

# Eficacia y seguridad de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico con más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PREFERENCIAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



**EUSKO JAURLARITZA**  
**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD



# Eficacia y seguridad de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico con más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

### INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías y Prácticas del Sistema Nacional de Salud



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2020

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.eus/WebOpac>

Edición: Abril 2020

Internet: [www.euskadi.eus/publicaciones](http://www.euskadi.eus/publicaciones)

Edita: Ministerio de Sanidad  
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.  
Costa, 12-14 – 48010 Bilbao

NIPO: 731-19-064-3 (Ministerio de Sanidad)

Eficacia y seguridad de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico con más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida. Marta López - Argumedo González - Durana, Vanessa Fresco Pérez. Vitoria –Gasteiz. Ministerio de Sanidad/ Jaurilaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2020.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 731-19-064-3 (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de actividades del *Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Para citar este informe:

**López-Argumedo González-Durana M., Fresco Pérez V.** Eficacia y seguridad de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico con más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2020. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.



## Índice de autores

**López-Argumedo González-Durana Marta.** Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz, España.

**Fresco-Pérez Vanessa.** Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz, España.

## Revisión del Informe

**Calleja-Puerta Sergio.** Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Director del Área de Neurociencias, Asturias, España.

**Vega-Valdes Pedro.** Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), neuroradiólogo intervencionista, Asturias, España.

**Matías-Guiu Jorge.** Hospital Clínico San Carlos, Jefe de Servicio de Neurología, Madrid, España.

## Agradecimientos

**Pijoan-Zubizarreta José Ignacio.** Osakidetza, OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces, Hospital Universitario Cruces, Jefe de Sección Unidad de Investigación, Bizkaia, España.

**Lozano José Antonio.** Director Científico del Basque Center for Applied Mathematics – BCAM, Bizkaia, España.

**Nates-Uribe Naroa.** Osakidetza, OSI Bilbao –Basurto, Hospital Universitario Basurto, médica especialista en Radiología, Bizkaia, España.

**Martínez-Díaz Eva.** Osakidetza, OSI Ezkerraldea-Enkarterri –Cruces, Hospital Universitario Cruces, médica especialista en Neuroradiología Intervencionista, Bizkaia, España.

## Declaración de conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe de evaluación.

## Desarrollo del proyecto

**Desarrollo científico y coordinación técnica:** López-Argumedo Glez.-Durana Marta (Osteba)

**Desarrollo científico:** Fresco-Pérez Vanessa (Osteba)

**Análisis de datos:** Rodríguez-Garavano María Graciela, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Barcelona, España.

**Documentación:** Castelló-Zamora Belén (Departamento de Salud. Gobierno Vasco)

**Coordinación y Gestión administrativa:** Borja-Morala Eneko (Osteba).

**Edición y difusión:** Gutiérrez-Iglesias Asun, Reviriego-Rodrigo Eva (Osteba).

## Autora para correspondencia

**Marta López-Argumedo:** [osteba5-san@euskadi.eus](mailto:osteba5-san@euskadi.eus)

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	<b>11</b>
<b>Resumen estructurado</b>	<b>13</b>
<b>Laburpen egituratua</b>	<b>16</b>
<b>Structured Summary</b>	<b>19</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>22</b>
I.1. Descripción de la enfermedad a estudio	22
I.2. Descripción del procedimiento a estudio	23
I.3. Hallazgos de neuroimagen en el ictus	26
I.4. Justificación de la evaluación	28
<b>II. Objetivos</b>	<b>30</b>
<b>III. Metodología</b>	<b>31</b>
III.1. Metodología para el análisis de la eficacia, efectividad y seguridad	31
III.1.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica	33
III.1.2. Criterios de selección de los estudios	33
III.1.3. Extracción de datos	34
III.1.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	35
III.1.5. Análisis de los datos	37
III.2. Metodología para diseñar una propuesta relativa a criterios de neuroimagen para indicar trombectomía mecánica a los pacientes con ictus de más de horas de evolución o tiempo de evolución desconocida	38
<b>IV. Resultados</b>	<b>39</b>
IV.1. Resultados sobre eficacia, efectividad y seguridad	39
IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	39
IV.1.2. Descripción de los estudios incluidos	40
IV.1.3. Resultados sobre eficacia y efectividad de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus con más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida	41
IV.1.3.1. Descripción de los estudios	41
IV.1.3.2. Análisis de la eficacia y efectividad por variables de resultado	47

IV.1.4. Resultados sobre seguridad de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida	49
IV.2. Resultados relativos a los criterios de selección con técnicas de neuroimagen	52
IV.2.1. Criterios de selección basados en la evidencia disponible	52
IV.2.2. Criterios de selección basados en las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica	56
IV.2.2.1. Resultados de la búsqueda y valoración de la calidad de las GPC	56
IV.2.2.2. Criterios expuestos por las guías de práctica clínica para indicar trombectomía mecánica en pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución o momento de inicio desconocido	57
IV.2.2.3. Criterios para indicar trombectomía mecánica a pacientes con ictus de 6 horas o más o tiempo de evolución desconocido basados en la evidencia	60
<b>V. Conclusiones</b>	<b>63</b>
<b>VI. Referencias</b>	<b>64</b>
<b>VII. Anexos</b>	<b>70</b>
Anexo VII.1: Estrategia de búsqueda	70
Anexo VII.2: Estudios excluidos y motivos para la exclusión	72
Anexo VII.3: Tablas evidencia de los estudios	74
Anexo VII.4: Descripción de protocolos de los estudios incluidos para el análisis de la eficacia, efectividad y seguridad	78
Anexo VII.5: Análisis método GRADE	81
Anexo VII.6: Escala de Rankin modificada	90
Anexo VII.7: Escala NIHSS	90

# Abreviaturas

**ACI:** arteria carótida interna

**ACM:** arteria cerebral media

**AIT:** Ataque isquémico transitorio

**AVAD:** Años de Vida Ajustados por Discapacidad

**CIE-11:** Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionadas con la Salud. 11<sup>a</sup>. Versión.

**DWI:** técnica de difusión por Resonancia Magnética

**ECA:** ensayo clínico aleatorizado

**EUA:** Estados Unidos de América

**FEDI:** Federación Española del Ictus

**GC:** grupo control

**GPC:** Guías de Práctica Clínica

**GT:** grupo tratamiento

**IC:** Infarto Cerebral

**IC:** intervalo de confianza

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**IQR:** índice intercuartílico

**IV:** intravenoso

**mRS:** escala de Rankin modificada

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** Odds ratio

**RM:** resonancia magnética

**SEN:** Sociedad Española de Neurología

**SNS:** Sistema Nacional de Salud

**TC:** Tomografía Computarizada

**TICI:** escala «*Thrombolysis in Cerebral Infarction*».

**TMM:** *target mismatch profile* o desajuste isquémico

**t-PA:** Activador Tisular del Plasminógeno

**VI:** volumen del infarto

# Resumen Estructurado

**Título:** Eficacia y seguridad de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida.

**Autores:** López-Argumedo González-Durana M., Fresco Pérez V.

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular, trombectomía, despertarse y presentar accidente cerebrovascular isquémico agudo tardío.

**Fecha:** febrero 2020

**Páginas:** 92

**Referencias:** 63

**Lenguaje:** castellano, y resumen en castellano, euskera e inglés.

## Introducción

Según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), cada año 110.000-120.000 personas sufren un ictus en España, de los cuales un 50 % quedan con secuelas discapacitantes o fallecen. Actualmente más de 330.000 españoles presentan alguna limitación en su capacidad funcional por haber sufrido un ictus.

El ictus isquémico es el tipo de ictus más frecuente, puesto que supone el 80 % de los casos, y se produce como consecuencia de la interrupción del flujo sanguíneo en una arteria cerebral debido a su oclusión por un trombo. El ictus isquémico es a día de hoy la segunda causa de mortalidad en España (la primera entre las mujeres), y la primera causa de discapacidad en la edad adulta.

En estos casos, la restitución rápida del flujo sanguíneo cerebral es fundamental para minimizar la lesión y reducir las secuelas. En algunos casos, esta restitución del flujo es posible mediante la aplicación de fármacos trombolíticos que, administrados por vía intravenosa, pueden conseguir la disolución del trombo si se administran antes de 4 horas y media desde el inicio de los síntomas.

En relación al tratamiento endovascular, consiste básicamente en la consecución de la recanalización efectiva de un vaso cerebral ocluido mediante el uso de stents (stent-retrievers), de catéteres de aspiración, o bien mediante la combinación de ambos (técnica «Solumbra»). Este tratamiento permite reducir la mortalidad y la discapacidad que esta enfermedad implica. La trombectomía endovascular está indicada de forma clara hasta las 6 horas desde el inicio de los síntomas, pero existe incertidumbre y variabilidad en

la práctica clínica en relación al tratamiento de los pacientes con tiempos de evolución superiores a 6 horas.

La Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés), en base a los resultados de nuevos ensayos clínicos, ha publicado nuevas directrices para la realización de una trombectomía endovascular y ha determinado que un mayor número de pacientes podrían ser candidatos a este procedimiento ampliando el margen de tiempo hasta 16 horas, si los coágulos bloquean vasos sanguíneos de gran tamaño, e incluso hasta 24 horas cuando se cumplen determinados criterios observados en las pruebas de neuroimagen.

## **Objetivos**

- Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento con trombectomía mecánica del ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida en pacientes seleccionados mediante técnicas de neuroimagen.
- En caso de que la evidencia sea favorable, elaborar un protocolo para la selección de los pacientes mediante pruebas de neuroimagen, que permita homogeneizar la actuación con respecto a este subgrupo de pacientes con ictus en la práctica clínica de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) y la incorporación de este tratamiento a la Cartera de Servicios del SNS.

## **Metodología**

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica para analizar la eficacia, efectividad y la seguridad/morbilidad de la trombectomía mecánica en estos pacientes con la finalidad de proveer de información objetiva que avale las decisiones en el cuidado de la salud, así como en las políticas sanitarias.

Para la elaboración del protocolo de selección de los pacientes se ha valorado la evidencia que aportan los ensayos clínicos que demuestran efectividad en la variable de resultado principal y las recomendaciones de las guías de práctica clínica más recientes.

## **Resultados**

- Cuatro estudios con un total de 258 pacientes comparan la efectividad y la seguridad del tratamiento con trombectomía mecánica junto con tratamiento médico (TMB + TMS) frente al tratamiento médico estándar (TMS) en los pacientes que padecen ictus de más de 6 horas de evolución o con hora de inicio desconocida.

- Los datos aportados por estos estudios indican que los pacientes seleccionados mediante pruebas de neuroimagen y tratados con TMB + TMS presentan mejor situación funcional a los 90 días y tienen una probabilidad significativamente mayor de ser independientes funcionalmente a los 90 días que aquellos tratados únicamente con tratamiento médico estándar.
- Los pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución que cumplen los criterios de selección del estudio DAWN tratados con TMB + TMS tienen una probabilidad 3,8 veces mayor de presentar respuesta temprana al tratamiento.
- No se han observado diferencias significativas en cuanto a la seguridad de la TMB + TMS frente al TMS en ninguna de las variables analizadas.
- Este informe incluye una propuesta de criterios clínicos y radiológicos para indicar la trombectomía mecánica en estos pacientes.

**Análisis económico:** SÍ **(NO)**

**Opinión de Expertos:** SÍ **(NO)**

## Conclusiones

- La aplicación de la trombectomía mecánica junto con tratamiento médico estándar en los pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución o tiempo de evolución desconocida está justificada siempre que cumplan los criterios de selección por neuroimagen aplicados en los estudios analizados.
- Sería procedente promover la obtención de evidencia nueva, ya sea mediante ensayos controlados y aleatorizados o mediante fórmulas de cobertura con generación de evidencia para los pacientes para los que existe menos evidencia, como los que presenten ictus agudo leve (NIHSS 0-5) con oclusión de gran vaso dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas o los que presentan ictus de circulación anterior con un extenso núcleo de infarto (por ejemplo, puntuación ASPECTS<6 en una tomografía computarizada sin contraste o un volumen del núcleo>70 ml), así como para los ictus de circulación posterior, en los cuales la evidencia científica es casi inexistente.

# Laburpen egituratua

**Izenburua:** Tronbektomia mekanikoaren eraginkortasuna eta segurtasuna, iktus iskemikoa tratatzeko, sei ordu baino gehiagoko bilakaera izan duenean edo hasiera-ordu ezezaguna duenean.

**Egileak:** López-Argumedo González-Durana M., Fresco Pérez V.

**Hitz gakoak:** istripu zerebrobaskularra, tronbektomia, esnatu eta istripu zerebrobaskular iskemiko akutu berantiarra edukitzea.

**Data:** 2020ko otsaila

**Orriak:** 92

**Erreferentziak:** 63

**Hizkuntza:** gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

## Sarrera

Spainiako Neurologia Elkartearen (SEN) datuen arabera, urtero 110.000-120.000 pertsonak izaten dute iktusa Espainian, eta horietatik % 50ek desgaitasuneko ondorioak izaten dituzte, edo hil egiten dira. Gaur egun, 330.000 espainiarrek baino gehiagok daukate mugaren bat gaitasun funtzionalean, iktus bat pairatu izanagatik.

Iktus iskemikoa da iktus mota sarriena, kasuen % 80 hartzen baitu, eta odolbildu batek garuneko arteria bat buxatu eta odol-fluxua eteten denean gertatzen da. Gaur gaurkoz, iktus iskemikoa da hiltzeko bigarren kausa Espainian (emakumeen artean, lehenengoa), eta helduaroko desgaitasunen lehenengo eragilea.

Iktusa gertatzen denean, lesioa bera eta ondorioak murriztu nahi badiugu, ezinbestekoa da garuneko odol-fluxua azkar lehengoratzeko. Batzuetan, botika tronbolitikoak emanda lehengoratu daiteke fluxua; izan ere, sintomak hasi eta lau ordu eta erdi igaro baino lehen zain barnetik ematen badira botikak, odolbildua desegitea lor daiteke.

Tratamendu endobaskularrean, berriz, garunean buxatutako hodia birbideratzea da xedea, eta, horretarako, prozedura hauek erabiltzen dira: *stent* deritzotenak (*stent-retrievers*), xurgapen-kateterak edo bien konbinazioa («Solumbra» teknika). Iktusaren kontrako tratamendu horrek, bada, heriotza eta desgaitasuna murrizteko aukera ematen du. Tronbektomia endobaskularra sintomak hasi eta sei ordura bitartean erabiltzea gomendatzen da, argi eta garbi, baina praktika klinikoan zalantzak sortzen dira pazienteak tratatzeko orduan, iktusaren bilakaera sei ordutik gorako bada.

Amerikako Bihotzaren Elkarteak (AHA, ingelesez), entsegu kliniko berrien emaitzetan oinarrituta, tronbektomia endobaskularra egiteko jarraibide berriak argitaratu ditu, eta, ondorioztatu duenez, denbora-tartea 16 ordura zabaldua, odolbilduek odol-hodi handiak blokeatzen badituzte. Areago, 24 ordura zabaltzeko aukera ere aipatzen du, neuroirudien probetan behatutako irizpide jakin batzuk betetzen direnerako.

## **Helburuak**

- Neuroirudien tekniken bidez hautatutako pazienteengan ebaluatzea zer-nolako eraginkortasuna, efikazia eta segurtasuna duen tronbektomia mekanikoak iktusa tratatzeko orduan, iktusak sei ordu baino gehiagoko bilakaera izan duenean edo hasiera-ordu ezezaguna duenean.
- Ebidentzia aldekoa bada, pazienteak neuroirudien proben bitartez hautatzeko protokoloa egitea, Osasun Sistema Nazionalaren praktika klinikoan iktusa duten pazienteen azpitaldearen gaineko jarduketara homogeneizatzeko aldera, eta tratamendu hori Osasun Sistema Nazionalaren zerbitzu-zorrorra sartzeko.

## **Metodologia**

Ebidentzia zientifikoa modu sistematikoan berrikusi da, tronbektomia mekanikoak paziente horiengan dituen eraginkortasuna, efikazia eta segurtasuna/morbilitatea aztertzeko, osasunaren zaintzari eta politika sanitarioei buruzko erabakiak informazio objektiboan oinarrituta egon daitezen.

Pazienteak hautatzeko protokoloa egiteko, berriaz baloratu da zer ebidentzia zehaztu dituzten aldagai nagusian eraginkortasuna frogatu duten entsegu klinikoek eta zer gomendio eman duten praktika klinikorako gida berrienenak.

## **Emaitzak**

- Lau ikerketa egin dira, zeinetan 258 paziente aztertu baitituzte guztira, aztertzeko zer eraginkortasun- eta segurtasun-alde dagoen, tratamendu medikuarekin batera tronbektomia mekanikoko tratamendua emanez gero (TMB + TMS) edo tratamendu mediko estandarra bakarrik emanez gero (TMS), iktusak sei ordu baino gehiagoko bilakaera izan duenean edo hasiera-ordu ezezaguna duenean.
- Ikerlan horiek emandako datuek diotenez, neuroirudien proben bidez hautatu diren eta TMB + TMSrekin tratatu diren pazienteek egoera funtzional hobea izaten dute 90 egunera, eta 90 egunera funtzionalki

independenteak izateko askoz ere probabilitate handiagoa dute, tratamendu mediko estandarrarekin bakarrik tratatu direnek baino.

- Sei ordu baino gehiagoko bilakaerako iktusa duten pazienteek, baldin eta DAWN ikerketaren hautapen-irizpideak betetzen badituzte eta TMB + TMSrekin tratatzen badituzte, aukera handiagoa dute tratamenduari garaiz erantzuteko (3,8 aldiz handiagoa).
- Aztertu diren aldagaietan, ez da segurtasun-alde nabarmenik ikusi TMB + TMS eta TMS artean.
- Irizpide kliniko eta erradiologikoen proposamen bat jasotzen du txosten honek, pazienteei tronbektomia mekanikoa agintzeari begira.

**Analisi ekonomikoa:** BAI (EZ)

**Adituen iritzia:** BAI (EZ)

### **Ondorioak**

- Justifikatuta dago iktusa izan duten pazienteei, tratamendu mediko estandarrarekin batera, tronbektomia mekanikoa aplikatzea, iktusak sei ordu baino gehiagoko bilakaera izan duenean edo hasiera-ordu ezezaguna dutenean, betiere pazienteek egin diren ikerketetan ezarritako irizpideak (pazienteak neuroirudien bidez hautatzeko irizpideak) betetzen badituzte. Entsegu kliniko nahiz praktika klinikorako gida garrantzitsuenetan oinarrituta dagoen proposamen batean laburbildu dira irizpideok (txosten honi txertatu zaio proposamena).
- Alabaina, ebidentzia lantzen jarraitu beharko da, bai entsegu kontrolatu eta ausazkoen bidez, bai ebidentzia eratzeko estaldura-formulen bidez, ebidentzia txikiagoa duten pazienteei begira: horien artean dira istripu zerebrobaskular arina daukatenak (NIHSS 0-5), sintomak hasi eta lehenengo 24 orduetan hodi handi bat buxatu eta istripu zerebrobaskular iskemiko akutua dutenak, aurreko zirkulazioko istripu zerebrobaskularra eta infartu-nukleo zabala dutenak (adibidez, ASPECTS<6 puntuazioa badu ordenagailu bidezko kontrasterik gabeko tomografia batean, edo nukleoaren bolumena >70 ml) eta baita atzeko zirkulazioko iktusa dutenak, horietan ez baitago ebidentzia zientifikorik ia.

