciente, lo ideal es disponer del servicio de telemedicina.

La telemedicina también puede usarse para tomar la decisión inmediata para la remisión del paciente con ictus (por ej.: hacia centros con tratamientos intervencionistas no disponibles en el hospital) (44). Recientemente Liman et al abordó el concepto de dotar a las ambulancias con equipos de telemedicina para mejorar el tiempo de manejo e identificar a los pacientes con ictus candidatos a la trombólisis mediante un diagnóstico prehospitalario

precoz (43). En dos publicaciones se señala que el examen prehospitalario por tele-ictus no es aceptable para su uso clínico, al menos en base a la tecnología usada. Se precisa de un desarrollo técnico adicional antes que el servicio de tele-ictus sea aplicable para el manejo prehospitalario durante el transporte del paciente con ictus (43,50).

Existen varios ejemplos de redes nacionales de tele-ictus que han publicado sus experiencias en la implementación y resultados favorables. Dentro de las potencialidades de la telemedicina en el ictus se incluyen las redes internacionales para ofrecer cuidados estandarizados basados en la evidencia (por ej.: la red de tele-ictus de la Clínica Mayo vinculada a centros en Canadá, México, España, Bután y la India), redes de investigación para ensayar nuevas terapias para el ictus, medidas estandarizadas de la calidad de cuidados por tele-ictus, y el perfeccionamiento de las guías prácticas para el manejo del ictus (47,49).

La inversión económica significativa en personal, equipos y soporte técnico que implica la teleconsulta y teleradiología se justifica ante los múltiples beneficios para el manejo del ictus y otros problemas de salud complejos. No obstante, los aspectos económicos, clínicos y legales respecto al uso del servicio de tele-ictus permanecen sin explorarse completamente. Al respecto se precisan de evaluaciones más científicas en lo referente a costo-efecto, calidad del manejo, implementación de innovaciones tecnológicas adicionales, y potencialidades en la prevención y rehabilitación del ictus (44,45).

USO DE LOS ANTITROMBÓTICOS EN EL ICTUS

La terapia antiagregante plaquetaria o anticoagulante se utiliza según el riesgo de ocurrir un evento trombótico o tromboembólico en un paciente. Teniendo en cuenta el rol central de las plaquetas en la formación del trombo blanco (rico en plaquetas y fibrina) se indica el agente antiagregante plaquetario para la prevención secundaria del ictus isquémico asociado con la lesión endotelial y el flujo sanguíneo rápido. Por el contrario, la terapia con anticoagulantes se indica en las cardiopatías asociadas con el ictus isquémico y que implican la formación del trombo rojo (rico en eritrocitos y fibrina) en un flujo sanguíneo estancado (26,27).

Terapia dual con antiagregantes plaquetarios orales en el infarto cerebral y el ATI

Dentro de los agentes recomendados para la prevención secundaria del ictus se incluye la aspirina (50–325 mg/día), clopidogrel (75 mg/día) y la combinación de aspirina y dipiridamol de

liberación prolongada (25 mg + 200 mg dos veces al día, respectivamente) (51).

Teniendo en cuenta las diversas vías por las que pueden agregarse las plaquetas se ha sugerido el uso combinado de agentes con diferentes mecanismos de acción. Los estudios previos han fallado en la fundamentación de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes con ictus isquémico para prevenir las recurrencias, pero los hallazgos del estudio *CHANCE* (52) sugieren que resulta beneficioso cuando el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas. Los resultados de *CHANCE* fueron publicados en el 2013 en el *New England Journal of Medicine*, e indican que un corto curso de terapia con aspirina y clopidogrel es más efectivo que la terapia con aspirina para prevenir la recurrencia del ictus.

El estudio se efectuó en 114 centros en China con una muestra de 5170 pacientes. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, doble cegado, y controlado con placebo. Los pacientes fueron asignados al azar dentro de las 24 horas después del ictus isquémico menor o ATI de alto riesgo a la terapia combinada con clopidogrel (dosis inicial de 300 mg, seguido por 75 mg por día durante 90 días) y aspirina (dosis de 75 mg/d durante los primeros 21 días) o placebo con aspirina (75 mg/d por 90 días). El resultado primario fue la aparición de un ictus (isquémico o hemorrágico) durante 90 días de seguimiento. A los 90 días el ictus ocurrió en el 8,2 % de los pacientes del grupo clopidogrel-aspirina en comparación con 11,7 % del grupo con aspirina (razón de riesgo: 0,68; intervalo de confianza 95%, 0,57 a 0,81; $P < 0,001$). Esta reducción del riesgo del 3,5 % tiene una alta significación estadística. La hemorragia moderada o severa ocurrió en un rango similar: en siete pacientes (0,3 %) en el grupo con clopidogrel-aspirina y en ocho (0,3 %) en el grupo con aspirina ($P = 0,73$). De esta manera, la terapia dual no incremento el riesgo de hemorragia. Dichos resultados son sorprendentes debido a que una comparación previa de la terapia dual contra la aspirina en monoterapia después del ictus lacunar no mostro ningún beneficio para reducir la recurrencia del ictus, pero incremento el riesgo de hemorragia y muerte (53).

Después del estudio *CHANCE*, fue publicado un meta-análisis de ensayos aleatorizados para valorar los efectos de adicionar el clopidogrel a la aspirina en la ocurrencia de ictus y hemorragia mayor en pacientes con vasculopatía. Se incluyeron trece ensayos aleatorizados con un total de 90 433 participantes (edad media 63 años; 63 % masculino). El ictus fue reducido en un 19 % por la terapia antiplaquetaria dual (*odds ratio* = 0,81, intervalo de confianza 95 %: 0,74–0,89) sin evidencia de heterogeneidad del efecto a través de

las diferentes poblaciones estudiadas. La terapia antiplaquetaria dual redujo el ictus isquémico en un 23 % (*odds ratio*=0,77; intervalo de confianza 95 %: 0,70–0,85) y ocurrió un aumento no significativo del 12 % en la hemorragia intracerebral (*odds ratio*=1,12, intervalo de confianza 95 %: 0,86–1,46). Entre los 1930 participantes con isquemia cerebral reciente (<30 días) de cuatro ensayos, el ictus fue reducido en un 33 % (*odds ratio*=0,67, intervalo de confianza 95 %: 0,46–0,97) con la terapia antiplaquetaria dual en comparación con la aspirina sola, pero el riesgo de hemorragia mayor fue incrementado en un 40 % (*odds ratio*=1,40, intervalo de confianza 95 %: 1,26–1,55) (54).

Estos resultados beneficiosos de la terapia dual de clopidogrel más aspirina para prevenir la recurrencia del ictus precisan de precaución ante la carencia de un estudio multicéntrico en los países occidentales porque la epidemiología y el manejo de los factores de riesgo difiere con respecto a China. Además, es importante una terapia dual y un periodo de seguimiento más prolongado, y la consideración del ictus lacunar como una medida de resultado separada de los otros tipos de ictus isquémico.

Manejo periprocedimiento de los medicamentos antitrombóticos

Los médicos clínicos que manejan los medicamentos antitrombóticos frecuentemente deben de recomendar la suspensión temporal de los agentes anticoagulantes o antiplaquetarios en pacientes con ictus o ATI previo que se someterán a procedimientos invasivos. La valoración del riesgo de eventos vasculares recurrentes con la discontinuación de estos agentes o el incremento de la hemorragia periprocedimiento resulta frecuentemente incierta, conduciendo a una heterogeneidad en las indicaciones y efectos adversos (tromboembolismo y hemorragia).