# Structured Summary

**Title:** Efficacy and safety of mechanical thrombectomy in the treatment of patients with ischaemic stroke beyond 6 hours after onset or with an unknown time of onset.

**Authors:** López-Argumedo González-Durana M., Fresco Pérez V.

**Key words:** cerebrovascular accident, thrombectomy, wake-up stroke.

**Date:** February 2020

**Pages:** 92

**References:** 63

**Languages:** Spanish and summary in Spanish, Basque and English.

## Introduction

According to the Spanish Society of Neurology (SEN), every year, 111 to 120 thousand people in Spain have a stroke, and of these, half die or survive with significant disability. There are currently more than 330 thousand Spanish people who are to some extent limited in their functional capacity as the result of stroke.

Ischaemic stroke is the most common type of stroke, accounting for 80% of cases. It is caused by the blockage of blood flow in a brain artery due to a clot. It is currently the second leading cause of death in Spain (the first one in women) and the leading cause of disability in adulthood.

In these cases, the rapid restoration of blood flow to the brain is essential to minimise the damage and reduce the long-term impact. In some cases, this restoration of flow is possible using thrombolytic agents, which, administered intravenously, are able to dissolve clots if given within 4 and a half hours after symptom onset.

Regarding intravascular treatment, this basically consists of the use of stent retrievers, aspiration catheters or both (the «Solumbra» technique) to open up blocked blood vessels in the brain. This treatment makes it possible to reduce the rates of mortality and disability associated with stroke. Endovascular thrombectomy is clearly indicated in the first 6 hours after symptom onset, but there are uncertainties and variability in clinical practice concerning the treatment of patients beyond 6 hours after symptom onset.

Based on the results of recent clinical trials, the American Heart Association has published new guidelines for performing endovascular thrombectomy and indicated that a larger number of patients could be eligible for this

procedure extending the window for treatment up to 16 hours, in the case of large vessel occlusion, and even up to 24 hours, if certain neuroimaging criteria are met.

## **Objectives**

- To assess the efficacy, effectiveness and safety of treatment with mechanical thrombectomy in patients with stroke more than 6 hours after symptom onset or with unknown time since onset selected using neuroimaging criteria.
- If there were supportive evidence, to establish a protocol for selecting patients using neuroimaging tests that makes it possible to standardise procedures in this subgroup of stroke patients in clinical practice in the Spanish National Healthcare System and include this treatment on the list of services provided by this system.

## **Methodology**

A systematic review of the scientific evidence was conducted to assess the efficacy and effectiveness mechanical thrombectomy as well as the safety (or morbidity) associated with this technique in the target patients, seeking to provide objective data to support decision making in healthcare and health policies.

The criteria proposed for selecting patients eligible for thrombectomy were developed based on evidence from clinical trials that have demonstrated the efficacy of the technique and the most recent clinical practice guidelines.

## **Results**

- Four studies including a total of 258 patients compared the effectiveness and safety of treatment with mechanical thrombectomy plus the standard medical treatment (MT+SMT) with those of standard medical treatment (SMT) alone in stroke patients treated beyond 6 hours after symptom onset or with unknown time of onset.
- Data from these studies indicate that patients selected by neuroimaging criteria treated with MT+SMT have better functional outcomes and are significantly more likely to be functionally independent at 90 days than those who receive SMT alone.
- An early response to treatment is 3.8-fold more likely in stroke patients treated beyond 6 hours after symptom onset with MT+SMT who meet the eligibility criteria of the DAWN study.

- No significant differences were observed in terms of safety between the use of mechanical thrombectomy and SMT alone in any of the variables analysed.
- A list of clinical and radiological criteria are proposed for selecting patients eligible for mechanical thrombectomy.

**Economic analysis:** YES  NO       **Expert Opinion:** YES  NO

### **Conclusions**

- The use of mechanical thrombectomy together with SMT in patients with stroke treated beyond 6 hours after symptom onset or with an unknown time of onset is justified provided that they meet the neuroimaging selection criteria applied the studies analysed.
- Further research is warranted, either through randomised controlled trials or approaches enabling data to be gathered in patients for whom there is currently a paucity of scientific evidence, such as those with mild stroke (NIHSS 0-5) with large vessel occlusion treated within the first 24 hours after symptom onset, and those with anterior stroke with a large area of infarction (for example, an ASPECTS score less than 6 on non-contrast computer tomography or a core volume >70 ml), as well as those for whom there is hardly any evidence, such as those with posterior circulation stroke.

# I. Introducción

## I.1. Descripción de la enfermedad a estudio

### Definición y clasificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el ictus como «el desarrollo rápido de signos clínicos indicativos de trastorno focal o global de la función cerebral, con síntomas que permanecen más de 24 horas o que conducen a la muerte, sin que exista causa aparente distinta de la vascular»<sup>1</sup>.

La nueva *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud* 11.a revisión (CIE-11)<sup>2</sup> reconoce el ictus como una enfermedad cerebrovascular y no cardiovascular como en versiones anteriores, englobándola así dentro de las dolencias del Sistema Nervioso Central.

El ictus se clasifica en dos grandes categorías: isquémicos y hemorrágicos. El ictus de origen isquémico representa alrededor del 80-85 % del total y se produce por la obstrucción de una arteria cerebral. La isquemia resultante puede acabar produciendo lesiones cerebrales irreversibles o permanentes, en cuyo caso hablamos de infarto cerebral (IC), o bien puede ser transitoria lo que es conocido como ataque isquémico transitorio (AIT)<sup>3</sup>.

### Datos epidemiológicos

Según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), una de cada seis personas sufrirá un ictus a lo largo de su vida, de los cuales un 50 % quedarán con secuelas discapacitantes o fallecerán por esta causa. Cada año, fallecen en España más de 27.000 personas por una enfermedad cerebrovascular y, actualmente más de 330.000 españoles presentan alguna limitación en su capacidad funcional por haber padecido un ictus<sup>4</sup>.

La incidencia estandarizada del ictus por edad en Europa oscila entre 95 y 290 / 100.000 por año según el estudio «Epidemiología del ictus en Europa para el siglo 21»<sup>5</sup>, encontrándose diferencias importantes en las tasas de incidencia de ictus entre regiones. Algunas de las tasas más altas se dan en el Este y en el Norte de Europa. Algunas de las más bajas se localizan en países más occidentales y meridionales<sup>6</sup>.

Las tasas de incidencia y de mortalidad por ictus ajustadas por la edad han disminuido durante los dos últimos decenios en todos los países europeos. Las tasas decrecientes de ictus nuevos se atribuyen a la aplicación de estrategias de prevención eficaces, por ejemplo, control de la hipertensión arterial y abandono del tabaquismo. Por término medio, las mejoras han sido mayores en los países de Europa occidental, lo que ha incrementado las diferencias ya existentes entre Este y Oeste. Sin embargo, debido al envejecimiento de la población europea y a la intensa asociación entre riesgo de ictus y edad, sigue creciendo el número de personas que sufren ictus. Según los datos del estudio *Global Burden of Disease* de 2015 y las proyecciones demográficas obtenidas de Eurostat (oficina estadística de la UE), cabe prever un aumento del número total de episodios de ictus en la UE del 34 % entre 2015 y 2035<sup>7</sup>.

En cuanto a la prevalencia de esta enfermedad, un informe titulado «El impacto del ictus en España» establece una prevalencia del ictus en España de 357,3 por 100.000 habitantes y estima que entre los años 2015-2035 la prevalencia aumente un 31 %<sup>6</sup>.

En relación a la mortalidad, en 2016 el ictus fue la segunda causa de muerte en el mundo después de la cardiopatía isquémica. El número de muertes globales debido a un ictus isquémico fue ligeramente más bajo que el debido al hemorrágico (2,7 vs 2,8 millones de muertes)<sup>4</sup>. En España, en el año 2015, murieron 36.302 personas por ictus, lo que correspondió a 34,5 muertes por cada 100.000 habitantes y en 2017 según cifras del Instituto Nacional de Estadística (INE) murieron 26.937 personas por esta enfermedad<sup>8</sup>.

Según los datos aportados por el *Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study* de 2016, el ictus fue la segunda causa que más influye en los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) globales<sup>7</sup>.

## I.2. Descripción del procedimiento a estudio

La trombectomía mecánica (TBM) incluye dos tipos de técnicas: la trombectomía con *stent-retriever* y la trombectomía aspirativa. Existe otra tercera variante basada en combinación de ambas, es decir, *stent-retriever* más aspiración distal simultánea.

Las guías de práctica clínica (GPC) más recientes aconsejan el uso de *stent-retriever* como primera opción para la TMB, aunque el uso de otro tipo de dispositivos puede ser razonable en determinadas circunstancias<sup>9</sup>.

- **Trombectomía mecánica con *stent-retriever***

Los *stent-retrievers* consisten en una estructura de nitinol de carácter no permanente (se retira tras la captura del trombo) y provista de marcas radiopacas tanto en el extremo distal como proximal que guían su visualización<sup>10</sup>.

El acceso del dispositivo se realiza a través de la arteria femoral o de la arteria radial, empleando, en la mayoría de los casos, sedación intravenosa o anestesia general (en caso de agitación o inestabilidad respiratoria y/o hemodinámica).

El procedimiento comienza con la implantación de un introductor de 8F habitualmente en la arteria femoral derecha. Posteriormente se implanta un catéter-guía-balón con su extremo distal por encima del bulbo carotideo y se realiza una arteriografía para valorar el nivel de la oclusión, el trombo y el árbol vascular. A partir de ahí se intercambia el catéter diagnóstico por un catéter-guía y se implanta un catéter-guía-balón con su extremo distal por encima del bulbo carotideo. A continuación, se realiza un «road map» que permita definir la ubicación, distribución y severidad de la enfermedad y se procede a la microcateterización de la arteria ocluida. Una vez realizada la microcateterización se atraviesa la zona de oclusión con la microguía y avanza el microcatéter distalmente a la zona de oclusión. Posteriormente se realiza una pequeña inyección de contraste a través del mismo para confirmar la posición distal al trombo y para constatar la permeabilidad de los segmentos arteriales distales. Una vez confirmada la correcta posición del microcatéter se avanza el *stent-retriever* introduciéndolo por el microcatéter y desplegándolo de segmento permeable a segmento permeable asegurando así de que toda la longitud de trombo se encuentra integrada en el *stent-retriever*. Mediante una inyección de contraste o una serie angiográfica con el *stent-retriever* desplegado, se comprueba la restitución del flujo a través del segmento previamente ocluido (fase de *by-pass*). Una vez que el *stent-retriever* está desplegado se debe esperar para que la integración del trombo sea completa, lo que suele requerir de unos 3 a 5 minutos. Posteriormente se infla el balón de oclusión del catéter-guía para lograr una aspiración efectiva a través del mismo catéter-guía de forma simultánea a la retirada del *stent-retriever*, de forma que cualquier pequeño fragmento que se desprenda del stent en el proceso de retirada del mismo será aspirado disminuyendo así la probabilidad de migración distal. Una vez inflado el balón de oclusión se tracciona de forma suave y continua del conjunto microcatéter-*stent-retriever* a la vez que se aspira a través del catéter-guía. La aspiración deberá mantenerse hasta que el stent haya salido por completo del catéter-guía y se compruebe visualmente la presencia de trombo integrado en la malla del stent. Comprobado este hecho, se suspende la aspiración y se retira la jeringa de

aspirado. Se desinfla el balón de oclusión del catéter-guía y a través del mismo se realiza una serie arteriográfica de control, al mismo tiempo se comprueba si existen restos trombóticos en la jeringa de aspirado. Si no hay oclusión ni restos trombóticos se puede dar por finalizado el procedimiento, se retira el catéter-guía-balón y se procede al cierre percutáneo del acceso arterial<sup>11</sup>.

- **Complicaciones**

Se distinguen dos grupos de complicaciones específicas: complicaciones hemorrágicas e isquémicas<sup>11</sup>.

- *Complicaciones hemorrágicas*

Dentro de este grupo se diferencian las hemorragias agudas (ocurren durante el procedimiento) y las no agudas (ocurren transcurrido el procedimiento).

El principal exponente del primer subgrupo es la hemorragia subaracnoidea producida por la perforación de una rama arterial en transcurso de la trombectomía. Dicho escenario es potencialmente fatal, debiendo actuar el intervencionista con la máxima celeridad demandando un descenso de la tensión arterial del paciente, reversión de la coagulación (con sulfato de protamina si se ha administrado heparina) e inflado de balón si se ha colocado un catéter-guía-balón. Si la hemorragia no cesa con estas medidas, en ocasiones es necesario embolizar la rama dañada o sacrificar la porción distal del vaso con *coils* y/o material adecuado con el fin de minimizar el sangrado.

El segundo grupo, el de la hemorragia no aguda, es más heterogéneo tanto fisiopatológicamente como en relación al pronóstico de la hemorragia acontecida. El espectro varía desde pequeñas hemorragias post-reperusión a nivel de los ganglios basales, que no conllevan un empeoramiento del pronóstico del paciente, hasta transformaciones hemorrágicas graves de los infartos producidos.

- *Complicaciones Isquémicas*

Cualquier problema durante la cateterización y microcateterización puede provocar daño de la pared arterial, lo que podría derivar en espasmo o disección situaciones ambas potencialmente causantes de lesión isquémica.

Otro escenario posible es la migración o fragmentación del trombo a un territorio previamente permeable, ya sea durante la retirada del sistema de trombectomía o bien, en caso de emplear *stent-retriever*, en el momento

en el que la microguía y el microcatéter pasan a través del trombo con el fin de acceder distal al mismo.

Otras complicaciones relevantes por su extrema gravedad son la perforación arterial (1-5 %), ya descrita más arriba, la disección arterial con una frecuencia similar y la migración del trombo con una frecuencia en torno al 5 %.

En términos generales el porcentaje de complicaciones oscila entre el 5 y el 10 % de los casos. Las más frecuentes, y también las de menor gravedad, son los hematomas inguinales, que en algunas series llegan hasta el 10 % de los casos.

### I.3. Hallazgos de neuroimagen en el ictus

- **Tomografía computarizada sin contraste (TC)**

La Tomografía computarizada sin contraste es una técnica relativamente insensible para la detección de cambios isquémicos tempranos. Sin embargo, tiene un papel fundamental al abordar las primeras cuestiones esenciales en el manejo del ictus agudo como son la existencia de una hemorragia intracraneal aguda que contraindique la terapia intravenosa con Activador Tisular del Plasminógeno (IV-t-PA), la presencia de otras patologías intracraneales que pueden producir un cuadro clínico similar o la presencia de un área hipodensa de isquemia de más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media (ACM) o 100 mL que es una contraindicación a la terapia IV-tPA<sup>12</sup>.

La TC sin contraste también puede ayudar a identificar un trombo proximal y a evaluar su longitud por la detección de una señal vascular hiperdensa, que es un marcador específico pero insensible para detectar un coágulo intravascular en el manejo clínico de un déficit neurológico nuevo de comienzo brusco<sup>12</sup>.

- **Angiografía por Tomografía computarizada (ATC)**

La ATC es un método rápido y preciso para abordar otra cuestión fundamental en la evaluación por imágenes de los pacientes con ictus isquémico agudo: ¿Existe una obstrucción de gran vaso cercano al polígono de Willis que podría ser objeto de tratamiento con trombectomía intraarterial?

Las Imágenes de proyección de máxima intensidad de contraste (MIP) son útiles para la identificación rápida de estenosis vascular u obstrucciones

más distales, por ejemplo, en la rama secundaria (M2) o vaso superior (M3), así como para la evaluación de la longitud de coágulo, el estado de las colaterales leptomeningeas y la anatomía vascular y sus posibles variantes. Los pacientes con obstrucción de grandes vasos y coágulo de más de 8 mm de longitud tienen una menor probabilidad de recanalización exitosa únicamente con IV-tPA y, por lo tanto, pueden ser buenos candidatos para tratamiento con trombectomía<sup>12</sup>.

La calidad de la vascularización colateral leptomeningea valorada por TCA también puede ayudar a distinguir pacientes con más susceptibles de beneficiarse de la trombectomía. Una circulación colateral leptomeningea pobre se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia. Los pacientes con una oclusión proximal y buena vasculatura colateral suele tener infarto pequeño y mayor área de tejido isquémico potencialmente salvable. Asimismo, pacientes con una oclusión proximal y vasculatura colateral pobre tienen generalmente mayor área de infarto y menor área de penumbra isquémica potencialmente recuperable. Por tanto, la estratificación de la circulación leptomeningea colateral mediante ATC puede ayudar en la estimación de los beneficios y de los riesgos del tratamiento con trombectomía a cualquier paciente individual cuando no está disponible o está contraindicada la técnica de difusión por resonancia magnética (DWI en sus siglas en inglés *Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging*)<sup>12</sup>.

#### • **Perfusión por tomografía computarizada (PTC)**

La PTC puede describir y medir varios parámetros de perfusión a nivel microvascular, como el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el volumen sanguíneo cerebral (VSC) y el tiempo medio de tránsito (TMT)<sup>12</sup>.

En TC de perfusión la diferencia entre el mapa de VSC y el TMT constituye la aproximación más simple y precisa a la penumbra isquémica<sup>13</sup>.

#### • **Neuroimagen por Resonancia magnética (RM)**

La RM con secuencias de imágenes estándar (*T1-weighted*, *T2-weighted* y FLAIR) puede ser relativamente insensible para la detección de isquemia/infarto en la primera pocas horas post ictus. Sin embargo, el mayor valor de la RM se encuentra en la detección temprana y la delimitación del núcleo del infarto con DWI. El DWI es muy sensible (88 %-100 %), específico (95 % - 100 %) y preciso (95 %) para detectar y delinear el tejido cerebral isquémico que está infartado de manera irreversible, aunque se realice una reperfusión temprana y efectiva. La DWI puede detectar isquemia incluso a los pocos minutos del inicio del ictus que se objetiva como una señal hiperintensa (brillante) en las secuencias DWI<sup>12</sup>.

El tamaño del núcleo del infarto es un marcador importante y bien establecido para la determinar el pronóstico en el ictus isquémico en el territorio de la ACM. Pacientes con volúmenes de infarto basal pequeños (<70 ml) en el contexto de una oclusión de la ACM tiene más potencial de obtener el máximo beneficio de una reperfusión efectiva. Por el contrario, aquellos que presentan un tamaño inicial del infarto mayor de 100 ml tienen mayor riesgo de hemorragia después de la reperfusión y es poco probable que se beneficien de trombectomía. Los infartos entre 70 y 100 ml de volumen presentan resultados inciertos tras ser tratados con trombectomía<sup>12</sup>.

En la circulación cerebral posterior, la correlación entre el tamaño del infarto inicial y el resultado clínico es pobre, ya que incluso un foco isquémico pequeño en el tronco encefálico puede producir un déficit neurológico devastador.

- **Angiografía por resonancia magnética (ARM)**

La ARM sin contraste proporciona un examen útil para detectar oclusión de grandes vasos proximal en los pacientes a los que no se puede realizar una ATC por alergia al material de contraste o por fallo renal agudo.

Las principales limitaciones del ARM son la sobreestimación del grado de estenosis y la inexactitud en la detección de obstrucciones distales, ya que imágenes de la ARM son dependientes de flujo por lo que no reflejan la anatomía intraluminal real como hace el TCA<sup>12</sup>.

- **Perfusión por resonancia magnética (PRM)**

La PRM puede producir mapas de perfusión y medición de FSC, VSC, TMT y máximo tiempo pico/hora y permite estimar la perfusión a nivel de tejido cerebral sin necesidad de contraste de gadolinio intravenoso y sin emisión de radiaciones ionizantes<sup>12</sup>.

## I.4. Justificación de la evaluación

El ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida llega a representar entre un 15 y un 25 % de la totalidad de los ictus. Dado que la hora de inicio de los síntomas es desconocida, han sido clásicamente excluidos de la posibilidad de un tratamiento de recanalización en fase aguda.

La AHA en base a los resultados de recientes ensayos clínicos, ha publicado nuevas directrices para la realización de una TBM y ha determinado

que un mayor número de pacientes podrían ser candidatos a este procedimiento ampliando el margen de tiempo hasta 16 horas, si los coágulos bloquean vasos sanguíneos de mayor tamaño, e incluso hasta 24 horas cuando se cumplen determinadas condiciones, y según los resultados que se extraigan de imágenes cerebrales avanzadas<sup>9</sup>.

La posibilidad de analizar el tejido salvable en el momento de la presentación del paciente, ha llevado a algunos hospitales a elaborar protocolos de selección basados en la neuroimagen, protocolos que no son homogéneos entre los distintos centros, y cuyo respaldo por la evidencia científica carece de la robustez que respalda a estas actuaciones cuando la hora de inicio es conocida. Es por ello importante analizar la eficacia y efectividad de esta técnica en base a los datos aportados por la evidencia científica disponible y proponer un protocolo de actuación clínica que ayude en la selección de pacientes candidatos a trombectomía y permita ofrecer criterios objetivos para homogeneizar la atención para el ictus isquémico.

Esta iniciativa de evaluación surge a petición del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS.

## II. Objetivos

1. Comparar la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento con TBM en el ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida frente al tratamiento médico habitual en pacientes seleccionados mediante técnicas de neuroimagen.
2. En caso de que la evidencia sea favorable, elaborar un protocolo para la selección de los pacientes mediante pruebas de neuroimagen para TBM, que permita homogeneizar la actuación con respecto a este subgrupo de pacientes con ictus en la práctica clínica de los hospitales del SNS y la incorporación de este tratamiento a la Cartera de Servicios del SNS.

# III. Metodología

## III.1. Metodología para el análisis de la eficacia, efectividad y seguridad

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica con la finalidad de proveer de información objetiva que avale las decisiones en el cuidado de la salud, así como en las políticas sanitarias.

La metodología se ha basado en una búsqueda estructurada en bases de datos de literatura científica prefijadas, lectura crítica de los estudios, síntesis de los resultados y análisis cualitativo y/o cuantitativo de los mismos, así como la valoración de su aplicabilidad en el SNS.

Como primer paso y para facilitar su utilización, estos objetivos se han expresado como preguntas de investigación en un lenguaje natural:

1. *¿Es la trombectomía mecánica en pacientes seleccionados con técnicas de neuroimagen más eficaz y efectiva que el tratamiento médico en pacientes con ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida?*
2. *¿Es la trombectomía mecánica en pacientes seleccionados con técnicas de neuroimagen al menos tan segura como el tratamiento médico del ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida?*

Con el fin de sistematizar la búsqueda de bibliografía estas preguntas de investigación han sido reformuladas en un formato PICO (población, intervención, comparación, *outcomes*/resultados) para facilitar la identificación de los términos de búsqueda.

Tabla 1. **Pregunta de investigación 1 en formato PICO**

Descripción	¿Es la trombectomía mecánica en pacientes seleccionados con técnicas de neuroimagen más eficaz y efectiva que el tratamiento médico del ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida?
Población	Pacientes con ictus isquémicos de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida seleccionados con técnicas de neuroimagen.
Intervención	Trombectomía mecánica utilizando dispositivos que capturan o succionan el trombo.
Comparación	Tratamiento médico habitual en el contexto de estudio.
Resultados	<p><b>Variables de resultado primaria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discapacidad a los 90 días (mRS).</li> </ul> <p><b>Variables de resultado secundarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de pacientes con independencia funcional (mRS=0-2) a los 90 días.</li> <li>• Tasa de pacientes con Respuesta temprana al tratamiento.</li> </ul>
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos con más de 7 casos.
Método de abordaje	Revisión sistemática de la evidencia científica.

Tabla 2. **Pregunta de investigación 2 en formato PICO**

Descripción	¿Es la trombectomía mecánica en pacientes seleccionados con técnicas de neuroimagen al menos tan segura como el tratamiento médico del ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida?
Población	Pacientes con ictus isquémicos de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida seleccionados con técnicas de neuroimagen.
Intervención	Trombectomía mecánica utilizando dispositivos que capturan o succionan el trombo.
Comparación	Tratamiento médico habitual en el contexto de estudio.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de hemorragias intracraneales sintomáticas</li> <li>• Mortalidad por ictus</li> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Efectos adversos severos</li> </ul>
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas, con o sin meta-análisis, informes de valoración, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos con más de 7 casos.
Método de abordaje	Revisión sistemática de la evidencia científica.

### III.1.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos de literatura (en el Anexo VII.1 se pueden consultar las estrategias detalladas):

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Database*, que incluye HTA (*Health Technology Assessment*), DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) y la *Cochrane Library Plus*.
- Bases de datos generales: Medline (PubMed), Embase (OVID) y *Web of Science (Web of Knowledge)*, Scopus.
- Bases de datos de proyectos de investigación en marcha: Clinical-Trials.gov

La búsqueda fue efectuada en octubre de 2018 y se establecieron alertas para identificar los estudios más recientes hasta julio de 2019. La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *stroke, cerebrovascular accident, thrombectomy, wake up and late presenting acute ischemic stroke*.

Para la búsqueda de guías de práctica clínica se añadieron a los términos de búsqueda «*Practice Guideline*» como tipo de publicación.

Los resultados fueron limitados a estudios cuyo lenguaje fuera inglés o español.

De igual forma, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

### III.1.2. Criterios de selección de los estudios

#### Criterios de inclusión

- **Tipos de participantes:** Se incluyeron estudios originales, realizados en humanos con ictus isquémicos de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida, seleccionados con técnicas de neuroimágen.
- **Tipos de intervención:** Los estudios debían incluir al menos un grupo de pacientes tratados con TBM independientemente del dispositivo utilizado.

- **Tipos de comparación:** el grupo control debía de estar compuesto por pacientes tratados con tratamiento médico según los protocolos y guías vigentes en el momento de publicación de los estudios.
- **Tipos de estudios:** Se consideró de interés incluir revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos, informes de evaluación, estudios de casos controles, estudios de cohortes, estudios de casos clínicos e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
- **Medidas de resultado:**
  - Medidas de resultado primarias:*
    - Puntuación en la Escala de Rankin modificada (mRS) que mide el resultado funcional tras el ictus a los 90 días.
    - Mortalidad por ictus
  - Variables de resultado secundarias:*
    - Tasa de pacientes con Buena situación funcional (mRS) a los 90 días
    - Respuesta temprana al tratamiento (5-7 días)
    - Mortalidad por todas las causas
    - Tasa de revascularización
    - Tasa de efectos adversos graves
- **Fecha de publicación:** estudios publicados hasta julio de 2019.
- **Idioma de publicación:** estudios publicados en español e inglés.

## Criterios de exclusión

- Se excluyeron revisiones narrativas, editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos científicos, casos clínicos aislados (menos de 7 casos) y estudios no finalizados, así como estudios que no incluían resumen.

### III.1.3. Extracción de datos

Se extrajo la información más relevante sobre las características de los participantes, las intervenciones, los resultados del estudio, así como información sobre el diseño y la metodología de los artículos incluidos.

La evaluación del riesgo de sesgo y la extracción de datos de los estudios fue realizada de forma independiente por dos investigadoras. En caso de diferencias, se volvieron a consultar los documentos originales y se llegó a un acuerdo.

La información relevante de los diferentes estudios se recogió en una tabla de extracción de datos elaborada a tal fin. Se extrajeron datos, por una parte, referidos a las características del estudio, y por otra, a todas aquellas variables de interés para la revisión.

Para cada estudio se extrajeron al menos las siguientes variables (Anexo VII.3):

- Nombre del autor principal y año de publicación.
- Tipo de diseño del estudio.
- Objetivo del estudio.
- Metodología.
- Resultados incluidos en el estudio.
- Conclusiones extraídas por los autores del estudio.
- Calidad del estudio.

### III.1.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante la aplicación web Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0), desarrolladas por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Ostebea<sup>14</sup> ([www.lectura-critica.com](http://www.lectura-critica.com)) diseñada para valorar la fiabilidad de los resultados de distintos tipos de estudios epidemiológicos. Estas herramientas incluyen seis dominios que fueron valorados en cada estudio: pregunta de investigación, método, resultados, conclusiones, conflicto de intereses y validez externa. Los estudios se categorizaron como estudios de alta calidad, calidad media o baja calidad.

Para analizar la calidad global de la evidencia de cada una de las variables de resultado se aplicó la metodología propuesta por el grupo GRADE considerada actualmente como referente metodológico en las revisiones sistemáticas<sup>15,16,17</sup>. Este método parte de la base de que los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) proporcionan evidencia de «calidad alta» y los estudios observacionales evidencia de «calidad baja». Partiendo de esta premisa es posible disminuir la calidad de la evidencia proporcionada por los ECA, así como aumentar la calidad de la evidencia proporcionada por los

estudios observacionales en función de determinados criterios. Los criterios que disminuyen la calidad de la evidencia aportada por ECA son:

- Limitaciones en el diseño o ejecución del ECA: la ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, un enmascaramiento inadecuado, etc., pueden hacer disminuir la confianza que tenemos en los resultados presentados en los ECA.
- Resultados inconsistentes: si los estudios presentan estimaciones del efecto de un tratamiento muy dispares (heterogeneidad o variabilidad entre los estudios), esas diferencias pueden deberse a que los estudios incluyen poblaciones diferentes o que existan diferencias en la intervención, los desenlaces de interés. Por ello, cuando existe heterogeneidad que no puede explicarse de manera razonable, la confianza que se tiene en la estimación global del efecto disminuye.
- Ausencia de evidencia científica directa: se considera evidencia científica indirecta la ausencia de comparaciones directas entre dos tratamientos o la extrapolación de los resultados de un estudio. Asimismo, es frecuente que existan grandes diferencias entre la población en la que se van a aplicar las recomendaciones y la incluida en los estudios evaluados. Por último, deben ser también valorados los aspectos de la potencial aplicabilidad en nuestro entorno o la validez externa de la evidencia científica disponible. Todos estos aspectos pueden hacer bajar la confianza en la estimación del efecto por ausencia de evidencia directa.
- Imprecisión: cuando los estudios disponibles incluyen relativamente pocos eventos y pocos pacientes, presentando las estimaciones intervalos de confianza amplios, la confianza que tenemos en la estimación del efecto puede disminuir.
- Sesgo de notificación: en este caso la calidad o la confianza que se tiene en la estimación global del efecto puede disminuir si existe una duda razonable sobre la inclusión por parte de los autores de todos los estudios que existen (por ejemplo, el sesgo de publicación en el contexto de una RS) o si han incluido o no los resultados de todos los desenlaces relevantes (*outcome reporting bias*).

Los criterios que pueden aumentar la confianza en los resultados de los estudios observacionales son los siguientes:

- Efecto importante: cuando se observa una asociación fuerte ( $RR > 2$  o  $< 0,5$ ) o muy fuerte ( $RR > 5$  o  $< 0,2$ ) y consistente (obtenida de estudios que no tienen factores de confusión), la confianza que se

tiene en la estimación del efecto puede aumentar de baja a moderada, o incluso a alta.

- La presencia de un gradiente dosis-respuesta puede llevar a aumentar la confianza en la estimación global del efecto.
- Situaciones en las que todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido la asociación observada: por ejemplo, cuando los pacientes que reciben la intervención de interés presentan un peor pronóstico y, aun así, presentan mejores resultados que el grupo control, es probable que el efecto observado real sea mayor, por lo que se podría aumentar la calidad de la evidencia.

En base a la valoración de todos esos criterios, la calidad o la confianza en la evidencia encontrada para cada desenlace de interés se clasifica como muy baja, baja, moderada o alta.

### III.1.5. Análisis de los datos

En los casos en los que fue posible, se realizó para cada variable de resultado un análisis cuantitativo con meta-análisis para obtener un estimador ponderado del efecto que considere de forma conjunta los resultados de todos los estudios. En caso contrario, la evidencia se analizó y sintetizó de forma cualitativa.

El efecto combinado estimado para las variables binarias se expresó a modo de razón de probabilidades u Odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) al 95 %. La OR indica la probabilidad de que un evento suceda contra la de que no suceda en el grupo de intervención, dividida por la razón de probabilidades de que dicho evento suceda contra la de que no suceda en el grupo control. Los valores de los intervalos de confianza que no incluyen el valor nulo (OR=1) representan un resultado estadísticamente significativo al nivel de significación del 5 %. Los cálculos se realizaron empleando *Review Manager versión 5.3 de la Cochrane Library*<sup>18</sup>.

La heterogeneidad de los estudios incluidos se evaluó mediante los test estadísticos de  $\chi^2$  e  $I^2$ . Se adoptó el modelo de efectos aleatorios cuando la  $p < 0,05$  o la  $I^2 > 50$  % y el modelo de efectos fijos cuando la  $p > 0,05$  o la  $I^2 < 50$  %<sup>19</sup>.

La presencia de sesgo de publicación se evaluó mediante inspección visual de los gráficos de embudo (*funnel plots*) cuando el número de estudios incluidos en el meta-análisis era superior o igual a cuatro.

## III.2. Metodología para diseñar una propuesta relativa a criterios de neuroimagen para indicar trombectomía mecánica a los pacientes con ictus de más de horas de evolución o tiempo de evolución desconocida

Con el fin de determinar los criterios de selección por neuroimagen se aplicó un método en dos etapas:

1. Análisis de los criterios de selección aplicados en los estudios que han demostrado efectividad de la TBM frente al tratamiento estándar en la variable de efectividad principal.
2. Análisis de los criterios propuestos por las guías de práctica clínica más recientes y de mejor calidad.

## IV. Resultados

### IV.1. Resultados sobre eficacia, efectividad y seguridad

#### IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda sistemática realizada identificó 1.808 referencias potencialmente relevantes tras eliminar las citas duplicadas. Posteriormente, se realizó una primera criba en base al tipo de estudio y al idioma de publicación, lo que llevó a incluir 781 referencias. Tras la lectura en base al título y resumen de los artículos se descartaron 739 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos para este trabajo de revisión. De esta forma se identificaron 42 estudios potencialmente elegibles, que fueron revisados posteriormente a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 4 de estos 42 documentos que cumplían los criterios de selección establecidos. Por tanto, la evidencia para dar respuesta a las preguntas de investigación planteadas provino de cuatro estudios: tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y un estudio retrospectivo (ER). En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que resume el proceso de selección de estudios para responder a la primera pregunta de investigación planteada. Los estudios excluidos tras la lectura a texto completo y las razones de su exclusión se recogen en el Anexo VII.2.

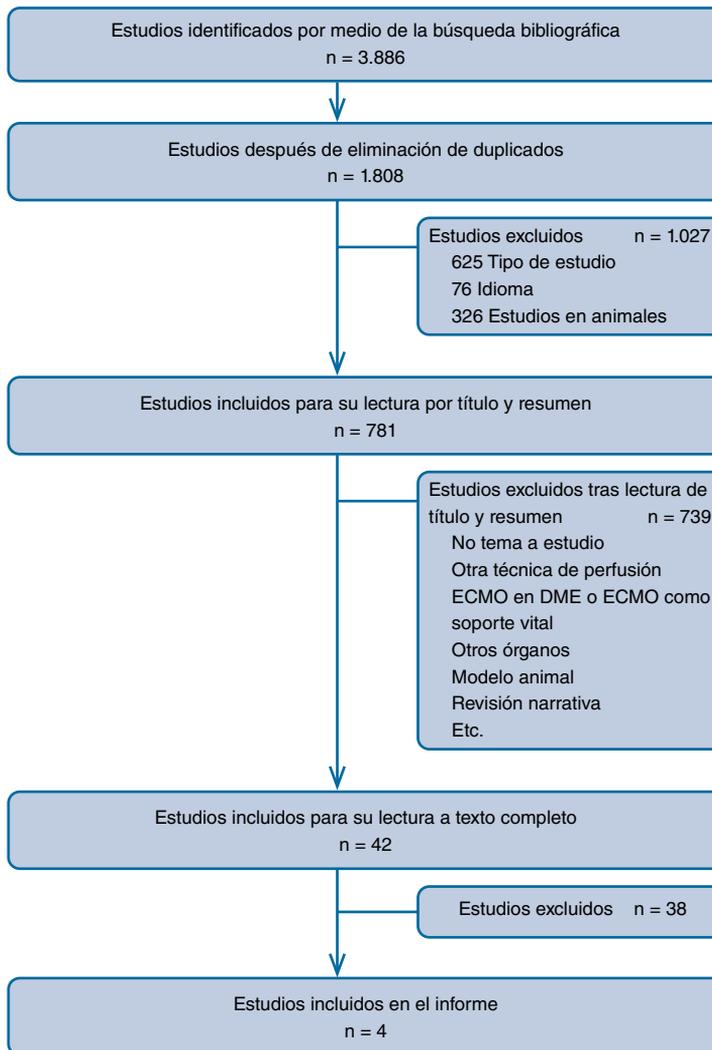


Figura 1. **Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios**

#### IV.1.2. Descripción de los estudios incluidos

Cuatro estudios comparan la eficacia y/o efectividad de la trombectomía para la población a estudio frente al tratamiento médico habitual, mientras que la seguridad/morbilidad de la trombectomía mecánica ha sido analizada en tres estudios.

Tabla 3. **Estudios incluidos en el análisis**

Objetivo	Referencia
1. Comparar la eficacia y efectividad de la trombectomía vs tratamiento médico	Nogueira 2018 <sup>20,21</sup>
	Albers 2018 <sup>22</sup>
	Evans 2018 <sup>23,24</sup>
	Wouters 2016 <sup>25</sup>
2. Valorar la seguridad de la trombectomía vs tratamiento médico	Nogueira 2018 <sup>20,21</sup>
	Albers 2018 <sup>22</sup>
	Evans 2018 <sup>23,24</sup>

En el Anexo VII.3 se describen con detalle las características y resultados principales de los estudios analizados recogidos en tablas de evidencia.

Los protocolos de manejo del ictus variaron entre los distintos hospitales en los que se llevaron a cabo los estudios de investigación. Asimismo, las características de los pacientes analizados no fueron las mismas en todos los estudios incluidos en la presente revisión. Las características de dichos protocolos aplicados en los diferentes estudios incluidos y los criterios de inclusión y características de los pacientes con ictus analizados en cada estudio se resumen en el Anexo VII.4.

#### IV.1.3. Resultados sobre eficacia y efectividad de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus con más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida

##### IV.1.3.1. Descripción de los estudios

Tres ECA<sup>20,21,22,23,24</sup> y un ER<sup>25</sup> comparan la eficacia y efectividad de la TBM con TMS vs. TMS en pacientes con ictus isquémicos de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida seleccionados con técnicas de neuroimagen. Del estudio retrospectivo publicado por Wouters *et al.*<sup>25</sup> únicamente se han incluido aquellos datos que responden a las preguntas de investigación planteadas en este informe.