Recientemente un subcomité de la Academia Americana de Neurología reportó una guía basada en evidencias para el manejo de esta situación (55). A partir del análisis del documento, se reseñan las siguientes recomendaciones para los pacientes con ECV isquémica son:

- Los pacientes con ictus sometidos a procedimientos dentales deben de continuar rutinariamente con aspirina porque su suspensión se asocia probablemente con un incremento del riesgo de recurrencias y es muy improbable que se incrementen las complicaciones hemorrágicas clínicamente importantes.
- Probablemente pueden continuar con aspirina los pacientes con ictus sometidos a anestesia

ocular invasiva, cirugía de cataratas, procedimientos dermatológicos, biopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido, procedimientos espinal/epidural, y cirugía del túnel del carpo.

- Posiblemente pueden continuar con aspirina ciertos pacientes sometidos a cirugía vítreo-retinal, electromiografía (EMG), biopsia pulmonar transbronquial, polipectomía colonoscópica, endoscopia superior y biopsia/esfinterectomía, y biopsia abdominal guiada por ultrasonido.
- Probablemente debe de suspenderse temporalmente la aspirina en los pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos de la cadera.
- Los pacientes con ictus que requieren warfarina deben de continuar rutinariamente cuando se someten a procedimientos dentales y probablemente para procedimientos dermatológicos.
- Ciertos pacientes sometidos a EMG, procedimientos prostáticos, herniorrafia inguinal, y ablación endotérmica de la vena safena mayor posiblemente deben de continuar con warfarina.
- No existe precisión para hacer recomendaciones sobre el uso de la warfarina en la anestesia ocular, pero probablemente no existe incremento clínicamente importante de la hemorragia.
- La warfarina posiblemente debe de suspenderse temporalmente en la polipectomía colonoscópica porque puede incrementarse la hemorragia.
- Generalmente para revertir el efecto antitrombótico se recomienda la suspensión preprocedimiento para los antiagregantes plaquetarios de 7–10 días, y para la warfarina por 5 días. El periodo de suspensión debe ser el mínimo posible para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos. La suspensión de la warfarina no debe superar los 7 días.
- No existe evidencia suficiente para apoyar o refutar el uso de heparina periprocedimiento para reducir los eventos tromboembólicos en pacientes con retirada de la anticoagulación crónica. Esta indicación no tiene beneficios establecidos y probablemente se asocia con incremento del riesgo de hemorragia.
- No existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones apropiadas con respecto al resto de los antiagregantes (clopidogrel, aspirina/dipiridamol) y las recomendaciones sobre el uso de la aspirina no pueden extrapolarse con precisión. Lo mismo ocurre con los anticoagulantes orales de acción directa, y la

extrapolación de las recomendaciones sobre el uso de la warfarina.

- La decisión sobre la terapia antitrombótica periprocedimiento depende de la valoración del riesgo–beneficio en el contexto de las características individuales del paciente.

Profilaxis con anticoagulantes orales de acción directa

Desde la introducción de los antagonistas de la vitamina K (warfarina y sus congéneres) en la década del 50 del siglo XX no habían ocurrido avances significativos en la terapia anticoagulante para la prevención del ictus isquémico. Una mejora evidente lo constituye la introducción de las alternativas activas orales que inhiben selectivamente el factor Xa y la trombina (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Dichos agentes han sido denominados como “anticoagulantes orales nuevos”, pero debido a que sus primeros resultados se publicaron hace una década se recomienda el término de “anticoagulantes orales de acción directa” (DOAC) porque interactúan directamente con las dianas proteicas de la coagulación (56).

Los DOAC tienen ventajas farmacológicas mayores sobre los antagonistas de la vitamina K, incluyendo una acción de inicio y termino rápido, pocas interacciones con fármacos y alimentos, y una farmacocinética predecible. Esto elimina el requisito de monitorización regular de la coagulación. No tienen antídoto, pero la hemodiálisis puede ayudar a eliminar el fármaco. Es llamativo que la adopción de estas clases de medicamentos ha sido más lenta que lo esperado debido a varios factores como la preocupación sobre la adherencia sin monitoreo de laboratorio, imprecisión sobre la dosis en ciertos grupos (por ej.: disfunción renal, extremos marcados del peso corporal), y altos costos en comparación con la warfarina (57).

En el estudio *RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy)* publicado en el 2010, se compararon los efectos del dabigatran y la warfarina para la prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. El dabigatran a dosis altas demostró ser más efectivo y el riesgo de hemorragia fue similar (58). En octubre del 2010 se aprobó en los EE UU la indicación del dabigatran de 150 mg dos veces en el día para la prevención del ictus en los pacientes con fibrilación auricular. En los pacientes con deterioro de la función renal se recomienda una dosis menor de 75 mg dos veces al día, y se contraindica en la disfunción renal severa. Para determinar su efecto anticoagulante no es útil el

tiempo de protrombina/INR, pero el tiempo de trombina es un indicador sensible de su actividad.

La AHA/ASA en el 2013 afirma que el uso de los DOAC (incluyendo el argatroban) se recomienda en el ámbito de los ensayos clínicos (nueva recomendación) porque no se ha establecido el tiempo de inicio después del ictus y su utilidad (4). La warfarina se mantiene como el anticoagulante de elección apropiado para la mayoría de los pacientes (26,57). No obstante, el futuro de los DOAC para la prevención secundaria del ictus isquémico parece prometedor. Los ensayos clínicos aleatorizados que estudian la efectividad de los DOAC en los pacientes con isquemia cerebral aguda o con ictus isquémico criptogénico probablemente se muestren superiores a la aspirina con rangos aceptablemente bajos de hemorragia intracraneal. Al respecto, la evidencia presentada recientemente por Chatterjee y colegas en *JAMA Neurology* sobre la reducción de la hemorragia intracraneal (intracerebral y subdural) con los DOAC comparada con el control es convincente, confortadora e inesperada (59).

Extensión de la trombólisis EV con alteplase a 4,5 horas

Los fibrinolíticos son el pilar principal de la terapia farmacológica para el ictus agudo. La primera generación de trombolíticos comprende a la estreptoquinasa (1) y la uroquinasa. Ambos son efectivos en la lisis del coagulo, pero no son específicos para la fibrina y no se usan en el tratamiento del ictus isquémico agudo. Los activadores tisulares del plasminógeno recombinante (rtPAs) incluyen el alteplase, reteplase, tenecteplase, y desmoteplase. Estos tres últimos y otros agentes fibrinolíticos (por ej.: amideplase, estafiloquinasa) o defibrinogénantes (ancrod) solamente deben de usarse en el contexto de ensayos clínicos porque no se ha establecido bien su utilidad (4,51).

La administración EV del alteplase es el estándar terapéutico actual para el ictus isquémico agudo. Dentro de las nuevas indicaciones de la AHA/ASA del 2013 para el tratamiento del ictus isquémico con el alteplase EV están la extensión a 4,5 horas posterior al debut (más allá de la ventana original de 3 horas), aunque con criterios de exclusión adicionales (pacientes >80 años de edad, uso de anticoagulantes orales independientemente del INR, puntuación de la escala de ictus NIH>25 puntos, evidencia de lesión isquémica >1/3 del territorio de la arteria cerebral media en la imagen, historia de ictus y diabetes mellitus). Es importante subrayar que la administración EV de dicho rtPA debe de realizarse lo más pronto posible cuando está indicado y disponible. El tiempo puerta–aguja

(tiempo para la administración del bolo) debe de ser dentro de los 60 minutos después del arribo al hospital. Además, el uso de la fibrinólisis EV en pacientes con déficits ligeros por ictus, síntomas de ictus con mejoría rápida, cirugía mayor en los tres meses precedentes, e infarto del miocardio reciente puede considerarse, y el riesgo potencial incrementado debe valorarse contra los beneficios anticipados. Debido a que muchas de las recomendaciones se basan en datos limitados, se requiere urgentemente de investigaciones adicionales sobre el tratamiento del ictus isquémico (4).

Kirmani et al concluyen, al revisar los avances en los trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico, que la mejor vía para la fibrinólisis intraarterial (sola o en combinación con la trombectomía mecánica, como trombólisis sistémica o seguida de la terapia antiplaquetaria) se mantiene por determinar después de un estudio adicional. Se requiere del desarrollo de nuevas generaciones de agentes trombolíticos seguros y más eficaces para tratar el ictus isquémico agudo. Esto puede lograrse aumentando la especificidad hacia la fibrina, un inicio rápido de la acción y vida media corta (60).

EVOLUCIÓN DE LAS TERAPIAS ENDOVASCULARES EN EL ICTUS ISQUÉMICO

Las estrategias endovasculares para el tratamiento del ictus isquémico han evolucionado sustancialmente en la última década. Estas estrategias incluyen la recanalización local química y la recanalización mecánica. Son enfoques razonables para los pacientes con oclusión de arteria grande que no responden a la fibrinólisis EV. Pero, al igual que la fibrinólisis EV, el tiempo para su indicación debe de ser el mínimo posible porque la posibilidad de un resultado favorable se relaciona directamente con dicho tiempo.

Las ventajas aparentes del tratamiento endovascular para el ictus isquémico en términos de recanalización, enfoques multimodal y enfocado, y posiblemente las reglas más permisivas de los dispositivos en comparación con los trombolíticos han favorecido el criterio de superioridad sobre la trombólisis EV, y su adopción en los centros de ictus más avanzados (62). Tres ensayos clínicos aleatorizados recientemente publicados (*IMS-III*, *MR RESCUE*, *SYNTHESIS Expansion*) han fallado en demostrar el beneficio del tratamiento intraarterial sobre el EV y han originado preocupación en la comunidad médica sobre el futuro de las técnicas endovasculares en el manejo del ictus isquémico (63-65).

El uso de la terapia endovascular carece de estandarización y consenso en varios aspectos,

como las áreas de investigación que constituyen prioridades, cuales pacientes pueden beneficiarse más con estas terapias y quien debe de ejecutar estos procedimientos. En los tiempos actuales estamos en los primeros pasos de la terapia endovascular para el ictus isquémico. Progresivamente deben de definirse y estandarizarse el entrenamiento completo de los especialistas endovasculares, el uso de los diferentes dispositivos y el proceder angiográfico, incluyendo la sedación y la anestesia (4,61,65).

Recanalización local química

Es la administración directa de un fármaco a través de un microcatéter (por ej.: medicamentos trombolíticos) para la fibrinólisis intraarterial. La técnica estándar es el acceso por vía transfemoral. Pero, en ocasiones las dificultades anatómicas para el acceso carotideo resultan en un retraso para lograr una recanalización exitosa en los pacientes con ictus isquémico. La punción directa emergente de la arteria carótida es una alternativa factible al acceso transfemoral en los casos con anatomía difícil, incluyendo un arco desfavorable, tortuosidad carotidea o lesión del ostial (64).

La trombólisis intraarterial es un tratamiento beneficioso para pacientes selectos con ictus isquémico mayor de menos de 6 horas de duración causado por la oclusión de la arteria cerebral media que no son candidatos para rtPA EV. El tratamiento intraarterial requiere de un centro de ictus experimentado con rápido acceso a la angiografía cerebral e intervencionistas calificados (63,66).

Recanalización mecánica

Para aumentar el rango de recanalización y de fragmentación del trombo, expandir el tiempo de ventana y reducir el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática se introdujo la trombectomía, succión o disrupción del trombo. Otra ventaja teórica de los enfoques mecánicos es la reducción de la necesidad de trombolíticos al incrementar la superficie accesible a estos fármacos.

Inicialmente fue aprobada la recuperación del coágulo con un dispositivo similar a un sacacorchos denominado *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (Merci) Retrieval System* (Concentric Medical, Inc, Mountain View, CA). Luego se introdujo la tromboaspiración mecánica mediante el Sistema Penumbra (Penumbra, Inc, Alameda, CA). Ambos dispositivos se asocian con un alto rango de recanalización, pero en la mayoría de los casos esta se logra de manera parcial. Subsiguientemente, se añadieron el *Solitaire Flow Restoration Device* (ev3 Endovascular, Inc,

Plymouth, MN; 2012), y el *Trevo Retriever* (Stryker Neurovascular, Fremont, CA; 2012). Ninguno de estos dispositivos tiene una indicación clínica bien establecida ante la carencia de una comparación aleatorizada con las terapias médicas disponibles (67,68).

La angioplastia aguda y la colocación de endoprótesis (*stent*) recuperable se muestran prometedores para reducir el tiempo de recanalización y lograr un alto rango de resolución completa del coagulo. El *stent* atrapa al coagulo y luego es recuperado al sacarlo bajo detención del flujo. La utilidad de la angioplastia intracraneal y/o colocación de *stent* de emergencia no está bien establecida. Una nueva recomendación de la AHA/ASA es que dichos procedimientos deben de usarse en el contexto de los ensayos clínicos (4).

Según la declaración de la AHA/ASA del 2013 para el manejo del ictus isquémico (4), los dispositivos *Merci*, *Penumbra System*, *Solitaire FR*, y *Trevo* pueden ser útiles para lograr la recanalización de manera aislada o en combinación con la fibrinólisis en pacientes cuidadosamente seleccionados. Para la trombectomía mecánica son generalmente preferidos los dispositivos *Solitaire FR* y *Trevo*. No obstante, su capacidad para mejorar los resultados en el paciente no ha sido bien establecida. Los dispositivos de trombectomía mecánica deben de continuarse estudiando en ensayos clínicos aleatorizados controlados para determinar su eficacia (4).

Uno de los avances más recientes en el tratamiento del ictus isquémico es el uso de *stents* autoexpandibles para la restauración del flujo. La desventaja de este enfoque es la implantación de una prótesis vascular permanente y la necesidad de terapia antiplaquetaria dual. La angioplastia y/o colocación de *stent* urgente se ha usado para restaurar el flujo anterógrado sin o con fibrinólisis y extracción del coagulo. El proceder de emergencia en las arterias carótida o vertebral en pacientes no seleccionados no está bien establecida. Dichas técnicas deben de considerarse en ciertas circunstancias, como el tratamiento del ictus isquémico agudo resultante de la aterosclerosis o disección cervical. Es preciso de datos adicionales de ensayos aleatorizados para establecer mejores recomendaciones (4,62,69).