- **Estudio DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*)** <sup>20,21</sup>

Este ensayo clínico publicado por Nogueira *et al* en 2018 tiene como objetivo analizar la eficacia del tratamiento tardío con TBM más TMS en pacientes con ictus isquémico agudo y con desajuste o *mismatch* entre la gravedad del déficit clínico y el volumen del infarto cerebral afectado. Se trata de un estudio multicéntrico, abierto y con análisis cegado de los resultados en el que se aplica un método estadístico de enriquecimiento adaptativo bayesiano. El estudio compara el tratamiento con TBM + TMS (n=107) vs. TMS (n=99), en pacientes con ictus isquémico agudo tratados en 26 centros en Estados Unidos de América (EUA), Canadá, Europa y Australia, entre septiembre de 2014 y febrero de 2017. Incluye pacientes mayores de 18 años con oclusión de la arteria carótida interna (ACI) intracraneal, arteria cerebral media (AMC) o ambas con un intervalo del inicio de los síntomas de 6 a 24 horas; sin discapacidad significativa antes del ictus (mRS 0-1) que fueron seleccionados mediante estrictos criterios de neuroimagen y clasificados en tres grupos:

- **Grupo A:**  $\geq 80$  años, *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS)  $\geq 10$  (0 a 42, con puntuaciones más altas que indican un déficit más grave), Volumen del Infarto (VI)  $\leq 21$  ml;
- **Grupo B:**  $< 80$  años, NIHSS  $\geq 10$ , VI  $< 31$  ml;
- **Grupo C:**  $< 80$  años, NIHSS  $\geq 20$ , VI de 31 a 51 ml.

No se identificaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento (GT) y el grupo control (GC) en cuanto a las características basales de los pacientes (edad media GT: 69,4 años  $\pm$  14,1 vs. GC: 70,7  $\pm$  13,2; sexo femenino GT: 61 % vs. GC: 48 %; NIHSS: 17 en ambos grupos; la mediana del volumen del infarto (VI) en GT: 7,6 ml vs. GC: 8,9 ml. La mediana del intervalo entre el inicio de los síntomas y la aleatorización fue GT: 12,2 horas vs. GC: 13,3 horas, con excepción de los antecedentes de fibrilación auricular [GT: 40 % (43/107) vs. GC: 24 % (24/99),  $p=0,01$ ], tratamiento previo con t-PA [GT: 5 % (5/107) vs. GC: 13 % (13/99),  $p=0,04$ ] y el inicio de síntomas al despertar [GT: 67 % (63/107) vs. GC: 47 % (47/99),  $p=0,03$ ].

En este estudio DAWN la TBM se realizó únicamente con el dispositivo Trevo® XP ProVue Retriever| Stryker. El TMS se realizó de acuerdo a las pautas de las GPC de la AHA de 2013, *European Stroke Organization (ESO) Guidelines* de 2008, *Australian Clinical Guidelines for Acute Stroke Management* 2007 y *Canadian Acute Stroke Best Practice recommen-*

*datations* 2015 según la ubicación geográfica y los protocolos específicos de cada hospital.

Como variables de resultado primarias se registraron: 1) puntuación ponderada de la Escala de Rankin modificada (mRS) a los 90 días desde el ictus como variable principal [0 (muerte) a 10 (sin síntomas o discapacidad) y 2) tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días (Anexo VII.6).

Las variables de resultado secundarias analizadas fueron: 1. Respuesta terapéutica temprana (disminución en la puntuación inicial de NIHSS en 10 puntos o más o presentar una puntuación de NIHSS de 0 o 1 en los días 5, 6 o 7 de hospitalización o al alta hospitalaria) (Anexo VII.7), 2. Crecimiento medio del infarto las 24 horas y 3. Evidencia de recanalización del vaso ocluido por ATC o ARM a las 24 horas.

Los resultados de este estudio indican que los pacientes con ictus isquémico tratados con TBM más TMS entre las 6 y 24 horas después del inicio de los síntomas y con un desajuste entre la gravedad del déficit clínico y el volumen del infarto cerebral alcanzaron mejores resultados en relación a la discapacidad y la independencia funcional a los 90 días que aquellos que recibieron solo TMS. Los efectos beneficiosos observados en el grupo con trombectomía junto con tratamiento médico fueron evidenciados en los tres subgrupos analizados sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Como limitaciones del ensayo los autores declaran que la asignación al azar se estratificó según variables pronósticas elegidas de forma subjetiva por los investigadores (criterios de desajuste; tiempo de inicio de los síntomas y sitio de oclusión), así como la interrupción precoz del estudio a los 31 meses de seguimiento como resultado de un análisis intermedio que cumplía con el criterio pre-especificado para la suspensión del mismo lo que no permite descartar que exista una sobrestimación de los efectos encontrados.

- **Ensayo DEFUSE 3 (*The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke*)<sup>22</sup>**

Publicado por Albers *et al.* en 2018, este estudio fue diseñado para investigar la hipótesis de que aquellos pacientes con ictus isquémico y tejido cerebral isquémico recuperable identificado mediante criterios de neuroimagen y tratados con TBM y TMS (TBM + TMS) entre las 6 y las 16 horas después del inicio de los síntomas, tendrían mejores resultados funcionales que los pacientes solo tratados con TMS.

Este ECA compara entre mayo 2016 y mayo 2017 a 90 pacientes que padecían ictus isquémico agudo con tratamiento combinado TBM + TMS frente a 92 con TMS tratados en 38 centros en los EUA.

Igual que en el estudio DAWN, en este ECA se aplicó un diseño estadístico adaptativo con enriquecimiento y con tamaño muestra máximo de 476 personas. En junio de 2017 se modificó el protocolo de análisis inicial para adaptarlo al protocolo del estudio DAWN y como resultado se interrumpió el estudio de forma precoz al alcanzar en un análisis intermedio la efectividad predeterminada ( $p < 0,0025$ ), lo que lo que no permite descartar que exista una sobrestimación de los efectos encontrados.

En el estudio se incluyeron pacientes con signos y síntomas compatibles con ictus isquémico de circulación anterior, edad entre 18-90 años, NIHSS  $\geq 6$ , TBM iniciada entre 6 y 16 horas del inicio de los síntomas del inicio del ictus y puntuación de mRS previa  $\leq 2$ .

Los criterios radiológicos de inclusión fueron los siguientes:

- Volumen del infarto  $< 70$  ml
- Ratio volumen tejido isquémico/volumen de infarto  $\geq 1,8$
- Volumen total de tejido potencialmente reversible  $\geq 15$  ml
- Oclusión de la arteria carótida interna cervical o intracraneal o de la arteria cerebral media proximal

Se analizaron cuatro subgrupos, en función de la presencia o ausencia de los criterios de inclusión utilizados en el ensayo DAWN <sup>20,21</sup>: 1) GT con criterios estudio DAWN, 2) GC con criterios estudio DAWN, 3) GT sin criterios estudio DAWN y 4) GC sin criterios estudio DAWN.

No se demostraron diferencias significativas en las características iniciales de los pacientes entre los grupos de intervención y control: edad media GT: 70 años vs. GC: 71; sexo femenino 46 % en ambos grupos; NIHSS: 16 en ambos grupos; mediana del VI GT: 9,4 ml vs. GC: 10,1 ml., mediana del intervalo entre el inicio de los síntomas y la aleatorización GT: 10,53 horas vs. GC: 10,44 horas.

La TBM se realizó mediante cualquier dispositivo de trombectomía endovascular aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA). La terapia médica estándar estuvo basada en las pautas vigentes de la AHA.

La variable clínica primaria de resultado fue la puntuación en la mRS a los 90 días (0=no síntomas - 6=muerte) y como variable secundaria se analizó la independencia funcional ( $mRS \leq 2$ ) en el día 90 tras el ictus.

Las variables de resultado radiológicas analizadas fueron el volumen central del infarto a las 24 horas, el crecimiento medio del infarto (aumento en el volumen del infarto entre la imagen de referencia basal y las 24 horas); la reperfusión, definida como una reducción  $\geq 90$  % del volumen de la lesión que presenta retraso en el tiempo máximo de perfusión ( $T_{max} > 6$  segundos) entre el inicio y las 24 horas y la recanalización completa de la lesión oclusiva arterial primaria a las 24 horas valorada por ATC o ARM.

La eficacia técnica del procedimiento endovascular se definió mediante la escala modificada «*Thrombolysis in Cerebral Infarction*» (mTICI). Se consideró una revascularización eficaz con grados de 2b (50 a 99 % de reperfusión) o 3 (reperfusión completa) de la escala TICI.

Los resultados de este estudio DEFUSE 3 indican que los pacientes con ictus isquémico agudo en los que han transcurrido entre 6 y 16 horas del inicio de los síntomas por oclusión de grandes vasos de circulación cerebral anterior y que presentan características favorables de neuroimagen por perfusión, presentan resultados significativamente mejores si son tratados con TBM más TMS que aquellos que solo fueron tratados sólo con TMS.

La eficacia de la terapia endovascular fue similar entre los subgrupos de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión utilizados en el ensayo DAWN y en los que no cumplieron con estos criterios.

#### • **Análisis de subgrupo de evolución tardía del Ensayo ESCAPE** <sup>23,24</sup>

En 2018 se publicó un estudio derivado del ensayo ESCAPE basado en el análisis de un subgrupo de pacientes que habían participado en el mismo ( $n= 59$ ) con un tiempo de evolución del ictus entre 5,5 y 12 horas. Como criterios de inclusión los pacientes debían presentar valores entre 6 y 10 de la escala ASPECTS y circulación colateral moderada-buena según ATC.

Los resultados de este estudio demostraron beneficios significativos para el grupo de pacientes que recibieron TBM y TMS vs. TMS:

- Mejor situación funcional a los 90 días (según escala mRS) ( $p=0,029$ ),
- Mayor porcentaje de ictus leve (NIHSS 0-2) a las 24 horas [3,83 (1,1-10,2)]

No se demostraron diferencias significativas en relación a la independencia funcional mRS=0-1 a los 90 días [OR 1,89 (0,8-4,6)], ni en la independencia funcional mRS= 0-2 a los 90 días [OR 1,7 (0,8-3,4)  $p=0,178$ ] ni en el porcentaje de hemorragias intracraneales sintomáticas.

Los autores concluyen que los pacientes con un ictus isquémico con una ventana terapéutica extendida podrían beneficiarse del tratamiento con TBM.

- **Estudio retrospectivo**

El ER publicado en 2015 por Wouters *et al*<sup>25</sup> tiene como objetivo estimar la efectividad del tratamiento endovascular con trombectomía más tratamiento médico habitual comparado con la terapia médica o placebo en pacientes con oclusión de grandes vasos diagnosticados de ictus isquémico con un perfil de desajuste isquémico o *target mismatch profile* (TMM) para evaluar si existe diferencia en la respuesta entre pacientes que reciben el tratamiento endovascular dentro de las 6 horas después del inicio de los síntomas del ictus y quienes lo reciben después de las 6 horas.

Este estudio realiza una comparación indirecta contrastando un grupo de intervención procedente de pacientes del estudio DEFUSE 2 tratados con trombectomía y tratamiento médico (GT n=99) vs. un grupo control formado a partir de pacientes participantes en el estudio AXIS 2 tratados con tratamiento médico (GC n=108).

El estudio DEFUSE 2 es un estudio de cohortes prospectivo realizado en ocho centros de EUA y uno en Austria, entre julio de 2008 y septiembre de 2011. Incluye pacientes mayores de edad, con NIHSS  $\geq 5$  que fueron tratados con un procedimiento endovascular dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas y seleccionados mediante criterios de neuroimagen con RM.

El estudio AXIS 2 es un ECA multicéntrico que compara el efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) intravenoso vs. placebo, realizado en 78 centros europeos (Austria, Bélgica, República Checa, Alemania, Polonia, Eslovaquia, España y Suecia), entre agosto 2009 y agosto 2010 y que incluye pacientes mayores de edad, con NIHSS de 6-22 a los que se les había realizado un procedimiento endovascular dentro de las 9 horas del inicio de los síntomas en pacientes seleccionados mediante criterios de neuroimagen con RM.

De los resultados de este estudio se han seleccionado únicamente aquellos datos que aportan información sobre la población de estudio de este informe de evaluación, pero no se han incluido en el meta-análisis al no disponer de los datos crudos necesarios.

Los resultados muestran una diferencia significativa entre los 56 pacientes a los que se realizó TBM y TM vs TM habiendo transcurrido más de 6 horas desde el comienzo de los síntomas [OR 9,0 (IC 95 % 1,1 – 75,8)].

#### IV.1.3.2. Análisis de la eficacia y efectividad por variables de resultado

##### • Grado de independencia funcional a los 90 días

Esta variable ha sido analizada por tres ECA<sup>20-24</sup> y todos ellos presentan resultados consistentes en relación a que indican datos significativamente mejores (menor discapacidad) en los pacientes a los que se trató con TMB+TMS frente a los pacientes tratados con únicamente con TMS.

No fue posible realizar una estimación mediante meta-análisis por la heterogeneidad en la medida de resultados de los estudios, por lo que se realizó un análisis cualitativo de esta variable.

Analizando los resultados de cada uno de los estudios, en el estudio DAWN<sup>20,21</sup> el grupo tratado con TMB + TMS presentó mayor independencia funcional a 90 días cuando se lo comparó con el TMS (49 % vs. 13 %, IC: 21-44 %).

Los pacientes fueron seleccionados en relación a la presencia de infartos pequeños, pero con déficit clínico importante presentando al momento de la inclusión [NIHSS  $\geq 10$  puntos con volúmenes de infarto  $< 21$  ml (pacientes  $\geq 80$  años) y  $< 31$  ml (pacientes  $< 80$  años) o NIHSS  $\geq 20$  con un infarto  $< 51$  ml (pacientes  $< 80$  años).

Estos beneficios fueron confirmados por el estudio DEFUSE 3 (mRS 0-2: 45 % vs. 17 %,  $p < 0,001$ ). Este estudio incluyó pacientes entre 18 y 90 años con NIHSS  $\geq 6$  con ictus isquémico entre 6 y 16 horas de iniciado los síntomas, con infartos con volumen  $< 70$  ml y *mismatch* isquémico en neuroimagen (cociente *mismatch*  $\geq 1,8$  o volumen *mismatch* de  $\geq 15$  ml)<sup>22</sup>.

Por otro lado, el subanálisis realizado a partir de los datos del estudio ESCAPE<sup>23,24</sup> para los pacientes con evolución entre 5,5-12 horas, demostró un efecto a la intervención ya que se observan resultados significativos en el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias a los 90 días ( $p = 0,029$ ; Diferencia de riesgo absoluta del 19,3 % para mRS 0-2 a los 90 días).

En resumen, los tres ensayos analizados coinciden en indicar que los pacientes que han sido tratados con TMB + TMS presentan un grado de independencia funcional a los 90 días significativamente mayor que los pacientes tratados con tratamiento médico.

La calidad de la evidencia para esta variable se ha considerado moderada-baja teniendo en cuenta que no fue posible descartar la sobreestimación del efecto por la finalización temprana de estos estudios, así como por el escaso número de eventos en el estudio de Evans *et al.*

• **Tasa de pacientes con independencia funcional (mRS=0-2) a los 90 días**

Tres ensayos analizan esta variable.<sup>20-24</sup> Dada la importante heterogeneidad detectada entre estos estudios ( $I^2=67\%$ ;  $p<0,03$ ) en un análisis previo, se optó por aplicar el modelo de efectos aleatorios. La OR global obtenida mediante meta-análisis fue de 4,34 (IC 95 % 2,64- 7,14), lo cual indica que los pacientes tratados con TMB + TMS tenían una probabilidad 4,34 veces mayor de ser independientes funcionalmente a los 90 días que aquellos tratados únicamente con TMS.

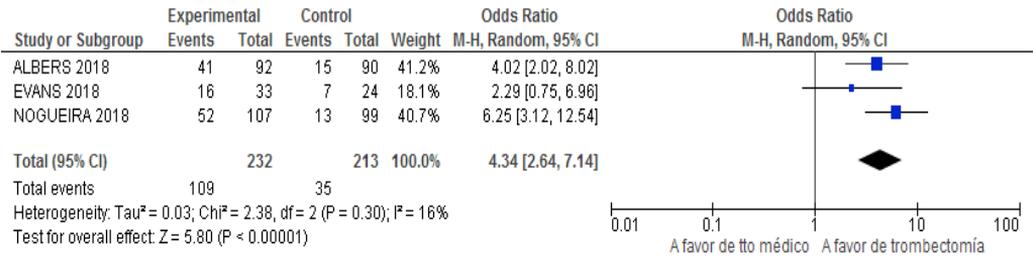


Figura 2. **Forest plot de la variable de tasa de pacientes con independencia funcional (mRS=0-2) a los 90 días modelo efectos aleatorios**

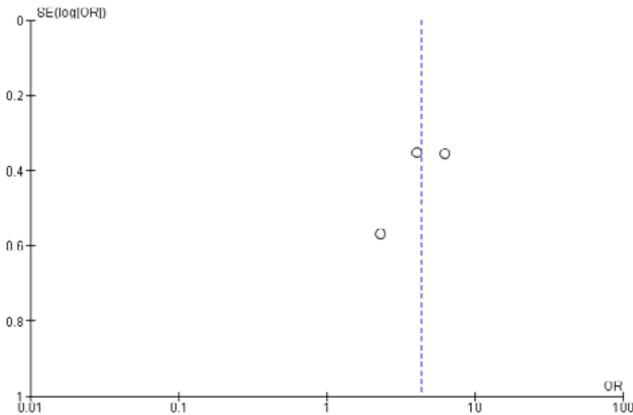


Figura 3. **Gráfica de embudo de la tasa de pacientes con independencia funcional (mRS=0-2) a los 90 días**

El análisis visual de la distribución de los estudios en el *funnel plot* (gráfica de embudo) (figura 3), demostró un moderado riesgo sesgo de publicación en los cuatro estudios incluidos en el meta-análisis para la medida de resultado rechazo en la función del injerto.

No se incluyeron en este meta-análisis los datos de Wouters *et al.*<sup>25</sup> ya que no aporta los datos necesarios para ello, sin embargo, los resultados del mismo son consistentes con el resto de los estudios ya que detectan una probabilidad 9 veces mayor [OR 9,0 (IC 95 % 1,1 -75,8)] de independencia funcional (mRS 0-2) a los 90 días en con *mismatch* o desajuste isquémico. Sin embargo, los pacientes sin desajuste isquémico esta diferencia no es estadísticamente significativa [OR 1,1 (IC 95 % 0,1-16,1)].

- **Tasa de pacientes con Respuesta temprana al tratamiento**

Esta variable sólo fue analizada en el ensayo DAWN<sup>20,21</sup> y expresa que en los pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución tratados con TMB + TMS existe una probabilidad 3,8 veces mayor de presentar respuesta temprana al tratamiento [OR 3,83 (IC 95 % 2,05-7,18)]. La fiabilidad de estos resultados en base al análisis con el método GRADE es moderada.

#### IV.1.4. Resultados sobre seguridad de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida

Análisis de la seguridad por variables de resultado

- **Tasa de hemorragias intracraniales sintomáticas**

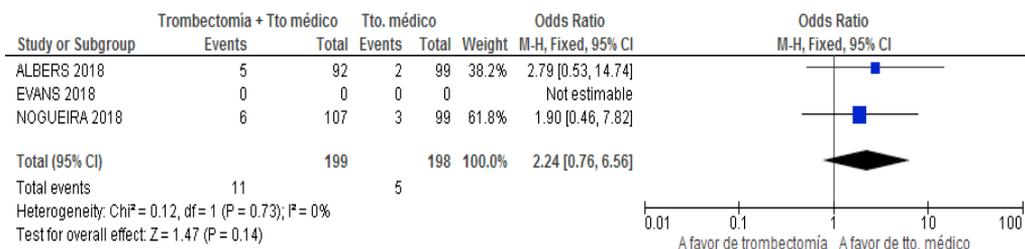


Figura 4. **Forest plot de la variable de tasa de hemorragias intracraniales sintomáticas con modelo de efectos fijos**

Tres ensayos analizaron esta variable<sup>20-24</sup>. El análisis global de los resultados disponibles con meta-análisis no detectó diferencias significativas en la presencia de hemorragia intracranial sintomática entre ambos grupos de pacientes.

No se observó heterogeneidad entre los cuatro estudios meta-analizados ( $I^2=0$ ) y se apreció poca variabilidad entre los estimadores del efecto por lo que se aplicó el modelo de efectos fijos.

• **Mortalidad por ictus**

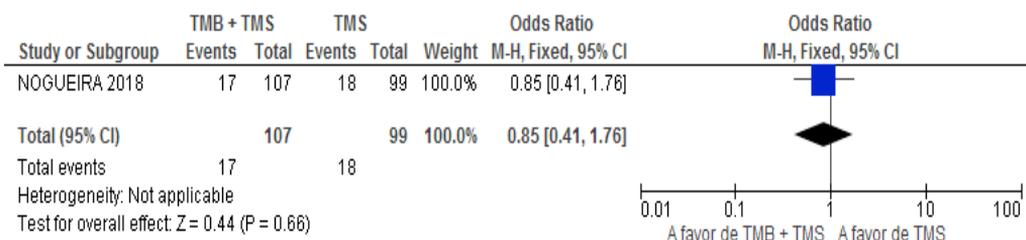


Figura 5. **Forest plot de la variable de tasa de moratidad por ictus con modelo de efectos fijos**

El ensayo DAWN<sup>20,21</sup> no detectó diferencias significativas en la probabilidad de presentar mortalidad por ictus entre los pacientes a los que se realizó TMB + TMS y de aquellos tratados con TMS.

La calidad de la evidencia es moderada ya que no es posible descartar cierta sobreestimación del efecto por finalización precoz del ensayo DAWN.

• **Efectos adversos severos**

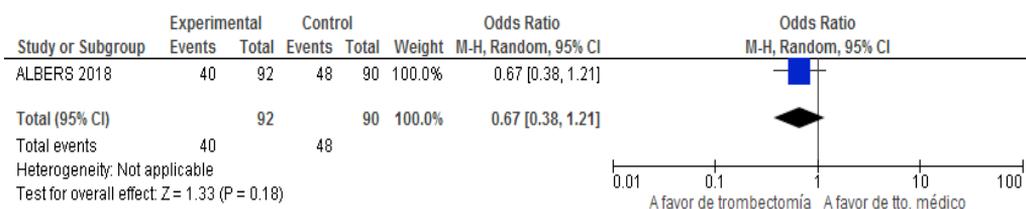


Figura 6. **Forest plot de la variable de tasa de hemorragias intracraneales sintomáticas con modelos efectos fijos**

Los resultados del ensayo DEFUSE 3<sup>22</sup> no detectan diferencias significativas en la probabilidad de presentar efectos adversos severos entre los pacientes a los que se realizó TMB + TMS y de que aquellos con TMS.

La calidad de la evidencia para esta variable es moderada ya que no es posible descartar cierta sobreestimación del efecto por finalización precoz del ensayo DEFUSE 3.

## Resumen de la evidencia

Tabla 4. **Resumen de los resultados sobre eficacia, efectividad y seguridad de la TMB en pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución o tiempo de evolución desconocido**

	<b>Calidad de la evidencia (Anexo VII.3)</b>
<p><b>Evidencia disponible</b></p> <p>Cuatro estudios (tres ensayos clínicos aleatorizados <sup>20-24</sup> y un estudio comparativo retrospectivo <sup>25</sup>) con un total de 258 pacientes comparan la efectividad y la seguridad de la trombectomía mecánica más tratamiento médico frente al tratamiento médico estándar.</p>	Moderada
<b>A. EFECTIVIDAD</b>	
<b>VARIABLE DE RESULTADO</b>	<b>Nivel de evidencia (Anexo VII.3)</b>
<p><b>Grado de independencia funcional en las actividades diarias a los 90 días</b></p> <p>Tres ensayos clínicos <sup>20-24</sup> coinciden en que los pacientes tratados con trombectomía mecánica y tratamiento médico presentan un grado mayor de independencia funcional a los 90 días que los pacientes que recibieron tratamiento médico estándar.</p>	Moderado-bajo
<p><b>Tasa de independencia funcional a los 90 días</b></p> <p>Los resultados de los tres ensayos clínicos <sup>20-24</sup> exponen una mayor tasa de pacientes con independencia funcional a los 90 días si son tratados con TMB + TMS que aquellos tratados únicamente con TMS [OR 4,34 (IC 95 % 2,64- 7,14)].</p>	Moderado-bajo
<p><b>Respuesta terapéutica temprana</b></p> <p>Los resultados del ensayo DAWN <sup>20,21</sup> muestran que en los pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución tratados con TMB + TMS tienen una probabilidad casi cuatro veces mayor de presentar respuesta temprana al tratamiento OR 3,83 (IC 95 % 2,05-7,18).</p>	Moderado
<b>B. SEGURIDAD/MORBILIDAD</b>	
<b>VARIABLE DE RESULTADO</b>	<b>Nivel de evidencia (Anexo VII.3)</b>
<p>Tres ensayos han analizado la seguridad de la trombectomía en pacientes con ictus con más de 6 horas de evolución o con hora de inicio desconocida. <sup>20-24</sup></p> <p>No se han demostrado diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas (mortalidad por ictus a los 90 días, hemorragia intracraneal sintomática a las 24 horas, efectos adversos graves).</p>	Moderado-bajo

## IV.2. Resultados relativos a los criterios de selección con técnicas de neuroimagen

### IV.2.1. Criterios de selección basados en la evidencia disponible

A la hora de especificar los criterios de selección para la trombectomía mecánica en pacientes ictus de más de 6 horas de evolución o tiempo de evolución desconocido se tuvieron en cuenta los tres estudios (ensayo DAWN,<sup>20,21</sup> ensayo DEFUSE 3,<sup>22</sup> subanálisis del ensayo ESCAPE<sup>23,24</sup>) que han demostrado una eficacia estadísticamente significativa en relación a la variable de resultado principal, es decir, en el nivel de independencia funcional (mRS 0-2) a los 90 días tras el ictus.

En las tablas 5 y 6 se resumen los criterios de selección aplicados en estos tres estudios:

Tabla 5. **Criterios de inclusión en los estudios**

Criterio	Estudio DAWN <sup>20,21</sup>	Estudio DEFUSE 3 <sup>22</sup>	Subanálisis Estudio ESCAPE <sup>23,24</sup>
Criterios clínicos			
<b>Tiempo de evolución desde comienzo síntomas</b>	Desde 6 hasta 24 horas.	Desde 6 hasta 16 horas.	Desde 5,5 hasta 12 horas.
<b>Edad</b>	≥ 18 años.	De 18 a 85 años.	≥ 18 años.
<b>NIHSS*</b>	≥ 10 evaluado en menos de una hora desde medición tamaño del infarto.	≥ 6 y permanece así después de la aleatorización.	> 5 en el momento de la aleatorización.
<b>Nivel dependencia o discapacidad previa a ictus</b>	mRS previo 0 a 1.	mRS previo 0 a 2.	índice de Barthel > 90.
<b>Esperanza de vida</b>	≥ 6 meses.	≥ 6 meses.	NC

.../...

.../...

criterio	Estudio DAWN <sup>20,21</sup>	Estudio DEFUSE 3 <sup>22</sup>	Subanálisis Estudio ESCAPE <sup>23,24</sup>
<b>Criterios por neuroimagen</b>			
<b>Tipo de oclusión (por arteriografía por TC o RM)</b>	Oclusión de gran vaso circulación anterior (ACI y/o M1 de la ACM).	Oclusión de gran vaso circulación anterior (ACI y/o M1 de la ACM).	Confirmación sintomática de oclusión intracraneal en ACI, M1 ACM o M1-MCA equivalente (2 o más M2-MCA). La arteria temporal anterior no se considera una M2.
<b>Volumen de tejido cerebral afectado</b>	< 1/3 del territorio de la ACM.	NC	NC
<b>Puntuación escala ASPECTS (por TC sin contraste)</b>	> 6	> 6	6-10
<b>Puntuación NIHSS</b>	≥ 10 evaluado en menos de 1 hora desde medición núcleo del infarto).	NC	NC
<b>Desajuste isquémico o Mismatch (por MR-DWI o CTP-rCBF maps:**)</b>	< 21 cm <sup>3</sup> núcleo infarto y NIHSS ≥ 10 (≥ 80 años) < 31 cm <sup>3</sup> núcleo infarto y NIHSS ≥ 10 (< 80 años) 31 cm <sup>3</sup> a ≤ 51 núcleo infarto y NIHSS ≥ 20 (y < 80 años).	Volumen de núcleo isquémico < 70 ml, ratio desajuste > 1,8 y volumen desajuste > 15 ml.	NC
<b>Circulación colateral (valorada por TC sin contraste o angiografía por TC preferiblemente multimodal)</b>	NC	NC	De moderada a buena.

NC: No consta

\*NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

\*\*CTP-rCBF: CT perfusion-relative cerebral blood flow

Tabla 6. **Criterios de exclusión**

<b>ESTUDIO DAWN 20,21</b>	<b>ESTUDIO DEFUSE 3 22</b>	<b>Subanálisis ESTUDIO ESCAPE 23,24</b>
	Otra enfermedad grave, avanzada o terminal (a juicio investigador) o esperanza de vida menor a 6 meses.	El paciente tiene otra enfermedad grave o mortal que evitará la mejoría o el seguimiento o que hará que el procedimiento no sea beneficioso para el paciente.
Enfermedad neurológica o psiquiátrica pre-existente que podría confundir evaluación neurológica o funcional.	Enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica que puede confundir la evaluación funcional. Pacientes que participan en otro tipo de estudio.	
Mujeres gestantes o lactantes al ingreso.	Embarazo.	Embarazo.
Antecedentes de traumatismo craneoencefálico severo durante los 90 días previos.		
Rápida mejoría del estado neurológico a NIHSS < 10 o evidencia de recanalización previa a la aleatorización.		
Convulsiones al comienzo del ictus que hacen dudosa o imposible la valoración NIHSS.	Convulsiones al comienzo del ictus que hacen dudosa o imposible la valoración NIHSS.	
Glucemia basal < 50 mg/dl (2,78 mmol) o > 400 mg/dl. (22,20 mmol).	Glucemia basal < 50 mg/dl (2,78 mmol) o > 400 mg/dl. (22,20 mmol).	
Hemoglobina basal < 7 mmol/L.		
Recuento basal de plaquetas < 50.000/uL.	Recuento basal de plaquetas < 50.000/uL.	
Concentración sodio en plasma < 130 mmol/L, potasio < 3 mEq/L or > 6 mEq/L.		
Fallo renal con creatinina plasmática > 3,0 mg/dL (264 mmol/L). Los pacientes en diálisis se pueden tratar independientemente de los niveles de creatinina.		

.../...

.../...

ESTUDIO DAWN <sup>20,21</sup>	ESTUDIO DEFUSE 3 <sup>22</sup>	Subanálisis ESTUDIO ESCAPE <sup>23,24</sup>
Diátesis hemorrágica conocida, déficit de factor de coagulación, terapia anticoagulante con INR > 3 o PTT > 3 veces la normal.	Diátesis hemorrágica conocida, déficit de factor de coagulación, terapia anticoagulante con INR > 3 veces la normal (el uso reciente de anticoagulante oral no es criterio de exclusión si eGFR > 30 ml/min.	
Hemorragia activa o reciente durante los 30 días previos.		
Alergia severa (más de un rash) al medio de contraste.	Alergia conocida al contraste yodado refractaria a tratamiento médico preventivo.	Alergia grave al contraste o contraindicación absoluta para el contraste yodado.
Hipertensión arterial sostenida y severa sistólica > 185 mm Hg o diastólica > 110 mm Hg. Si la tensión se consigue controlar y mantener a un nivel aceptable puede ser incluido.	Hipertensión arterial sostenida y severa sistólica > 185 mm Hg o diastólica > 110 mm Hg. No tratable medicamente.	
Participación en otro estudio de drogas o dispositivos.	Participación actual en otro estudio o registro de drogas o dispositivos.	
Sospecha de embolia séptica o endocarditis bacteriana.	Sospecha de embolia séptica o endocarditis bacteriana o vasculitis cerebral.	
Terapia con otro dispositivo eliminado para trombectomía u otra terapia neurovascular intra-arterial.		
	Contraindicación para RM (marcapasos, claustrofobia severa).	
	Contraindicación tanto para RM o TC con contraste que impida un estudio TC o RM con contraste.	
	Tratado con tPA > 4,5 horas desde que estaba bien.	
	Síntomas compatibles con ictus multifocal.	
	Sujetos a los que se ha intentado retirar trombo con trombectomía mecánica 6 horas antes del inicio de los síntomas.	

## IV.2.2. Criterios de selección basados en las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica

### IV.2.2.1. Resultados de la búsqueda y valoración de la calidad de las GPC

Se seleccionarán las guías de práctica clínica (GPC) publicadas con posterioridad a los ensayos clínicos incluidos en el análisis sobre efectividad y seguridad. La calidad de las GPC se valoró mediante el instrumento AGREE II<sup>28</sup>, herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elaboran las guías.

Se han encontrado tres GPC que responden a las preguntas planteadas en este informe de evaluación<sup>9,29,30</sup>. La fiabilidad de sus recomendaciones se relaciona directamente con la calidad en su elaboración y con la independencia editorial del grupo elaborador, por lo que han sido evaluada mediante el instrumento AGREE II que ha permitido determinar que estas tres GPC se consideren muy recomendadas por su alta calidad (tabla 7 y figura 7).

#### Valoración de la calidad de las GPC

Tabla 7. **Características de las GPC incluidas en el análisis**

Código	GPC sobre trombectomía mecánica	País	Año	Evaluación AGREE II
AHA 2018 <sup>9</sup>	Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke American Heart Association/American Stroke Association 2018.	EE.UU.	2018	Muy recomendada
ESO 2019 <sup>29</sup>	European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE).	Europa	2019	Muy recomendada
NICE 2018 <sup>30</sup>	Stroke and transient ischaemic attack in 5 over 16s: diagnosis and initial management. National Institute for health and Care Excellence (NICE).	Inglaterra	2018	Muy recomendada

## Valores de cada GPC para cada uno de los dominio de AGREE II

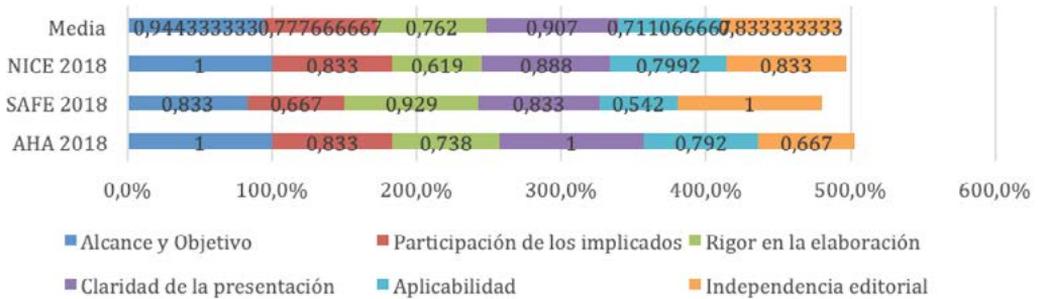


Figura 7. Calidad de las GPC según los criterios AGREE II

### IV.2.2.2. Criterios expuestos por las guías de práctica clínica para indicar trombectomía mecánica en pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución o momento de inicio desconocido

Las recomendaciones recogidas en las GPC para la indicación de trombectomía mecánica para pacientes de pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución o tiempo de evolución desconocido son las siguientes:

- **Recomendaciones de la GPC American Heart Association (AHA) 2018<sup>9</sup>**
  - Todos los pacientes ingresados en el hospital con sospecha de un ictus agudo deben recibir una evaluación con neuroimagen al llegar al hospital. En la mayoría de los casos, la TC sin contraste proporcionará la información necesaria para tomar decisiones sobre el manejo agudo. **Tipo de recomendación: fuerte (beneficio>riesgo) / Nivel de la evidencia: B-no aleatorización).**
  - Se deben establecer procedimientos para que los estudios de neuroimagen puedan realizarse durante los primeros 20 minutos tras la llegada al servicio de urgencias en al menos el 50 % de los pacientes candidatos a trombolisis intravenosa y/o trombectomía mecánica. **Tipo de recomendación: fuerte (beneficio>riesgo) / Nivel de la evidencia: B-no aleatorización).**
  - No se recomienda aplicar criterios de neuroimagen para seleccionar pacientes para el tratamiento con alteplasa por vía intravenosa si presentan ictus del despertar o tienen un tiempo incierto de inicio de los síntomas.