La refinación progresiva de las técnicas endovasculares ha obligado al escrutinio profundo de las indicaciones de la microcirugía en la enfermedad cerebrovascular. El *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST) es un estudio recientemente publicado que mostro que el riesgo de ictus perioperatorio es ligeramente superior luego de la

colocación de *stent* en la arteria carótida (CAS) en comparación con la endarterectomía carotídea (CEA) (70). En contraste, los resultados del CREST no fueron diferentes en cuando al punto final primario de ictus compuesto, infarto del miocardio o muerte durante el periodo periprocedimiento o ictus ipsilateral dentro de los 4 años (71). Una valoración del CREST señala que sus conclusiones deben de considerarse con precaución, especialmente en lo referente a la equivalencia de dos procedimientos terapéuticos para los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Además, se valora por igual al infarto del miocardio menor con el ictus y muerte en el periprocedimiento como punto final compuesto, pero no a largo plazo. Por último, los análisis por subgrupos evidenciaron que la CAS se asoció con ictus y rango de muerte significativamente mayor con respecto a la CEA en los pacientes sintomáticos, mujeres e individuos ≥ 65 años de edad (72).

TERAPIA CON CÉLULAS MADRES PARA EL ICTUS ISQUÉMICO

En las dos últimas décadas la terapia con células madres han emergido como una opción terapéutica viable para restaurar la función después del ictus isquémico. Las células trasplantadas no solamente tienen el potencial de remplazar el circuito perdido, sino que también podrían producir factores de crecimiento y tróficos, o estimular la liberación de estos factores desde las células cerebrales huéspedes, y así potenciar el proceso de reparación cerebral endógeno (73).

Los datos experimentales en animales con células madre embrionarias, células neurales progenitoras o células progenitoras derivadas de la médula ósea han sido alentadores. Aunque se supone que el SNC tiene un estado inmunoprivilegiado, los injertos alogénicos de células madres que derivan neuronas y neuroglías son propensos al rechazo. Una estrategia novedosa para evitar el rechazo y la inmunosupresión es la generación de células madres pluripotenciales inducidas (iPSCs) a partir de las células somáticas (74).

La primera evidencia de que el trasplante de células derivadas de iPSCs humanas es seguro y eficiente para promover la reparación y recuperación después del ictus fue publicada en el año 2012. La investigación se efectuó en el *Laboratory of Neural Stem Cell Biology and Therapy* (Lund, Suecia) y consistió en el trasplante de células madre neuroepiteliales generadas de iPSCs derivadas de fibroblastos adultos humanos en el ratón con ictus, y en el estriado o corteza de la rata. Dichas células trasplantadas no siguieron proliferando, sobrevivieron sin formar tumores por al menos cuatro meses, y se diferenciaron en neuronas

morfológicamente maduras. Además, ocurrió recepción sináptica de las neuronas del huésped y la recuperación de los movimientos de las extremidades anteriores a la semana del trasplante (74).

Recientemente Chang et al, en un modelo de roedor de ictus isquémico reporta que las células madres humanas embrionarias (hESC)–células precursor neural derivadas (NPCs) trasplantadas pueden contribuir parcialmente a la reconstrucción de los tejidos neurales dañados después del ictus. Es interesante, que la gliosis y apoptosis se hallaban disminuidas de manera significativa en el grupo de células trasplantadas sugiriendo que el hESC–NPCs tiene un rol positivo en la reducción de la formación de la cicatriz glial y la muerte celular después del ictus (75).

Misra et al señalan que los estudios preclínicos demuestran que la técnica endovascular es clave para la seguridad de la vía de administración de las células progenitoras. De forma arterial directa en el tejido isquémico se sortea los órganos filtrantes periféricos, y por lo tanto se aumenta la cantidad de células que llegan uniformemente al tejido diana. Dicha terapia es un complemento potencial a las terapias de revascularización aguda (trombólisis y trombectomía) (76).

Aunque las células madres se muestran con un rol promisorio en estudios experimentales y el estudio clínico piloto inicial, su aplicación en los seres humanos está en las fases iniciales (73). No existe actualmente una terapia basada en las células madres con efectividad demostrada para el ictus. Sobre esta terapia existen muchos aspectos que deben de investigarse, incluyendo el tiempo de ventana terapéutica, la selección del tipo celular, la vía de administración, y el monitoreo en vivo del patrón de migración (75,77,78).

Las observaciones previamente señaladas ofrecen opciones intrigantes sobre los efectos restauradores posteriores al ictus isquémico y han servido de bases racionales para los ensayos clínicos pilotos.

MEDIDAS PARA EL EDEMA CEREBRAL HEMISFÉRICO MALIGNO

Un grupo de pacientes con ictus por infarto completo del territorio de la arteria cerebral media se deteriora marcadamente dentro de las primeras 24 a 48 horas por edema cerebral con efecto de masa. Esta complicación se denomina infarto maligno de la arteria cerebral media debido a su alta mortalidad. La identificación temprana de los pacientes con alto riesgo para desarrollarlo es esencial porque las medidas son más efectivas

cuando se ejecutan precozmente y antes de que ocurra el deterioro neurológico completo (79).

Durante la década pasada se efectuaron varias investigaciones sobre la descompresión quirúrgica (hemicraniectomía y duraplastia) para los pacientes con edema cerebral maligno por ictus hemisférico grande. Los objetivos de la hemicraniectomía son brindarle al tejido edematoso la posibilidad de expandirse fuera de la bóveda craneal, reducir el desplazamiento de los tejidos y la presión intracraneal, restaurar la perfusión cerebral y minimizar el déficit de oxígeno en el tejido no infartado (79–81).

En el año 2007, un análisis común de tres ensayos clínicos aleatorizados controlados europeos (*DECIMAL*, *HAMLET*, y *DESTINY*) comparó la hemicraniectomía descompresiva con el mejor manejo médico en los pacientes de 18 a 60 años de edad con puntuación en la escala de ictus NIH mayor de 15, disminución del nivel de conciencia sin pupilas fijas/dilatadas bilateralmente, con una hipodensidad que involucra al menos el 50 % del territorio de la arteria cerebral media en la TC (80). Para el análisis se adoptó un tiempo de ventana máximo de 48 horas a partir del inicio del ictus. El rango de casos fatales fue significativamente menor en el grupo con descompresión quirúrgica (28 % contra 78 %), con una reducción absoluta del riesgo del 50 %. Con respecto al resultado funcional, la descompresión incremento la razón de resultado favorable (escala de Rankin modificada de 1 a 4) en un 75 % contra 24 % (79).

La mayor discusión sobre los beneficios de la cirugía descompresiva está basada en los estudios realizados a pacientes que son menores de 61 años. Poco se conoce sobre los beneficios del proceder en la población anciana. Arac et al, analizaron 19 estudios publicados en inglés sobre la hemicraniectomía descompresiva en el infarto cerebral maligno del territorio de la arteria cerebral media y concluyeron que la mortalidad y resultado funcional (medidos por el índice de Barthel y la escala de Rankin modificada) fueron significativamente peores en pacientes mayores de 60 años. Acorde a este estudio la edad es un factor importante para seleccionar al paciente para la cirugía (82).

Yu et al, evaluaron la eficacia de la craniectomía descompresiva en pacientes más ancianos (mayores de 70 años) con infarto maligno del territorio de la arteria cerebral media. Ellos dividieron a los pacientes en dos grupos: 1) A los que se le realizaron la craniectomía descompresiva (n=58), y 2) Con tratamiento conservador (n=73). Un punto de corte de 70 años fue establecido, y la población estudiada fue segregada acorde al punto

de corte. La mortalidad fue menor al mes (29,3 %) y a los seis meses (48,3 %) en el grupo con craneotomía comparado con 58,9 % al mes y 71,2 % a los seis meses en el grupo con tratamiento conservador ($p < 0,001$, $p = 0,007$). La edad (≥ 70 años contra < 70 años) no difirió de manera estadística entre los grupos para el rango de mortalidad a los seis meses ($p = 0,137$). En conclusión, la craneotomía descompresiva es efectiva para los pacientes con infarto maligno del territorio de la arteria cerebral media independientemente de la edad. Otros factores no relacionados con la edad deben de considerarse y el tratamiento debe de individualizarse en pacientes con infartos malignos (81).

Dentro de los agentes hiperosmolares usados para el edema cerebral se hallan el manitol 20 % (0,25 a 1,0 g/kg cada 4 a 6 horas) (1) y la solución salina hipertónica en bolos (23,4 %) en dosis equiosmolares aproximadas al manitol o como infusión continua (3 %). Kamel et al condujeron un meta-análisis en el 2011 de cinco ensayos prospectivos comparando la solución salina hipertónica con manitol, y en tres de ellos se incluyeron pacientes con ictus. La presión intracraneal fue reducida exitosamente en un 78 % de las veces con manitol y en un 93 % con solución salina hipertónica (83). Es esencial un estudio grande, prospectivo, y cegado para comparar los efectos funcionales del uso de la solución salina hipertónica y el manitol. Además, ningún estudio ha valorado el uso preventivo de estos agentes para reducir el edema y desplazamiento de los tejidos previo al inicio de la hipertensión endocraneana (84).

En el futuro podría prevenirse el edema cerebral mediante el bloqueo de mediadores celulares responsables de la formación del edema citotóxico. Uno de estos mediadores es complejo proteico del canal de catión no selectivo regulado por el receptor 1 de sulfonilurea (SUR1)–receptor potencial transitorio melastatin 4 (TRPM4). El bloqueo del SUR1 con la glibenclamida fue efectivo para prevenir el edema cerebral en un estudio en ratas con isquemia/reperusión severa de la arteria cerebral media (85–87).

Recientemente, un ensayo prospectivo de fase IIa con RP 1127 (una formulación EV de *glyburide*) fue completado en 10 pacientes con ictus isquémico severo de la circulación anterior (media de la escala de ictus NIH de 19). El edema cerebral maligno con requerimiento de agentes hiperosmolares o craneotomía descompresiva ocurrió solamente en 2 de los 10 pacientes (85). Según Sheth et al el RP–1127 iniciado a ≤ 10 horas del debut y a la dosis de 3 mg/día es bien tolerado porque no produce efectos adversos serios, ni hipoglucemia

sintomática, y no requiere de reducción de la dosis (88).

Así, los datos preliminares sugieren que la glibenclamida reduce significativamente el edema cerebral y disminuye el rango de conversión hemorrágica luego del ictus isquémico, y podría ser utilizada para mejorar los resultados en los pacientes (87). Un ensayo controlado grande, multicéntrico, aleatorizado comparando el RP 1127 con placebo en los pacientes con ictus isquémico severo de la circulación anterior (ensayo *GAMES*) comenzó recientemente (84).

REGULACIÓN DE LAS CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es frecuente en el periodo agudo del ictus. El edema cerebral y la transformación hemorrágica del tejido infartado pueden favorecerse por la hipertensión arterial severa. En contraste, la hipotensión arterial severa y las reducciones rápidas de la presión arterial media conduce a la disminución de la presión de perfusión cerebral y la extensión del área de isquemia (1,3,4).

En el ensayo *SCAST*, se distribuyeron al azar 2029 pacientes con ictus agudo con una presión arterial media de 171/90 mm Hg hacia el candesartan contra placebo durante los primeros 7 días después del ictus (89). Durante este periodo, la presión arterial fue menor significativamente en el grupo con candesartan (presión arterial media de 147/82 mm Hg contra 152/84 mm Hg en el grupo placebo). Es interesante, que el análisis del resultado funcional a los 6 meses sugirió un alto riesgo de pobre resultado funcional en el grupo tratado con candesartan (*odds ratio* ajustado 1,17).

Así, las guías de la AHA/ASA del 2013 recomiendan que generalmente se deba ser permisivo en las cifras de presión arterial en los primeros días después del ictus, con un umbral de presión arterial sistólica de 220 mm Hg y un umbral de presión arterial diastólica de 120 mm Hg durante las primeras 24 horas. Los valores de presión arterial deben de reducirse precozmente cuando el paciente desarrolla algún trastorno médico donde sea razonable la reducción de la presión arterial (infarto del miocardio, angina, edema pulmonar significativo, disfunción renal). Aunque el tratamiento antihipertensivo a largo plazo debe de individualizarse acorde a las características del paciente (por ej.: comorbilidades, capacidad de deglutir, posibilidad de cumplimiento), es razonable suspenderlo o reducirlo al inicio del ictus y recomenzarlo después de 24 horas en la mayoría de los pacientes (4).

Singh et al en el 2013 afirman que ciertos pacientes pueden beneficiarse con el aumento de la presión arterial mediante la administración de fluidos isotónicos o incluso vasopresores. Este es el caso de los pacientes con estenosis severa de la arteria carótida o basilar que desarrollan síntomas neurológicos fluctuantes y están relativamente hipotensos (84). Sin embargo, la efectividad de esta terapia en el ictus isquémico no ha sido bien establecida (4). Se requieren de ensayos amplios para delinear cuando la hipertensión inducida incrementa significativamente los resultados funcionales y puede ser usada con seguridad en determinados pacientes (por ej.: los tratados con trombólisis o terapias endovasculares) (84).

FLUOXETINA PARA LA REHABILITACIÓN DEL ICTUS

La identificación de intervenciones útiles para la recuperación motora de los pacientes con ictus constituye un avance que podría tener un impacto mayor en la reducción de la carga por la enfermedad a nivel mundial. La capacidad cerebral de reorganizarse después del ictus a través de los mecanismos de plasticidad puede modularse por agentes farmacológicos. Recientemente se ha mostrado que la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRIs), mejora el déficit motor en pacientes con ictus isquémico y hemiplejía que impresiona ser independiente de la presencia de depresión (90).

La depresión es uno de los trastornos más comunes luego del ictus, y es el factor limitante mayor para la recuperación y rehabilitación del paciente con ictus (91). Los antidepresivos son el tratamiento más común para la depresión y muestran propiedades anti-inflamatorias dentro del sistema nervioso central. Estos agentes promueven la supervivencia neuronal del mesencéfalo e hipocampo luego de la lesión isquémica mediante los efectos anti-inflamatorios en la microglía. Además, Dhami et al reportaron en el 2013 que la fluoxetina y el citalopram aumentan la supervivencia de las neuronas corticales al disminuir la liberación de glutamato y d-serina de la microglía (92).