**Tipo de recomendación: fuerte (no beneficio) / Nivel de la evidencia: B-no aleatorización).**

- Para los pacientes que cumplen con los criterios para la terapia endovascular, se recomienda realizar de forma basal un estudio vascular intracraneal no invasivo. Este estudio no debe de retrasar el tratamiento con alteplasa IV si éste está indicado, por lo que se recomienda iniciar la alteplasa intravenosa antes de la obtención de imágenes vasculares no invasivas para los pacientes a los que no se haya realizado este estudio antes. Las neuroimágenes no invasivas deben de obtenerse lo más rápidamente posible. **Tipo de recomendación: fuerte (beneficio>riesgo) / Nivel de la evidencia: A.**
- En pacientes seleccionados con ictus isquémico agudo entre las 6 y 16 horas desde el inicio de los síntomas con oclusión de gran vaso de circulación anterior y que presentan los criterios de selección de los ensayos DAWN y DEFUSE 3, se recomienda la realización de trombectomía mecánica. **Tipo de recomendación: fuerte (beneficio>riesgo) / Nivel de la evidencia: A.**
- En pacientes seleccionados con ictus isquémico agudo entre las 6 y 24 horas desde el inicio de los síntomas que tienen oclusión de gran vaso de circulación anterior y presentan otros criterios de selección del ensayo DAWN, es razonable la realización de trombectomía mecánica. **Tipo de recomendación: moderado (beneficio>riesgo) / Nivel de la evidencia: B (aleatorizado).**
- En los pacientes candidatos a trombectomía mecánica, es razonable proporcionar, además de la circulación intracraneal, imágenes de la carótida extracraneal y de las arterias vertebrales para proporcionar información útil para la selección del paciente y la planificación del procedimiento endovascular. **Tipo de recomendación: moderado (beneficio>riesgo) // Nivel de la evidencia: C-consenso de expertos.**
- En los pacientes con ictus isquémico agudo con tiempo evolución entre 6 a 24 horas desde el último momento en el que se le vio normal y con oclusión de gran vaso en circulación anterior, se recomienda realizar pruebas de perfusión con TC, DW-MRI o RM para ayudar en la selección de pacientes para la trombectomía mecánica, sólo si cumplen estrictamente los criterios de selección de los ECA en los que se han demostrado beneficios. **Tipo de recomendación: fuerte (beneficio>riesgo) / Nivel de la evidencia: A.**
- No es coste-efectivo el uso de RM cerebral en todos los pacientes con ictus isquémico agudo por lo que no se recomienda su uso de forma

generalizada para el diagnóstico inicial o el subsecuente plan terapéutico. **Tipo de recomendación: moderada (No beneficio) / Nivel de evidencia: B-no aleatorizado.**

- En algunos pacientes con ictus isquémico agudo, se puede plantear el uso de RM para aportar información adicional para el diagnóstico inicial o para la planificación del subsecuente tratamiento, si bien el efecto de esta práctica no es bien conocido. **Tipo de recomendación: débil (beneficio>riesgo) / Nivel de evidencia: B-no aleatorizado.**

• **Recomendaciones de la GPC *European Stroke Organisation (ESO) 2019*** <sup>29</sup>

- Es necesaria una selección avanzada mediante neuroimagen de los pacientes adultos con ictus isquémico agudo relacionado con oclusión de gran vaso de circulación anterior y con evolución superior a 6 horas desde el último momento en que se le vio bien. **Calidad de la evidencia: Moderada +++**, **Fuerza de la recomendación: Fuerte ++**
- Se recomienda el tratamiento con TBM y TMS en los adultos con ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso en circulación cerebral anterior entre 6 y 24 horas de evolución y que cumplen con los criterios de selección de los ensayos DEFUSE-3 o DAWN. **Calidad de la evidencia: moderada +++** **Fuerza de la recomendación: Fuerte ++**
- Se recomienda tratar con TBM más TMS a los pacientes de 80 años o más que presentan un ictus isquémico agudo de gran vaso en circulación cerebral anterior con tiempo de evolución entre 6 y 24 horas si cumplen con los criterios de elegibilidad de los ensayos DEFUSE-3 o DAWN. **Calidad de la evidencia: Baja++**, **Fuerza de la recomendación: Débil +**
- Se recomienda no aplicar un límite superior para la puntuación de NIHSS a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento con TBM, de forma que los pacientes con ictus isquémico agudo severo con oclusión de gran vaso sean tratados con TMB más TMS, incluyendo terapia intravenosa siempre que esté indicada. Estas recomendaciones también se aplican a los pacientes con intervalo de evolución de 6 a 24 horas, siempre que cumplan los criterios de inclusión para los estudios DAWN o DEFUSE-3. **Calidad de la evidencia: Alta++++**, **Fuerza de la recomendación: Fuerte ++**
- Se aconseja incluir en los próximos ensayos controlados aleatorios que comparen TMB más TMS versus TMS los pacientes que presenten ictus leve (NIHSS 0-5) y con ictus isquémico agudo relacionado con oclusión de gran vaso dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas. **Calidad de la evidencia: Muy baja +**, **Fuerza de recomendación –**

- Se aconseja incluir en próximos ensayos controlados aleatorios que comparen TMB más TMS versus TMS a los pacientes con ictus de circulación anterior con un extenso núcleo de infarto (por ejemplo, puntuación ASPECTS<6 en una tomografía computarizada sin contraste o un volumen del núcleo>70 ml o > 100 ml). **Calidad de la evidencia: Muy baja +, Fuerza de recomendación –**
- **Recomendaciones de la GPC *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) 2019** <sup>30</sup>
    - Se recomienda proponer tratamiento con TBM a las personas que sufrieron un ictus isquémico agudo de las que se sabía que estaban bien entre las 6 horas y las 24 horas previas (incluidos los ictus del despertar) con oclusión confirmada de la circulación anterior proximal demostrada por ATC o ARM y en las que existe tejido cerebral potencialmente salvable demostrado mediante técnicas de neuroimagen por TC o RM.
    - Valorar la posibilidad de realizar TBM junto con la trombolisis intravenosa (cuando no esté contraindicada y dentro de la ventana de tiempo autorizada) a las personas que se sabía que estaban bien hasta 24 horas antes del ictus (incluidos los ictus del despertar), que presentan un ictus isquémico agudo con oclusión confirmada de la circulación proximal posterior demostrada por ATC o ARM si existe tejido cerebral salvable demostrado por técnicas de neuroimagen por TC o RM.
    - A la hora de plantear un posible tratamiento con trombectomía es importante tener en cuenta, además de las recomendaciones anteriores, los siguientes factores: el estado funcional previo, la severidad clínica del ictus y la extensión del infarto establecido en el estudio por neuroimagen basal.

#### IV.2.2.3. Criterios para indicar trombectomía mecánica a pacientes con ictus de 6 horas o más o tiempo de evolución desconocido basados en la evidencia

En base a la información expuesta anteriormente se proponen los siguientes criterios clínicos y radiológicos con el objetivo de orientar la indicación de trombectomía mecánica en pacientes que han sufrido un ictus con una evolución de 6 horas o más o con tiempo de evolución desconocida (Tablas 8 y 9).

Se ha considerado «Criterio Robusto» aquél respaldado por dos o más ECA de calidad buena o moderada y «Criterio Moderado» aquél respaldado por un ECA de calidad buena o moderada.

Tabla 8. **Criterios clínicos para la indicación de TMB**

VARIABLE CLÍNICA	Criterio	Tipo de criterio (ensayos en las que se basa)
Edad	≥ 18 años	Criterio Robusto <sup>20-22</sup>
Tiempo de evolución del ictus	Desde 6 hasta 12 horas	Criterio Robusto <sup>20-24</sup>
	Desde 13 horas hasta 16 horas	Criterio Moderado <sup>22</sup>
	Desde 13 horas hasta 24 horas	Criterio Moderado <sup>20,21</sup>
Discapacidad o dependencia previa al ictus	mRS 0-1	Criterio Moderado <sup>20,21</sup>
	mRS 0-2	Criterio Moderado <sup>22</sup>
	Índice de Barthel > 90	Criterio Moderado <sup>23,24</sup>
Puntuación NIHSS basal	NIHSS basal ≥10	Criterio Moderado <sup>20,21</sup>
	NIHSS basal ≥ 6	Criterio Moderado <sup>22</sup>

Tabla 9. **Criterios por neuroimagen para la indicación de TMB**

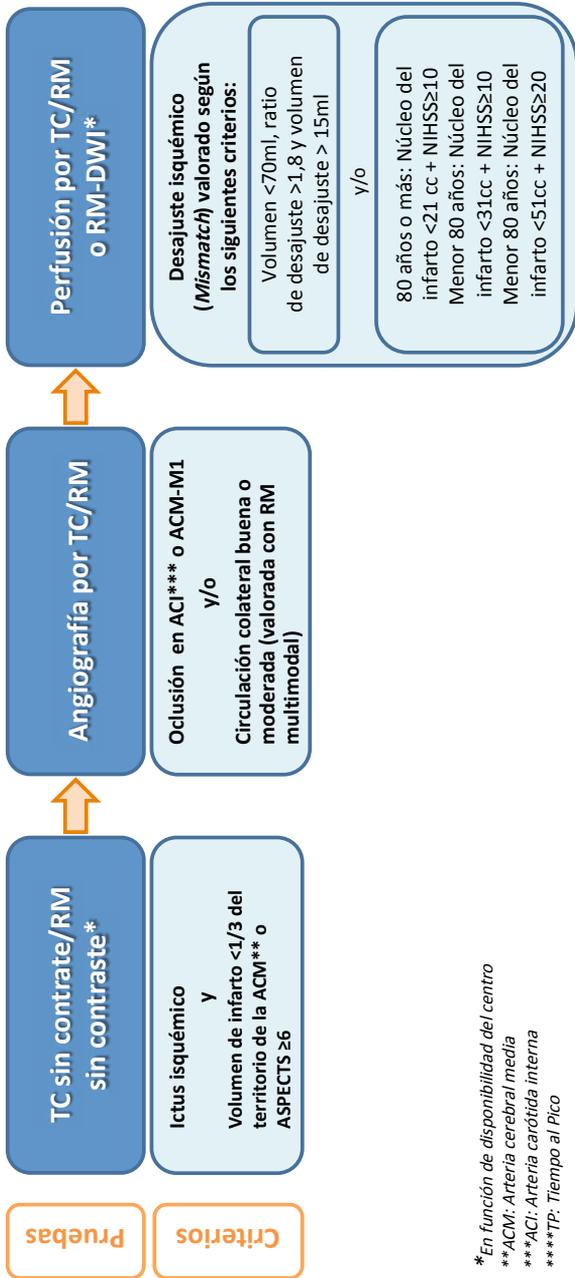
VARIABLE NEUROIMAGEN	Criterio	Tipo de criterio (ensayos en las que se basa)
Tipo de ictus	Ictus isquémico	Criterio Robusto <sup>20-24</sup>
Escala ASPECTS	Puntuación 6-10	Criterio Robusto <sup>20-24</sup>
Volumen de isquemia	<1/3 territorio de la ACM	Criterio Moderado <sup>20,21</sup>
Localización de la oclusión	Oclusión de gran vaso de circulación cerebral anterior (ACI y/o ACM-M1)	Criterio Robusto <sup>20-24</sup>
Mismatch isquémico	Volumen < 70 ml + volumen penumbra < 15ml + ratio desajuste > 1,8	Criterio Moderado <sup>22</sup>
	a. 0 < 21 cm <sup>3</sup> de infarto y NIHSS ≥ 10 (y edad <80 años) b. 0 < 31 cm <sup>3</sup> de infarto y NIHSS ≥ 10 (y edad <80 años) c. 31 ≤ 51 cm <sup>3</sup> de infarto y NIHSS ≥ 20 (y edad <80 años)	Criterio Moderado <sup>20,21</sup>
Circulación colateral	Circulación buena o moderada*	Criterio Moderado <sup>25</sup>

\* Valorada por TC sin contraste o angiografía por TC preferiblemente multimodal.

Tras considerar la información expuestas en este apartado se ha desarrollado un esquema que resume las pruebas de neuroimagen a realizar, así como los criterios de selección a aplicar en cada una de ellas (figura 11).

## CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA TROMBECTOMIA MECÁNICA ICTUS CON EVOLUCION MAYOR DE 6 HORAS O TIEMPO DE EVOLUCION DESCONOCIDO

*Nota: En base a la evidencia disponible este esquema propone una secuencia de pruebas de imagen a realizar en función de la disponibilidad de cada centro. La indicación de trombectomía mecánica debería realizarse si el paciente con ictus con tiempo de evolución desconocido o mayor de 6 horas reúne los criterios para el conjunto de las pruebas.*



\*En función de disponibilidad del centro  
\*\*ACM: Arteria cerebral media  
\*\*\*ACI: Arteria carótida interna  
\*\*\*\*Tp: Tiempo al Pico

Figura 8. Criterios de selección por neuroimagen de los pacientes con ictus con más de 6 horas de evolución o tiempo de evolución desconocido y pruebas a realizar.

## V. Conclusiones

Las conclusiones que se exponen a continuación se basan en una evidencia global de calidad moderada, lo cual determina que si se publicasen nuevos estudios con un mejor control de los sesgos y mayor tamaño de muestra es posible que los resultados fueran distintos a los presentados en este informe. Es por ello que los datos disponibles, y las conclusiones que se derivan de los mismos, deban de ser considerados con prudencia.

La utilización de la trombectomía junto con el tratamiento médico estándar en los pacientes con ictus de más de 6 horas de evolución o tiempo de evolución desconocida está justificada siempre que cumplan con los criterios de selección por pruebas de neuroimagen descritos anteriormente.

Sería apropiado promover la obtención de evidencia nueva, ya sea mediante ensayos controlados y aleatorizados o mediante fórmulas de cobertura con generación de evidencia para los pacientes para los que existe menos evidencia como son los que presentan ictus leve (NIHSS 0-5) y con ictus isquémico agudo relacionado con oclusión de gran vaso dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas o con ictus de circulación anterior con un extenso núcleo de infarto (por ejemplo, puntuación ASPECTS < 6 en una tomografía computarizada sin contraste o un volumen del núcleo > 70 ml o > 100 ml) o con ictus de circulación posterior.

## VI. Referencias

1. 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.
2. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.a revisión. Estandarización mundial de la información de diagnóstico en el ámbito de la salud [Acceso 21-6-2019]. Disponible en: <https://icd.who.int/es/>
3. World Health Organization. ICD- 11 Mortality and morbidity statistics [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [Acceso 22-03-2019]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/636274910>
4. Fundación del cerebro. Cada año fallecen en España más de 27.000 personas por enfermedades cerebrovasculares [Internet]. Sociedad Española de Neurología (SEN); 2017 [Acceso el 04-04-2019]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcerebro.es/index.php/noticias/262-cada-ano-fallecen-en-espana-mas-de-27-000-personas-por-enfermedades-cerebrovasculares>.
5. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016 Nov; 45(12 Pt 2):e391-e398.
6. SAFE Stroke. El impacto del ictus en Europa. Stroke Alliance for Europe 2018. [Internet]. King's College London; 2018 [citado el 25 de mar 2019]. Disponible en: [https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2017/12/SAFE\\_STROKE\\_SPAIN.pdf](https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2017/12/SAFE_STROKE_SPAIN.pdf)
7. The Lancet Neurology .Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (GBD) [Internet] Neurology collaborators; 2016 [citado el 25 de marzo 2019]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30499-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30499-X/fulltext)
8. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad [Internet]. INE; 2017[Acceso el 25-03-2019]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 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* 2018 Mar; 49(3):e110.
10. Samaniego EA, Roa JA, Limaye K, Adams HP Jr. Mechanical Thrombectomy: Emerging Technologies and Techniques. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Oct;27(10):2555-2571.

11. Sociedad Española de Radiología Vascul ar e Intervencionista (SERVEI). Es-tándar de trabajo en el tratamiento Endovascular del Ictus Agudo. Disponible en: <https://servei.org/profesion/estandares-de-trabajo/>. Última modificación 23/02/2018.
12. Kamalian S, Lev MH. Stroke Imaging. *Radiol Clin North Am.* 2019 Jul;57(4):717-732.
13. Navarrete Navarro Pedro, Pino Sánchez Francisca, Rodríguez Romero Rafael, Murillo Cabezas Francisco, Jiménez Hernández M. Dolores. Manejo inicial del ictus isquémico agudo. *Med. Intensiva* [Internet]. 2008 Dic [citado 2019 Oct 23]; 32(9): 431-443. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912008000900004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912008000900004&lng=es)
14. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
15. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al.; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016 Jun 30; 353:i2089.
16. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016 Jun 30; 353:i2089.
17. Montgomery P, Movsisyan A, Grant SP, et al. Considerations of complexity in rating certainty of evidence in systematic reviews: a primer on using the GRADE approach in global health *BMJ Global Health* 2019;4:e000848.
18. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
19. Jiao B, Liu S, Cheng D, Cheng Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. *Plos One.* 2013; 8 (12): e81826.
20. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al.; Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4; 378(1):11-21.
21. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing

- neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*. 2017Aug; 12(6):641-652.
22. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22; 378(8):708-718.
  23. Evans JW, Graham BR, Pordeli P, Al-Ajlan FS, Willinsky R, Montanera WJ, et al. Time for a Time Window Extension: Insights from Late Presenters in the ESCAPE Trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jan; 39(1):102-106.
  24. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12; 372(11):1019-30.
  25. Wouters A, Lemmens R, Christensen S, Wilms G, Dupont P, Mlynash M, et al.; AXIS 2 and DEFUSE 2 study investigators. Magnetic resonance imaging-based endovascular versus medical stroke treatment for symptom onset up to 12 h. *Int J Stroke*. 2016Jan; 11(1):127-33.
  26. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 860–867.
  27. Ringelstein EB, Thijs V, Norrving B, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute ischemic stroke: results of the AX200 for Ischemic Stroke trial. *Stroke* 2013; 44: 2681–2687.
  28. Cluzeau FA, Burgers JS, Brouwers M, Grol R, Mäkelä M, Littlejohns P, et al. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care*. 2003; 12(1):18-23.
  29. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, et al. European Stroke Organisation (ESO) -European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019 Feb 26. pii: neurintsurg-2018-014569.
  30. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Stroke: National Clinical Guideline for Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA)*. London: Royal College of Physicians (UK); 2008 (actualización 2018).
  31. Abilleira S, Ribera A, Davalos A, Ribo M, Chamorro A, Cardona P, et al. Functional outcome after primary endovascular therapy or IV thrombolysis alone for stroke. An observational, comparative effectiveness study. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(5):328-336.
  32. Aguilar-Salinas P, Santos R, Granja MF, Effendi S, Sauvageau E, Hanel R, Aghaebrahim A. Revisiting the therapeutic time window dogma: successful

thrombectomy 6 days after stroke onset. *BMJ Case Rep.* 2018 Jul 16; 2018. pii: bcr-2018-014039. doi: 10.1136/bcr-2018-014039.

33. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke* 2017 Oct;12(8):896-905.
34. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhhyar F, Spears J, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2015 Nov 3; 314(17):1832-1843.
35. Bhole R, Goyal N, Nearing K et al. Implications of limiting mechanical thrombectomy to patients with emergent large vessel occlusion meeting top tier evidence criteria. *Neurointerv Surg.* 2017; 9(3):225-228.
36. Bucke P, Perez MA, Hellstern V, AlMatter M, Bazner H, Henkes H. Endovascular Thrombectomy in Wake-Up Stroke and Stroke with Unknown Symptom Onset. *AJNR Am J. Neuroradiol.* 2018 Mar;39(3):494-499. doi: 10.3174/ajnr.A5540. Epub 2018 Feb 8.
37. Devlin TG, Phade SV, Hutson RK, Fugate MW, Major GR,2nd, Albers GW, et al. Computed tomography perfusion imaging in the selection of acute stroke patients to undergo emergent carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2015 Jan;29(1):125.
38. Frei D., Yoo A., Heck D., Hellinger II F., McCollom V., Fiorella D., et al. Pre-treatment imaging is critical in identifying stroke patients with small and medium infarcts who are likely to benefit from IA therapy. *Journal of Neuro-Interventional Surgery.Conference: 10th Annual Meeting of the Society of NeuroInterventional Surgery, SNIS 2013.Miami, FL United States.Conference Publication: (var.pagings) 2013 July 2013;5(SUPPL. 2).*
39. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019-30.
40. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Chang JJ, Dillard K, Ishfaq MF, Nearing K, Choudhri AF, Hoit D, Alexandrov AW, Arthur AS, Elijovich L, Alexandrov AV. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology.* 2017 Aug 8;89(6):540-547.
41. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11; 372(24):2296-306.

42. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*. 2017 Aug; 12(6):641-652.
43. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, Lopez-Cancio E, Cerda N, Boeckh-Behrens T, et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2018 Apr 2;0:1–9. doi:10.1136/neurintsurg-2018-013834.
44. Kim EY, Shin DH, Noh Y, Goh BH, Lee YB. Comparison of Imaging Selection Criteria for Intra-Arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke with Advanced CT. *Eur Radiol*. 2016 Sep; 26(9):2974-2981.
45. Malhotra K, Liebeskind. DS. Imaging in Endovascular Stroke Trials. *J Neuroimaging*. 2015 Jul-Aug; 25(4):517-527.
46. Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, et al. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke*. 2018 Aug; 49(8):2000-2003.
47. Millan M, Remollo S, Quesada H, Renu A, Tomasello A, Minhas P, et al. Vessel Patency at 24 Hours and Its Relationship With Clinical Outcomes and Infarct Volume in REVASCAT Trial (Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset). *Stroke*. 2017 Apr; 48(4):983-989.
48. Mukherjee A, Muthusami P, Mohimen A, K S, B B, Pn S, et al. Noncontrast Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography Source Images for Predicting Final Infarct Size in Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke: a Prospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Feb; 26(2):339-346.
49. Natarajan SK, Snyder KV, Siddiqui AH, Ionita CC, Hopkins LN, Levy EI. Safety and effectiveness of endovascular therapy after 8 hours of acute ischemic stroke onset and wake-up strokes. *Stroke*. 2009 Oct; 40(10):3269-3274.
50. Nogueira RG, Smith WS. Emergency treatment of acute ischemic stroke: Expanding the time window. *Current Treatment Options in Neurology*. 2009 NOV 2009; 11(6):433-443.
51. Jamarly Oliveira F, Owen B Samuels. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *UpToDate* 2018.
52. Qureshi AI, Miley JT, Chaudhry SA, Semaan E, Rodriguez GJ, Suri MF, et al. Safety and effectiveness of endovascular treatment after 6 hours of symptom onset in patients with anterior circulation ischemic stroke: a matched case control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct; 22(7):1076-1081.

53. Ryu WHA, Avery MB, Dharampal N, Allen IE, Hetts SW. Utility of perfusion imaging in acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2017 Oct; 9(10):1012-1016.
54. Santos T, Carvalho A, Cunha AA, Rodrigues M, Gregorio T, Paredes L, et al. NCCT and CTA-based imaging protocol for endovascular treatment selection in late presenting or wake-up strokes. *J Neurointerv Surg*. 2018 Aug 10LR: 20180811.
55. Saposnik G, Strbian D. Enlightenment and Challenges Offered by DAWN Trial (DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo). *Stroke* 2018 Feb; 49(2):498-500LR: 20180320; JID: 0235266; EIN: Stroke. 2018 Feb; 49(2):e38.
56. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27; 316(12):1279-1288.
57. Suzuki S, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL, Duckwiler G, Vinuela F, et al. Use of multimodal MRI and novel endovascular therapies in a patient ineligible for intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2005 Sep; 36(9):e77-9.
58. McTaggart R., Yaghi S., Sacchetti D.C., Haas R., Cutting S., Hemendinger M., et al. Mechanical embolectomy for acute ischemic stroke beyond six hours from symptom onset using advanced MR imaging. *Stroke* 2017 Heart Association/ American Stroke Association; Conference.
59. Tsiygoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M, Varelas P, Magoufis G, Paciaroni M, Caso V, Alexandrov AW, Gurol E, Alexandrov AV. Successful Reperfusion With Intravenous Thrombolysis Preceding Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusions. *Stroke*. 2018 Jan; 49(1):232-235.
60. Wijesoma D.M.D.N., Chua H.C., Sitoh YY. Differentiating acute from chronic carotid occlusion in ischemic stroke within 8 hours of onset: Relevance for mechanical thrombectomy. *Neurology* 2012 78 (1 Meeting Abstract) (no pagination); Conference: 64th American Academy of Neurology Annual Meeting. New Orleans, LA United States.
61. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Dabus G, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi MA, Abraham MG, Yoo AJ, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Abou-Chebl A, Chen PR, Britz GW, Sun CJ, Bansal V, Kaushal R, Nanda A, Nogueira RG. First Pass Effect: A New Measure for Stroke Thrombectomy Devices. *Stroke*. 2018 Mar; 49(3):660-666.
62. Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: WHO global burden of disease project disability weights for each level of the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2009 Dec; 40(12):3828-33.
63. Montaner J, Alvarez-Sabín J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurologia*. 2006 May; 21(4):192-202.

# VII. Anexos

## Anexo VII.1. Estrategia de búsqueda

- **Pubmed Medline.** Todas las búsquedas en Pubmed- Medline han sido realizadas sin límite de tiempo ni de idioma, pero con filtros activados para tipología documental: Case Reports; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Clinical Trial.

Búsqueda de Defuse y Dawn trial en lenguaje natural. Se asocian a los conceptos amplios de *stroke*, *cerebrovascular accident*, *thrombectomy*, *wake up and late presenting acute ischemic stroke* para evitar el ruido que producen las primeras, pues DEFUSE y DAWN son también nombre comunes.

- #1 («Defuse 3») OR (Defuse-3) OR (defuse image) OR (defuse imaging) OR (defuse stud\*) OR (defuse investig\*) OR (defuse trial\*) = 42 resultados.
- #2 Dawn trial\* = 221 resultados
- #3 #1 OR # 2 = 260 resultados
- #4 Stroke OR Thrombectomy 117.970 resultados
- #5 # 3 AND # 4 = 61 resultados
- #6 Thrombectomy AND (stroke OR cerebrovascular accident) AND Imaging AND (late presenting OR wake up OR hours) = 103 resultados.
- #7 #6 se seleccionan los 10 últimos años y sólo Revisiones sistemáticas, Meta-análisis y Estudios comparativos = 18 resultados.

Volcado al gestor de referencias. Los duplicados con búsquedas anteriores se eliminan.

Búsquedas con descriptores. Mesh sin calificadores resultados sin límite de tiempo ni de idioma, pero con filtros activados para tipología documental: Case Reports; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Clinical Trial.

La búsqueda 13 combina descriptores con lenguaje natural se sustituye el mesh Time por términos más amplios.

- #8 («Stroke»[Mesh] OR «Brain Ischemia»[Mesh])= 65.855 resultados
- #9 («Neuroimaging»[Mesh]) OR «Magnetic Resonance Imaging»[Mesh]  
= 241.159 resultados.
- #10 (Thrombectomy[Mesh] OR Mechanical Thrombolysis[Mesh]) = 3.575 resultados.
- #11 «Time-to-Treatment»[Mesh] OR Time[Mesh]= 361.843 resultados
- #12 #8 AND #9 AND #10 AND # 11 = 34 resultados
- #13 («Stroke»[Mesh] OR «Brain Ischemia»[Mesh]) AND («Neuroimaging»[Mesh] OR «Magnetic Resonance Imaging»[Mesh]) AND (Thrombectomy[Mesh] OR Mechanical Thrombolysis[Mesh]) AND (late presenting OR wake up OR hours OR time)= 109 resultados.
- **UpToDate:** se ha hecho una búsqueda por Mechanical thrombectomy = 1 resultado.
  - **Embase:** se ha hecho una búsqueda multicampo (mechanical thrombectomy and stroke and neuroimaging and hours).af.= 65 resultados. Se ha hecho posteriormente una revisión manual, eliminando las menos pertinentes y las duplicadas en búsquedas anteriores.
  - **Clinical trials:** se ha hecho una búsqueda por el término Thrombectomy | con las condiciones: Active, not recruiting, Completed, Terminated Studies | Stroke, Ischemic= 42 resultados. Seleccionados solo Procedures= 8 resultados.
  - **WOS:** se ha hecho una búsqueda con los términos: TOPIC: (thrombectomy) AND TOPIC: (stroke ischemic) AND TOPIC: (wake up). El último se va variando por (wake up), (hours), (late presenting). Filtrados por DOCUMENT TYPES: (CASE REPORT OR REVIEW) = 19 resultados.
  - **SCOPUS:** se ha hecho una búsqueda con los términos: ((TITLE-ABS-KEY (thrombectomy) AND TITLE-ABS-KEY (stroke AND ischemic) AND TITLE-ABS-KEY (imaging)) AND DOCTYPE (re) AND PUBYEAR > 2007) AND ((wake AND up)) AND (thrombectomy) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , «Review») OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , «Brain Ischemia») OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , «Stroke»)) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , «Mechanical Thrombectomy»))= 197 resultados. Se revisa de Nuevo buscando el concepto de «más de 6 horas». Se selecciona las referencias más pertinentes y que no estuvieran duplicadas.
  - **SEN (Sociedad Española de Neurología):** se ha hecho una búsqueda entre los protocolos y se selecciona el protocolo del Ictus, 2012.

## Anexo VII.2. Estudios excluidos y motivos para la exclusión

Referencia	Motivos de exclusión
Abilleira 2014 <sup>31</sup>	No se ajusta a la población de estudio.
Aguilar 2018 <sup>32</sup>	Excluido por diseño.
Albers 2017 <sup>33</sup>	Se trata de un protocolo no de un estudio completo.
Badhiwala 2015 <sup>34</sup>	No se ajusta a la población de estudio.
Bhole 2017 <sup>35</sup>	La comparación no se ajusta a los objetivos planteados.
Bucke 2018 <sup>36</sup>	No se ajusta a la comparación de la pregunta.
Dervlin 2015 <sup>37</sup>	Excluido por el diseño. Se trata de un diseño de serie de casos.
Frei 2013 <sup>38</sup>	Excluido por diseño. No presentan los resultados estadísticos de todos los pacientes incluidos en el estudio.
Goyal 2015 <sup>39</sup>	Una fracción relativamente pequeña de sus pacientes tenían ventanas > 6 h (10 -15 %). No presentan datos o análisis por separado.
Goyal 2017 <sup>40</sup>	No se ajusta a la comparación de la pregunta.
Jovin 2015 <sup>41</sup>	Una fracción relativamente pequeña de sus pacientes tenían ventanas > 6 h (10 -15 %). No presentan datos o análisis por separado.
Jovin 2017 <sup>42</sup>	El protocolo en que se basa Nogueira 2018 (REF 17421 incluido) servirá para profundizar en el método al redactar el resumen de evidencia.
Kaesmacher 2018 <sup>43</sup>	No se ajusta a la población de estudio. De los 4 ECA que incluye en el meta-análisis, sólo en uno se realiza trombectomía pasadas las 6 horas del inicio de los síntomas. En los otros 3 estudios se realiza a las 6 horas o antes. Lo mismo pasa con el resto de los estudios. Además en ninguno menciona el tiempo.
Kim 2016 <sup>44</sup>	No se ajusta a la población de estudio.
Malhotra 2015 <sup>45</sup>	No se ajusta a los objetivos del informe.
Marks 2018 <sup>46</sup>	No se ajusta a la comparación de la pregunta.
Millan 2017 <sup>47</sup>	Trata de grados de revascularización. Basado en el ECA Jovin 2015 (REVASCAT) que tiene el 15 % de sus pacientes incluidos con una ventana > 6h, el resto son de <= 6 h y no presenta datos por separado de ellos.
Mukherjee 2017 <sup>48</sup>	No se ajusta a los objetivos del informe.
Natarajan 2009 <sup>49</sup>	No se ajusta a la comparación de la pregunta.

.../...

.../...

Referencia	Motivos de exclusión
Nogueira 2009 <sup>50</sup>	Es una opinión de autor.
Jamary Oliveira 2018 <sup>51</sup>	Incluye como evidencia de trombectomía tardía a DEFUSE 3 (Albers 2018ref 17422) y DAWN (Nogueira 2018, ref 17421) ambos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ya incluidos en la selección.
Qureshi 2013 <sup>52</sup>	No se ajusta a la comparación de la pregunta.
Ryu 2017 <sup>53</sup>	No se ajusta a la población de estudio.
Santos 2018 <sup>54</sup>	No se ajusta a la comparación de la pregunta.
Saposnik 2018 <sup>55</sup>	Se trata de un texto narrativo que reflexiona sobre el estudio DAWN (Nogueira 2018) ya incluido.
Saver 2016 <sup>56</sup>	No se ajusta a la población de estudio.
Suzuki 2005 <sup>57</sup>	No se ajusta a la población de estudio.
McTaggart 2017 <sup>58</sup>	La comparación no es con tratamiento médico.
Tsivgoulis 2018 <sup>59</sup>	No hace análisis de pacientes con más de 8 horas desde el debut de síntomas o de comienzo desconocido.
Zaidat 2018 <sup>60</sup>	Incluye a pacientes con inicio de sintomatología dentro de las 8 primeras horas. No presenta datos o análisis por separado.
Wijesoma 2012 <sup>61</sup>	Faltan datos estadísticos del proceso de selección para trombectomía.

## Anexo VII.3. Tablas evidencia de los estudios

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Nogueira et al 2018. <sup>20,21</sup>	<p><b>Diseño:</b> Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorio, abierto con resultados cegados y un diseño de enriquecimiento adaptativo bayesiano.</p> <p><b>Objetivos:</b> Demostrar que pacientes con ictus isquémico agudo y un déficit clínico desproporcionado en relación con el volumen del infarto cerebral, pueden beneficiarse del tratamiento tardío con tromnectomía.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> Septiembre de 2014 y febrero de 2017.</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> Tromnectomía mecánica (TBM) + tratamiento médico estándar (TMS); (GT, n = 107) vs. TMS (GC, n = 99).</p> <p><b>Características de los participantes:</b> Edad media GT: 69.4 años +/-14.1 vs.GC: 70.7 +/-13.2, pNS. Sexo femenino GT: 61 % vs. GC: 48 %; NIHSS: 17 en ambos grupos, pNS. Mediana del volumen del infarto GT: 7.6 ml vs. GC: 8.9 ml, pNS. La mediana del intervalo entre el inicio de los síntomas y la aleatorización GT: 12.2 hs vs. GC: 13.3hs, p NS. Antecedentes de fibrilación auricular (p = 0.01). Tratamiento con atepilasa intravenosa (p = 0.04) ictus al despertar (p = 0,03).</p>	<p><b>Intervención grupo experimental:</b> La tromnectomía se realizó con el uso del dispositivo Trevo (Stryker Neurovascular) No se permitió la terapia de resuscitación con otros dispositivos o agentes farmacológicos En 102 de los 105 pacientes que se sometieron a una tromnectomía, el procedimiento se realizó solo con el uso del dispositivo Trevo; los otros 3 pacientes se sometieron a tratamiento con dispositivos de reperusión endovascular alternativos después del fracaso del tratamiento inicial con el dispositivo Trevo, aunque este enfoque no estaba permitido en el protocolo.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Todos los pacientes inscriptos recibieron cuidados médicos de acuerdo con las pautas de la AHA de 2013, 2008, the European Stroke Organization ESO Guidelines, the 2007 Australian Clinical Guidelines for Acute Stroke Management o de 2015 Canadian Acute Stroke Best Practice recommendations según la ubicación geográfica y las políticas específicas del hospital. Los elementos comunes más importantes: 1-Tratamiento antiplaquetario; 2- Trombolisis sistémica; 3-Manejo de la presión arterial; 4- Unidad hospitalaria especializada (dedicada a pacientes con ictus con un equipo multidisciplinario); 5-Prevención de complicaciones; 6- Rehabilitación específica del ictus.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 90 días.</p> <p><b>Pérdidas post aleatorización:</b> Grupo TBM+TMS: 1 paciente; Grupo TMS: 3 pacientes ( los cuatro tuvieron 30 días de seguimiento).</p>	<p><b>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</b> mRS modificada a los 90 días (0-6): GT = 5.5 +/- 3.8 vs. GC = 4 +/- 3.1 (diferencia [análisis bayesiano], 2.0; IC 95 % (1.1 a 3.0); ppps: 0.999). Tasa de independencia funcional: GT = 49 % (52/107) vs. GC = 13 % (13/99); DA: 33 % puntos, IC 95 % (21 a 44), pp s: 0.999) Muerte relacionada con el ictus a los 90 días: GT = 16 % (17/107) vs. 18 % (18/99), DA: ?2 IC 95 % (1 a 2), Muerte por cualquier causa a los 90 días GT = 19 % (20/107) vs. 18 % (18/99) DA: 1 IC 95 % (-10 a 11); RR: 1, IC 95 % (1 a 2), Hemorragia intracranial sintomática a las 24 h: GT = 6 % (6/107) vs. GC = 3 % (3/99), DA = 3 IC 95 % (73 a 8); RR: 2 IC 95 % (1 a 7), neuroológico: GT14 % vs. GC 26 %; DA, -12; IC 95 % (-23 a -1); p = 0.04.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> Relacionados con la TBM: serios: 4.7 % (5/107), No serios: 24.3 % (26/107).</p>	<p>El estudio DAWN, concluye que los pacientes con ictus tratados con TBM + AMS obtuvieron mejores resultados en la discapacidad y la independencia funcional a los 90 días comparados con los que solo recibieron AMS, entre las 6 y 24 horas después del inicio de los síntomas y que no coincidían entre la gravedad del déficit clínico y el volumen del infarto cerebral evaluado por RM o TC. El beneficio de la tromnectomía + AMS también fue consistente entre los subgrupos analizados, aunque con poder estadístico limitado dado el bajo número de pacientes en cada uno de ellos.</p>	<p>Limitaciones 1- Interrupción temprana del estudio en el primer análisis intermedio, que puede sobrestimar el efecto del tratamiento. 2- Principalmente oclusiones M1: M1 78 % / ACI 21 % / 19 % M2 2 % / 3 %.</p>	Media

.../...

.../...

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Albers et al 2018.<sup>22</sup></p>	<p><b>Diseño:</b> ECA, abierto, con evaluación de resultados cegados,</p> <p><b>Objetivos:</b> El estudio se diseñó para demostrar la hipótesis de que los pacientes con probabilidades de tener tejido cerebral isquémico recuperable identificado mediante imágenes de perfusión tratados con terapia endovascular a las 6 a 16 horas después de haberse sentido bien por última vez tendrían mejores resultados funcionales que los pacientes tratados con terapia médica estándar.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> mayo 2016 y mayo 2017.</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> Trombectomía mecánica (TBM) + tratamiento médico estándar (TMS); (GT, n=92) vs. TMS (GC, n=90).</p> <p><b>Características de los participantes:</b> No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a las características iniciales, (Edad media GT 70 años vs GC 71; Sexo femenino 46 % en ambos grupos; puntuaciones NIHSS: 16 en ambos grupos; la mediana del volumen del infarto GT=9,4 ml vs. GC=10,1 ml. La mediana del intervalo entre el momento en que se supo que un paciente estaba bien y la aleatorización GT = 10,53 horas vs. GC = 10,44h.</p>	<p><b>Intervención grupo experimental:</b> La trombectomía se realizó con cualquier dispositivo de trombectomía aprobado por la FDA a criterio del neurólogo intervencionista. El protocolo requiere que la punción femoral se produzca dentro de los 90 minutos posteriores de la calificación de imágenes. El uso de la anestesia general fue desaconsejado, y la utilización t-PA no era permitido (se permitió t-PA intravenoso si comenzó dentro de 4,5 horas después del inicio del síntoma).</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Basada en las pautas actuales de la AHA. Tratamiento con aspirina, 325 mg el día 1 y 81-325 mg / día (a criterio del investigador); terapia de prevención de TVP estándar. En el día 5 o al alta (lo que sea antes) una terapia con posterior antitrombótico será determinada por el médico tratante del paciente.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 90 días.</p> <p><b>Pérdidas post aleatorización:</b> 1 en el grupo de tratamiento y 2 en el grupo control.</p>	<p><b>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</b> Escala de Rankin modificada a los 90 días: GT: odds ratio (OR), 2,77; IC 95 %, (1,63 a 4,70).</p> <p><b>Efectos adversos:</b> Efectos adversos graves GT = 43 % (40/92) vs. GC = 53 % (48/90); p = 0,18).</p>	<p>En conclusión, entre los pacientes con ictus isquémico agudo debido a la oclusión de grandes vasos que tuvieron resultados favorables en las imágenes de perfusión, la terapia endovascular 6 a 16 horas después del inicio del ictus más el tratamiento médico estándar resultó en una menor discapacidad y una mayor tasa de independencia funcional a los 3 meses que la terapia médica estándar sola después de la aparición de los síntomas. Los autores destacan que sus resultados confirman y amplían los del estudio DAWN.</p>	<p>La finalización temprana por un análisis interno puede sobreestimar el efecto.</p>	<p>Media</p>

.../...