El estudio *Fluoxetine for Motor Recovery in Acute Ischemic Stroke (FLAME)* alcanzó una clara significación en lo referente a la recuperación motora. De manera aleatorizada se incluyeron pacientes con ictus isquémico y hemiplejía tratados con placebo (n=59) o fluoxetina (n=59; 20 mg diario, oral) durante 3 meses a partir de los primeros 5–10 días del debut. Ambos grupos recibieron fisioterapia. Los pacientes tratados con fluoxetina mejoraron la función motora significativamente en comparación con el placebo y

tenían menos discapacidad (escala de Rankin modificada de 0–2) después de 3 meses. Estos resultados sugieren la existencia de estrategias viables para mejorar la recuperación del paciente luego de la lesión aguda por el ictus (93).

Teniendo en cuenta los pequeños ensayos clínicos que demuestran que los SSRIs pueden incrementar la recuperación luego del ictus, incluso en pacientes sin depresión, Mead et al publicó en el 2012 una revisión sistemática y meta-análisis (94). Se incluyeron 52 ensayos clínicos aleatorizados controlados que reclutaron a sobrevivientes de ictus (isquémico o hemorrágico) en cualquier momento durante el primer año (4059 participantes). La intervención fue cualquier SSRI, cualquier dosis y durante cualquier periodo. Los SSRIs parecen mejorar la dependencia, discapacidad, deterioro neurológico, ansiedad y depresión después del ictus, pero hay heterogeneidad de los ensayos clínicos y limitaciones metodológicas en una proporción sustancial de los ensayos. No existían datos disponibles sobre la calidad de vida, fatiga o costos de salud. Tampoco estaba clara la evidencia sobre la superioridad consistente de un SSRI sobre otro. El tamaño del efecto fue generalmente a favor de los SSRIs, pero el intervalo de confianza fue amplio. La ejecución de ensayos clínicos amplios y bien diseñados se requiere para determinar si los SSRIs deben de administrarse de rutina en los pacientes con ictus (95,96).

Existen otras terapias promisorias para la rehabilitación del ictus en el futuro (96). En un editorial de la revista *Stroke Research and Treatment* del 2012 se señala que para avanzar en la rehabilitación motora del ictus se precisa de la consideración de: 1) Las intervenciones más beneficiosas para tipos específicos de pacientes bajo circunstancias específicas, 2) Los factores (por ej.: tiempo para administrar la intervención específica, características del paciente) que pueden afectar los resultados del tratamiento, 3) Los fundamentos de los mecanismos (neurofisiológicos o biomecánicos) que permiten la mejoría motora, 4) ¿Como la bioingeniería y los dispositivos robóticos pueden ser usados óptimamente para manejar el deterioro motor discapacidad?, 5) ¿Cuáles son las dosis óptimas para los regímenes específicos de rehabilitación? (97).

El área de la bioingeniería y los dispositivos robóticos es muy promisorio por su simplicidad y carecer de efectos adversos. Esto la hace merecer una consideración adicional y esfuerzos específicos para mejorar la rehabilitación de los pacientes con ictus en el futuro cercano en asociación con la fisioterapia y/o la terapia ocupacional (97–99).

CONCLUSIONES

En el presente artículo se revisan los principales avances recientes realizados y las proyecciones para la investigación y el manejo en la práctica clínica del ictus isquémico. No obstante, existen múltiples factores que limitan el desarrollo de las investigaciones al respecto y la aplicación de las nuevas estrategias en la práctica clínica.

La consideración de los factores limitantes es crucial para implementar un sistema eficiente de cuidados para el ictus. Para implementar dichos avances se precisa del incremento de la conciencia y la educación pública sobre el ictus, el perfeccionamiento de los protocolos para los centros de ictus, el desarrollo de los procesos de certificación de los centros de ictus y de las capacidades de tele-ictus, y del soporte económico y legislativo.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez García PL. Estrategias para la prevención y control de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2012 [citado 25.12.2013];2(1):63–86. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/26/190>
- Rodríguez García PL. Examen clínico del paciente con ictus. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2011 [citado 25.12.2013];1(1):74–89. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/12/136>
- Buergo Zuaznabar MA, Fernández concepción O. Guías de Prácticas clínicas para el ictus. La Habana: Ecimed; 2009.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870–94.
- Rodríguez García PL, Rodríguez Pupo LR. *Semiología Neurológica.* La Habana: Ecimed; 2012.
- Sacco R, Kasner S, Broderick J, Caplan L, Connors J, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke.* 2013;44:00–00. DOI: 10.1161/STR.0b013e318296aeca
- Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58:113–30.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke.* 2009;40:2276–93.
- Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke.* 2012;43(12):3161–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665760.
- Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(1):212–27.
- Adib-Samii P, Rost N, Traylor M, Devan W, Biffi A, Lanfranconi S, et al. 17q25 Locus is associated with white matter hyperintensity volume in ischemic stroke, but not with lacunar stroke status. *Stroke.* 2013;44(6):1609–15. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.679936.
- Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke.* 2014;45(1):24–36. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002707.
- Yadav S, Cotlarciuc I, Munroe PB, Khan MS, Nalls MA, Bevan S, et al. Genome-wide analysis of blood pressure variability and ischemic stroke. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2703–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002186.
- Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007;448(7151):353–7.
- Matarin M, Brown WM, Singleton A, Hardy JA, Meschia JF; ISGS investigators. Whole genome analyses suggest ischemic stroke and heart disease share an association with polymorphisms on chromosome 9p21. *Stroke.* 2008;39(5):1586–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502963.
- Hillman MA, Wilke RA, Yale SH, Vidaillet HJ, Caldwell MD, Glurich I, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res.* 2005;3(3):137–45.
- Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation.* 2007;116(22):2563–70.
- Gorelick PB, Ferooq MU. Advances in our understanding of "resistance" to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:727842. doi: 10.1155/2013/727842.
- Dubey P, Pandey S, Moonis G. Acute stroke imaging: recent updates. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:767212. doi: 10.1155/2013/767212.
- Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):755–68.
- González RG. Low signal, high noise and large uncertainty make CT perfusion unsuitable for acute ischemic stroke patient selection for endovascular therapy. *J Neurointerv Surg.* 2012;4(4):242–5. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010404.
- Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW, et al. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and thresholds. *Ann Neurol.* 2011;70(3):384–401. doi: 10.1002/ana.22500.
- Demchuk AM, Menon B, Goyal M. Imaging-based selection in acute ischemic stroke trials – a quest for imaging sweet spots. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Sep;1268:63–71. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06732.x.
- Warwick PJH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *American Journal of Neuroradiology* 2001; 22: 1534–42.
- Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, González RG, et al. Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(6):1046–9. doi: 10.3174/ajnr.A2942.
- Spence JD. Atrial fibrillation and stroke prevention: is warfarin still an option? Yes: Debate at the Controversies in Neurology Congress, Beijing, October 2011. *J Neural Transm.* 2013;120(10):1447–51. doi: 10.1007/s00702-012-0941-5.
- Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke.*

- 2011;42(5):1237–43. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605576.
28. González RG. Clinical MRI of acute ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(2):259–71. doi: 10.1002/jmri.23595.
 29. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, Singer OC, Lehnardt FG, Köhrmann M, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Ann Neurol*. 2010;68(4):435–45. doi: 10.1002/ana.22125.
 30. Yoo AJ, Barak ER, Copen WA, Kamalian S, Gharai LR, Pervez MA, et al. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transmit time lesion volumes with National Institutes of Health Stroke Scale Score improves the prediction of acute stroke outcome. *Stroke*. 2010;41(8):1728–35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582874.
 31. Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH, et al. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke*. 2012;43(5):1323–30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639401.
 32. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914–23. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
 33. Huisa BN, Neil WP, Schrader R, Maya M, Pereira B, Bruce NT, et al. Clinical use of computed tomographic perfusion for the diagnosis and prediction of lesion growth in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(1):114–22. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.020.
 34. Lev MH. Perfusion imaging of acute stroke: its role in current and future clinical practice. *Radiology*. 2013;266(1):22–7. doi: 10.1148/radiol.12121355.
 35. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, Patrie JT, Xin W, Eskandari A, et al. Computed tomography workup of patients suspected of acute ischemic stroke: perfusion computed tomography adds value compared with clinical evaluation, noncontrast computed tomography, and computed tomography angiogram in terms of predicting outcome. *Stroke*. 2013;44(4):1049–55. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.674705.
 36. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*. 2011;42(12):3435–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.618355.
 37. Kamalian S, Kamalian S, Maas MB, Goldmacher GV, Payabvash S, Akbar A, et al. CT cerebral blood flow maps optimally correlate with admission diffusion-weighted imaging in acute stroke but thresholds vary by postprocessing platform. *Stroke*. 2011;42(7):1923–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.610618.
 38. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, Lee J, Christensen S, Straka M, et al. Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE–EPITHET pooled data set. *Stroke*. 2011;42(5):1270–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.601609.
 39. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(8):2235–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604603.
 40. Souza LC, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(7):1331–6. doi: 10.3174/ajnr.A2985.
 41. González RG, Lev MH, Goldmacher GV, Smith WS, Payabvash S, Harris GJ, et al. Improved outcome prediction using CT angiography in addition to standard ischemic stroke assessment: results from the STOPStroke study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30352. doi: 10.1371/journal.pone.0030352.
 42. Pulli B, Schaefer PW, Hakimelahi R, Chaudhry ZA, Lev MH, Hirsch JA, González RG, Yoo AJ. Acute ischemic stroke: infarct core estimation on CT angiography source images depends on CT angiography protocol. *Radiology*. 2012;262(2):593–604. doi: 10.1148/radiol.11110896.
 43. Liman TG, Winter B, Waldschmidt C, Zerbe N, Hufnagel P, Audebert HJ, Endres M. Telestroke ambulances in prehospital stroke management: concept and pilot feasibility study. *Stroke*. 2012;43(8):2086–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.657270.
 44. Audebert HJ, Schwamm L. Telestroke: scientific results. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 4:15–20. doi: 10.1159/000213054.
 45. Johansson T, Wild C. Telemedicine in acute stroke management: systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26(2):149–55. doi: 10.1017/S0266462310000139.
 46. Handschu R, Scibor M, Willaczek B, Nücker M, Heckmann JG, Asshoff D, et al. Telemedicine in acute stroke: remote video-examination compared to simple telephone consultation. *J Neurol*. 2008;255(11):1792–7. doi: 10.1007/s00415-008-0066-9.
 47. Demaerschalk B. Telestrokeologists: Treating Stroke Patients Here, There, and Everywhere with Telemedicine. *Semin Neurol* 2010;30:477–91.
 48. Moskowitz A, Chan YF, Bruns J, Levine SR. Emergency physician and stroke specialist beliefs and expectations regarding telestroke. *Stroke*. 2010;41(4):805–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574137.
 49. Switzer JA, Hall CE, Close B, Nichols FT, Gross H, Bruno A, Hess DC. A telestroke network enhances recruitment into acute stroke clinical trials. *Stroke*. 2010 Mar;41(3):566–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566844.
 50. Bergrath S, Reich A, Rossaint R, Rörtgen D, Gerber J, Fischermann H, et al. Feasibility of prehospital teleconsultation in acute stroke—a pilot study in clinical routine. *PLoS One*. 2012;7(5):e36796. doi: 10.1371/journal.pone.0036796.
 51. Cheng-Ching E, Samaniego EA, Naravetla B, Zaidat O, Hussain M. Update on pharmacology of antiplatelets, anticoagulants, and thrombolytics. *Neurology* 2012;79 (Suppl 1):S68–S76.
 52. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11–9.
 53. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817–25.
 54. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Anderson DC, Sharma M, Birnbaum LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke*. 2013. doi: 10.1111/ijvs.12050.
 55. Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, et al. Summary of evidence-based guideline: Peri-procedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:2065–9.
 56. Hart R, Pogue J, Eikelboom J. Direct-Acting Oral Anticoagulants The Brain Gets a Break. *JAMA Neurology*. 2013;70(12):1483–4. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4347.
 57. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:464–70. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.464.
 58. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–83.
 59. Chatterjee S, Sardar P, Bion di-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral

- anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1486–90. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4021
60. Kirmani JF, Alkawi A, Panezai S, Gizzi M. Advances in thrombolytics for treatment of acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012;79:S119–S125. DOI 10.1212/WNL.0b013e3182695882
 61. Taqi M, Vora N, Callison R, Lin R, Wolfe T. Past, present, and future of endovascular stroke therapies. *Neurology.* 2012;79:S213–S220.
 62. Ciccone A, del Zoppo GJ. Evolving role of endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(1):416. doi: 10.1007/s11910–013–0416–6.
 63. Jadhav AP, Jovin TG. Intra-arterial reperfusion strategies in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg.* 2013;5 Suppl 1:i66–9. doi: 10.1136/neurintsurg–2013–010739.
 64. Mokin M, Snyder KV, Levy EI, Hopkins LN, Siddiqui AH. Direct carotid artery puncture access for endovascular treatment of acute ischemic stroke: technical aspects, advantages, and limitations. *J Neurointerv Surg.* 2014. doi: 10.1136/neurintsurg–2013–011007.
 65. Kidwell CS, Jahan R, Alger JR, Schaeve TJ, Guzy J, Starkman S, et al. Design and rationale of the Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) Trial. *Int J Stroke.* 2014;9(1):110–6. doi: 10.1111/j.1747–4949.2012.00894.x.
 66. Lazzaro M, Novakovic R, Alexandrov A, Darkhabani Z, Edgell R, English J, et al. Developing practice recommendations for endovascular revascularization for acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012;79:S243–S255.
 67. Serrone JC, Jimenez L, Ringer AJ. The role of endovascular therapy in the treatment of acute ischemic stroke. *Neurosurgery.* 2014;74 Suppl 1:S133–41. doi: 10.1227/NEU.0000000000000224.
 68. Mokin M, Khalessi AA, Mocco J, Lanzino G, Dumont TM, Hanel RA, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: the end or just the beginning? *Neurosurg Focus.* 2014;36(1):E5. doi: 10.3171/2013.10.FOCUS13374.
 69. Fiehler J, Söderman M, Turjman F, White PM, Bakke SJ, Mangiafico S, et al. Future trials of endovascular mechanical recanalisation therapy in acute ischemic stroke patients: a position paper endorsed by ESMINT and ESNR: part I: Current situation and major research questions. *Neuroradiology.* 2012;54(12):1293–301. doi: 10.1007/s00234–012–1075–z.
 70. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation.* 2012 Dec 18;126(25):3054–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120030.
 71. Timaran CH, Mantese VA, Malas M, Brown OW, Lal BK, Moore WS, Voeks JH, Brott TG; CREST Investigators. Differential outcomes of carotid stenting and endarterectomy performed exclusively by vascular surgeons in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *J Vasc Surg.* 2013 Feb;57(2):303–8. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.014.
 72. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Liapis CD, Veith FJ. Critique of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): flaws in CREST and its interpretation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Jun;45(6):539–45. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.03.014.
 73. Liu X, Ye R, Yan T, Yu SP, Wei L, Xu G, et al. Cell based therapies for ischemic stroke: From basic science to bedside. *Prog Neurobiol.* 2013 Dec 12. pii: S0301–0082(13)00131–7. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.007.
 74. Oki K, Tatarishvili J, Wood J, Koch P, Wattananit S, Mine Y, et al. Human-induced pluripotent stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged brain. *Stem Cells.* 2012;30(6):1120–33. doi: 10.1002/stem.1104.
 75. Chang DJ, Oh SH, Lee N, Choi C, Jeon I, Kim HS, et al. Contralaterally transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursor cells (ENStem–A) migrate and improve brain functions in stroke-damaged rats. *Exp Mol Med.* 2013 Nov 15;45:e53. doi: 10.1038/emm.2013.93.
 76. Misra V, Ritchie M, Stone L, Low W, Janardhan V. Stem cell therapy in ischemic stroke: Role of IV and intra-arterial therapy. *Neurology.* 2012;79:S207–S212.
 77. Savitz SI, Chopp M, Deans R, Carmichael ST, Phinney D, Wechsler L. Stem Cell Therapy as an Emerging Paradigm for Stroke (STEPS) II. *Stroke* 2011;42:825–9.
 78. Wang LQ, Lin ZZ, Zhang HX, Shao B, Xiao L, Jiang HG, et al. Timing and Dose Regimens of Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation Affect the Outcomes and Neuroinflammatory Response After Ischemic Stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2014. doi: 10.1111/cns.12216.
 79. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):949–58.
 80. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):215–22.
 81. Yu JW, Choi JH, Kim DH, Cha JK, Huh JT. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2012 Jun;14(2):65–74. doi: 10.7461/jcen.2012.14.2.65.
 82. Arac A, Blanchard V, Lee M, Steinberg GK. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. *Neurosurg Focus.* 2009 Jun;26(6):E3. doi: 10.3171/2009.3.FOCUS0958.
 83. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Care Medicine.* 2011;39(3):554–9.
 84. Singh V, Edwards NJ. Advances in the critical care management of ischemic stroke. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:510481. doi: 10.1155/2013/510481.
 85. Simard JM, Chen M, Tarasov KV, Bhatta S, Ivanova S, Melnitchenko L, et al. Newly expressed SUR1-regulated NCCa–ATP channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med.* 2006;12(4):433–40.
 86. Simard JM, Tsybalyuk N, Tsybalyuk O, Ivanova S, Yurovsky V, Gerzanich V. Glibenclamide is superior to decompressive craniectomy in a rat model of malignant stroke. *Stroke.* 2010;41(3):531–7.
 87. Khanna A, Walcott BP, Kahle KT, Simard JM. Effect of glibenclamide on the prevention of secondary brain injury following ischemic stroke in humans. *Neurosurg Focus.* 2014;36(1):E11. doi: 10.3171/2013.10.FOCUS13404.
 88. Sheth KN, Kimberly WT, Elm JJ, Kent TA, Mandava P, Yoo AJ, et al. Pilot study of intravenous glyburide in patients with a large ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45(1):281–3. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003352.
 89. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Kørj J, Lüders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet.* 2011;377(9767):741–750.
 90. Chollet F, Tardy J, Albuher JF, Thalassas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):123–30. doi: 10.1016/S1474–4422(10)70314–8.
 91. Fernández Concepción O, Marrero Fleita M, Mesa Barrero Y, Santiesteban Velázquez N, Rojas Fuentes J. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2012 [citado 25.12.2013];2(1):9–16. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/31>
 92. Dhami KS, Churchward MA, Baker GB, Todd KG. Fluoxetine and citalopram decrease microglial release of glutamate and

- D-serine to promote cortical neuronal viability following ischemic insult. *Mol Cell Neurosci*. 2013;56:365–74. doi: 10.1016/j.mcn.2013.07.006.
93. Cramer SC. Listening to fluoxetine: a hot message from the FLAME trial of poststroke motor recovery. *Int J Stroke*. 2011;6(4):315–6. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00618.x.
94. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, Hackett ML. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD009286. doi: 10.1002/14651858.CD009286.pub2.
95. Chollet F, Cramer SC, Stinear C, Kappelle LJ, Baron JC, Weiller C, et al. Pharmacological therapies in post stroke recovery: recommendations for future clinical trials. *J Neurol*. 2013 Nov 13. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-7172-z>
96. Chollet F, Albucher JF. Strategies to augment recovery after stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(6):531–40. doi: 10.1007/s11940-012-0196-3.
97. Wu C, Lin K, Wolf S, Roby-Brami A. Motor Rehabilitation after Stroke. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:810706. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/810706>
98. Iosa M, Morone G, Fusco A, Bragioni M, Coiro P, Multari M, et al. Seven Capital Devices for the Future of Stroke Rehabilitation. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:187965. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/187965>
99. Sale P, Lombardi V, Franceschini M. Hand robotics rehabilitation: feasibility and preliminary results of a robotic treatment in patients with hemiparesis. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:820931. doi: 10.1155/2012/820931.

Ischemic stroke: advances and trends

ABSTRACT

Objective: To present the main advances and projections related with ischemic stroke management.

Development: This article look at some recent aspects considered in specialized journals about: 1) Definition of stroke types, 2) Genetic risk factors of ischemic stroke, 3) Neuroimaging paradigm in ischemic stroke, 4) Telemedicine for stroke (telestroke), 5) Antithrombotic use (oral dual antiagregante therapy, periprocedural management of antithrombotic, prevention with direct action oral anticoagulants, extension of thrombolytic time to 4.5 hours after onset), 6) Evolution of approach regarding endovascular techniques, 7) Stem cells administration for brain infarction, 8) Therapies for malignant hemispheric brain edema, 9) Blood pressure levels regulation in stroke, and 10) Identification of pharmacological intervention (Selective serotonin reuptake inhibitors) for aid in motor recovery.

Conclusions: A review was carried out about main advances and trends for research and clinical practice of ischemic stroke. The consideration of implementation limiting factors is vital for perfection of stroke patient management. For the implementation of this advances are required an increase consciousness and public education about stroke, protocols improvement for stroke centers, development of stroke certification process and stroke capabilities, and economic and legislative support.

Key words. Antiplatelet therapy. Carotid endarterectomy. Cerebral edema. Cerebral infarction. Clinical trials. Endovascular technique. Fluoxetine. Genetics. Gibenclamide. Stroke.

Recibido: 10.01.2014. **Aceptado:** 18.01.2014.

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Rodríguez García PL. Ictus isquémico: avances y proyecciones. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2014 [citado día, mes y año];4(1):71–88. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2014 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

ISSN 2225-4676

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García