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Evans et al 2018 23,24</p>	<p><b>Diseño:</b> Ensayo clínico, randomizado, controlado, en fase abierta con resultados cegados.</p> <p><b>Objetivos:</b> Determinar la efectividad y seguridad de la trombectomía para ictus de arteria-intracranial en pacientes del ensayo clínico ESCAPE tomando como población los pacientes que se supieron que estaban bien entre 5-5-12 horas (a la aleatorización) o 6 horas (a la punción) antes de iniciarse los síntomas.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> 22 centros en Canadá (11 centros), Estados Unidos (6), Corea del Sur (3), Irlanda (1) y el Reino Unido. Desde febrero de 2013 a octubre de 2014.</p>	<p><b>Población:</b> Se incluyeron pacientes con oclusión intracranial proximal en la circulación anterior desde las 5,5 horas hasta las 12 horas desde la última vez que se supo que estaban sanos.</p> <p><b>Intervención:</b> Trombectomía más tratamiento médico estándar.</p> <p><b>Comparación:</b> tratamiento médico estándar sólo.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Efectividad y seguridad de la trombectomía.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> Desde febrero de 2013 a octubre de 2014.</p>	<p><b>Nº participantes/grupo:</b> 33 grupo intervención/ 26 grupo control.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Trombectomía y tratamiento médico estándar (pacientes con ictus isquémico agudo que aún no ha recibido un agente antiplaquetario debe administrarse al menos 160 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) inmediatamente como una dosis de carga única después de que las imágenes del cerebro hayan excluido la hemorragia intracranial. En pacientes tratados con el activador del plasminógeno tisular (tPA), el AAS debe retrasarse hasta que, después de 24 horas, la exploración AAS de trombolisis haya excluido la hemorragia intracranial. Administración de tPA por vía intravenosa (dosis de 0,9 mg / kg hasta un máximo de 90 mg de dosis total, con un 10 por ciento (0,09 mg / kg) administrado como un bolo intravenoso y más de un minuto y el 90 por ciento restante (0,81 mg / kg) administrado como una infusión intravenosa durante 60 minutos) dentro de las 4,5 horas del inicio de los síntomas de apoplejía. No debían recibir heparina no fraccionada por vía intravenosa.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Pacientes con ictus isquémico agudo que aún no se encuentran en un agente antiplaquetario debe administrarse al menos 160 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) inmediatamente como una dosis de carga única después de que las imágenes del cerebro hayan excluido la hemorragia intracranial. En pacientes tratados con el activador del plasminógeno tisular (tPA), el AAS debe retrasarse hasta que, después de 24 horas, la exploración posterior a la trombolisis haya excluido la hemorragia intracranial. Administración de tPA por vía intravenosa (dosis de 0,9 mg / kg hasta un máximo de 90 mg de dosis total, con un 10 por ciento (0,09 mg / kg) administrado como un bolo intravenoso y más de un minuto y el 90 por ciento restante (0,81 mg / kg) administrado como una infusión intravenosa durante 60 minutos) dentro de las 4,5 horas del inicio de los síntomas de apoplejía. No debían recibir heparina no fraccionada por vía intravenosa.</p> <p><b>Método enmascaramiento:</b> Utilizando un evaluador ciego.</p>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> No hubo evidencia de heterogeneidad de tratamiento entre los sujetos en las ventanas temprana y tardía. El efecto del tratamiento que favorece la intervención se observó en todos los resultados clínicos en el intervalo de tiempo extendido (diferencia de riesgo absoluta del 119,3 % para mRS 0-2 a los 90 días). Hubo más eventos asintomáticos de hemorragia intracerebral dentro del brazo de intervención (48,5 % versus 11,5 %, P = 0,004) pero no hubo diferencia en la hemorragia intracerebral sintomática.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> - perforación del vaso- HIC sintomática- disección de vasos látrógenicos- hematoma retroperitoneal- Neuropatía femoral en el sitio de punción en la ingle- hemorragia extracranial mayor.</p>	<p>Los pacientes con una ventana de tiempo prolongada podrían beneficiarse potencialmente del tratamiento endovascular. Los ensayos controlados aleatorios en curso que utilizan imágenes para identificar a los presentadores tardíos con una fisiología cerebral favorable ayudarán a consolidar el paradigma del uso de ventanas de tiempo para seleccionar la población para la imagen aguda y la imagen para seleccionar pacientes individuales para la terapia.</p>	<p>Baja (imprecisión importante por escaso número de pacientes con características de población a estudio).</p>

.../...

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Wouters et al 2016 <sup>28</sup>	<b>Diseño:</b> Estudio retrospectivo, comparación indirecta.  <b>Objetivos:</b> estimar el efecto del tratamiento endovascular comparado a la terapia médica en pacientes con oclusión de vasos grandes diagnosticada por un perfil de desajuste target mismatch profile (TMM) por imágenes de RM, y evaluar si la respuesta difirió entre pacientes que reciben el tratamiento endovascular dentro de las 6 h después del inicio de los síntomas del ictus y quienes lo reciben después de las 6 horas.  <b>Periodo de realización:</b> DEFUSE 2 (GT) julio de 2008 y septiembre de 2011; AXIS 2 (GC) agosto 2009, y agosto 2010.	<b>Número de participantes / grupo:</b> El estudio compara de manera indirecta pacientes ictus en la circulación anterior por oclusión de vasos mayores diagnosticada por RM del estudio DEFUSE 25 (GT, TBM + TMS, n=99) vs pacientes del ECA AXIS 26 como población control (GC, TMS, n=108).  <b>Características cohorte expuesta:</b> Los pacientes de AXIS 2 tuvieron una puntuación de NIHSS más bajo en la línea de base [AXIS 2 mediana 14 ITQ (10718); DEFUSE 2 mediana 16 IQT (11719) p=0.03], tiempos de imagen más tardíos [AXIS 2 mediana: 329 ITQ(252?398) vs. DEFUSE 2 mediana: 272, ITQ (1657?388)]p=0.02, más pacientes con perfil maligno [AXIS 2 32p (30 %) vs. DEFUSE 2 11p (10 %) p.  <b>Características cohorte no expuesta:</b> Los pacientes de AXIS 2 tuvieron una puntuación de NIHSS más bajo en la línea de base [AXIS 2 mediana 14 ITQ (10718); DEFUSE 2 mediana 16 IQT (11719) p=0.03], tiempos de imagen más tardíos [AXIS 2 mediana: 329 ITQ(252?398) vs. DEFUSE 2 mediana: 272, ITQ (1657?388)]p=0.02, más pacientes con perfil maligno [AXIS 2 32p (30 %) vs. DEFUSE 2 11p (10 %) p.	<b>Factor de exposición:</b> Si  <b>Tipo de Comparación:</b> Si  <b>Periodo de seguimiento:</b> Si  <b>Perdidas: n° / grupo:</b> No	Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días: GT 41 % (41/99) vs. GC: 30 % (32/108); OR 1,7; IC 95 % (0.8-3,5), p NR. Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días: cuando estratifica por desajuste GT TMM: 46 % (36/79) vs. GC: 29 % (14/78), OR:2.5 IC 95 % (1.076,1), p=0.18 o ausencia de desajuste: GT no TMM 25 % (5/20) vs. GC: 31 % (18/60)]OR:0.9 IC95 % (0.2?3.3),p NR].	Los autores sugieren que los pacientes con ictus y TMM tratados dentro de las 12 h después del inicio de los síntomas con TEV obtendrían mejores resultados que los tratados con atención médica estándar, cuando se logra una reperusión sustancial eficacia mantenida en el grupo EVT >6, aunque el tamaño de esta cohorte de pacientes es pequeño.	El estudio tiene las limitaciones relacionadas con comparaciones indirectas, no aleatorizadas.  <b>Sesgo de selección:</b> Diferencias entre los grupos comparados. Pocos eventos.	Baja

## Anexo VII.4. Descripción de protocolos de los estudios incluidos para el análisis de la eficacia, efectividad y seguridad

Estudio	Diseño	Comparación	Tiempo de evolución del ictus (Horas)	Dispositivo trombectomía	Número de pacientes	Tipo de paciente	Criterios de inclusión
<b>DAWN</b> Nogueira 2018 <sup>20,21</sup>	ECA Multicéntrico, prospectivo, en fase abierta con diseño adaptativo de enriquecimiento Bayesiano.	Trombectomía + Cuidados médicos estándar VS Cuidados médicos estándar.	6-24	Trevo (tienen una especia de filamentos que enganchan el trombo y lo sacan).	206 (107 grupo trombectomía y 99 grupo control).	Pacientes con oclusión de la arteria carótida interna intracraneal o arteria cerebral media proximal que se sabía que estaban bien de 6 a 24 horas antes y que tenían un desajuste entre la gravedad del déficit clínico y el volumen de infarto, con criterios de desajuste definidos de acuerdo con edad (<80 años o ≥80 años). Los pacientes con una edad > 0 = a 80 años con una puntuación de 10 o mayor en la escala de NIHSS y un volumen de infarto menor a 21 ml fueron situados en el grupo A. Pacientes menores a 80 años con una puntuación en la escala NIHSS de 10 o mayor y un volumen de infarto menor a 31 ml fueron dispuestos en el grupo B. Por último, los pacientes menores de 80 años con una puntuación en la escala del NIHSS de 20 o más y un volumen de infarto entre 31-51 fueron añadidos al grupo C.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 años o mayor.</li> <li>- Un intervalo de tiempo entre que se sabía que el paciente estaba bien y fue randomizado de 6 a 24 horas.</li> <li>- Una puntuación de próroga de 0 o 1 en la escala de Rankin modificada (que va de 0 a 6, con una puntuación de 0 que indica que no hay discapacidad y puntuaciones más altas que indican una discapacidad más grave).</li> <li>- No evidencia de hemorragia intracraneal en la TC o la RMN, y no hay evidencia de un infarto que involucre más de un tercio del territorio del cerebro medio.</li> </ul>
<b>DEFUSE 3</b> Albers 2018 <sup>22</sup>	ECA Prospectivo de fase III, multicéntrico, abierto.	Trombectomía+ terapia médica VS Terapia médica.	6-16	Trevo Retriever (Trevo retriever Solitaire para el dispositivo de revascularización y el sistema penumbra para el sistema de trombectomía: Penumbra Aspiration Pump 115V, Penumbra System Separator Flex [0,26, 0,32, 0,41 y 0,54], Penumbra Systema MAX y Penumbra Pump MAX).	182 (92 grupo trombectomía y 90 grupo control).	Pacientes con oclusión de la arteria cerebral media proximal o de la arteria carótida interna, un tamaño inicial de infarto de menos de 70 ml y una proporción del volumen de tejido isquémico en imágenes de perfusión con un volumen de infarto de 1,8 o más.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signos y síntomas compatibles con el diagnóstico de un ictus isquémico agudo de circulación anterior</li> <li>- Edad 18 90 años.</li> <li>- El NIHSS base es ≥ 6 y permanece ≥6 inmediatamente antes de la aleatorización</li> <li>- El tratamiento endovascular se puede iniciar (punción femoral) entre 6 y 16 horas de inicio del ictus.</li> <li>- Escala de Rankin modificada menor o igual a 2 antes de la calificación del trombo (funcionalmente independiente para todas las ADL).</li> <li>- El Representante legalmente autorizado del paciente ha firmado el formulario de consentimiento informado.</li> <li>- Oclusión de ICA o MCA-M1 (las oclusiones carotídeas pueden ser cervicales o intracraneales, con o sin lesiones de ACM en tándem) por MRA o CTA (inclusión para imagen)</li> </ul>

.../...

.../...

Estudio	Diseño	Comparación	Tiempo de evolución del ictus (Horas)	Dispositivo trombectomía	Número de pacientes	Tipo de paciente	Criterios de inclusión
Wouters 2016 <sup>23,24</sup>	Estudio retrospectivo	Pacientes del DEFUSE-2 (Pacientes que recibieron MRI antes de la terapia vascular) VS Pacientes AXIS 2 (pacientes que recibieron cuidados médicos 12h después del inicio de los síntomas*)	6-12	Stentriever (tienen una especie de filamentos que enganchan el trombo y lo sacan).	207 (99 DEFUSE 2 cohorte a estudio VS 108 AXIS-2 grupo control).	Pacientes del DEFUSE2 (Estudio Albers) y del AXIS2 8. Ventana de tiempo de <=9 horas después del inicio del ictus, localización del infarto en el territorio de la arteria cerebral media, índice de referencia de los National Institutes of Health Stroke Scale de 6 a 22, y lesión de imagen ponderada por difusión de referencia tamaño >=15 ml).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes del DEFUSE-2 y AXIS-2.</li> <li>- Todos los pacientes debían tener un deterioro neurológico significativo en el momento de la RMN.</li> <li>- Se incluyeron pacientes con un procedimiento endovascular anticipado dentro de las 12 h desde el inicio de los síntomas.</li> </ul>
ESCAPE Evans 2018 <sup>25</sup>	ECA	Terapia endovascular VS tratamiento medico (alteplasa).	5.5- 12	NC	59 (33 Pacientes en el grupo intervención y 26 en el grupo control).	Pacientes que se presentan dentro de las 12 horas desde la última vez que se vieron sanos con un ictus isquémico incapacitante, un infarto central pequeño en la TC sin contraste de la cabeza (ASPECTOS 6 a 10) y colaterales moderados a buenos en la angiografía por TC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que se sabía que estaban sanos antes de 5.5-12 horas.</li> <li>- ASPECTS: 6-10: infarto central pequeño.</li> </ul>

<b>*TRATAMIENTO EN EL ESTUDIO WOUTERS</b>			
<b>El estudio de Wouters <i>et al.</i> incluye datos de dos estudios previos (DEFUSE-2 y AXIS 2)</b>			
<b>DEFUSE-2 <sup>26</sup></b>		<b>AXIS2 <sup>27</sup></b>	
<b>Tipo de estudio y pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Tipo de estudio y pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>
El ensayo DEFUSE 2 fue un estudio prospectivo de cohorte 7. Se incluyeron pacientes con un procedimiento endovascular dentro de las 12 h desde el inicio de los síntomas. Se realizó una resonancia magnética de referencia para determinar la presencia del perfil TMM y una oclusión.	Trevo Retriever (Trevo retriever Solitaire para el dispositivo de revascularización y el sistema penumbra para el sistema de trombectomía: Penumbra Aspiration pump 115V, Penumbra System Separator Flex [0.26, 0.32, 0.41 y 0.54], Penumbra Systema MAX y Penumbra Pump MAX).	AXIS 2 fue un ensayo controlado por RM, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que probó el efecto del G-CSF intravenoso frente al placebo.	Los pacientes de AXIS 2 recibieron colonias de granulocitos por vía intravenosa. El factor estimulante (G-CSF) tuvo los mismos resultados en comparación con el placebo y, por lo tanto, podría actuar como una población de control.

## Anexo VII.5. Análisis método GRADE

### PREGUNTA CLÍNICA N° 1

¿ES LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA EN PACIENTES SELECCIONADOS CON TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN MÁS EFECTIVA QUE EL TRATAMIENTO MÉDICO EN ICTUS ISQUÉMICO DE MAS DE 6 HORAS DE EVOLUCIÓN O TIEMPO DE EVOLUCION DESCONOCIDO?

Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

#### 1. GRADE Evidence Profile.

Comparación: TBM+TMS vs. TMS

Estudios	Evaluación de la calidad						Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención TBM+TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)	Absoluta por 1000		
Puntuación en la Escala de Rankin modificada mRS a los 90 días												
Nogueira 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	5.5 +/- 3.8	3.4 +/- 3.1	*DA: 2.0, IC 95 % (1,1 a 3,0), **pps>0,99		MODERADA	CRÍTICO
Albers 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	***RIC: 3 (1-4)	RIC 4 (3-6)	***OR: 2,77, IC 95 % (1,63 a 4,70), p<0,001)		MODERADA	CRÍTICO
Evans 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>6</sup>	Ninguna			P=0,029		BAJA	CRÍTICO
Wouters 2016	ECA	Serio <sup>5</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>6</sup>	Ninguna	3,9	3,9	p =0,99		MUY BAJA	CRÍTICO

.../...

.../...

Evaluación de la calidad										Resumen de los Resultados				Calidad		Importancia
Estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Magnitud del efecto		Grado de control TMS	Relativa (95 % CI)	Absoluta por 1000			
							Grupo Intervención TBM+TMS	Grupo control TMS								
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días.																
Nogueira 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	52/107 (48.6 %)	13/99 (13.1 %)	DA: 33: (21 a 44) pps>0,99					MODERADA		CRÍTICO
Albers 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	41/92 (44.6 %)	15/90 (16.7 %)	****RR: 2.67 (1,6 a 48) p<0,001					MODERADA		CRÍTICO
Evans 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>6</sup>	Ninguna	16/33	7/24	2,29 (0,75 a 6,95) p<0,00001					BAJA		CRÍTICO
Wouters 2016	ER	Serio <sup>7</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>6</sup>	Ninguna	41/99 (41.4 %)	32/108 (29.6 %)	OR: 1.7 (0.8 a 3.5)					MUY BAJA		CRITICO
Respuesta terapéutica temprana																
Nogueira 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	51/107 (47.7 %)	19/99 (19.2 %)	DA: 29 (16 a 41) p <0,001					MODERADA		IMPORTANTE
Revascularización completa de la lesión oclusiva arterial primaria a las 24 horas																
Nogueira 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	82/107 (76.6 %)	39/99 (39.4 %)	DA: 40 (27 a 52) p<0,001					MODERADA		IMPORTANTE
Albers 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	65/83 (78.3 %)	14/77 (18.2 %)	RR: 4.31 (2.65 a 7,01) p<0,001					MODERADA		IMPORTANTE
Evans 2018	ECA	Serio <sup>4</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>6</sup>	Ninguna	28/32	3/23	OR: 46.67 (9.39 A 231,87)					MUY BAJA		IMPORTANTE

.../...

.../...

Evaluación de la calidad										Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Magnitud del efecto						
							Grupo Intervención TBM+TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)	Absoluta por 1000					
Revascularización completa de la lesión oclusiva arterial primaria a las 24 horas															
<b>Nogueira 2018</b>	ECA	Serío <sup>4</sup>	No serío	No serío	No serío	Ninguna	82/107 (76.6 %)	39/99 (39.4 %)	DA: 40 (27 a 52) p<0,001				MODERADA	IMPORTANTE	
<b>Albers 2018</b>	ECA	Serío <sup>4</sup>	No serío	No serío	No serío	Ninguna	65/63 (78.3 %)	14/77 (18.2 %)	RR: 4.31 (2.65 a 7,01) p<0,001				MODERADA	IMPORTANTE	
<b>Evans 2018</b>	ECA	Serío <sup>4</sup>	No serío	No serío	Serío <sup>6</sup>	Ninguna	28/32	3/23	OR: 46.67 (9,39 A 231,87)				MUY BAJA	IMPORTANTE	

<sup>4</sup> La finalización temprana del estudio por un análisis interno puede sobre estimar el efecto del tratamiento; <sup>5</sup> Incierta intención de tratar; <sup>6</sup> Pocos eventos, <sup>7</sup> Sesgo de selección diferencias entre los grupos

\* DA: diferencia ajustada (análisis bayesiano), \*\* pps: probabilidad posterior de superioridad, \*\*\* RIC: rango intercuantil, \*\*\*\* OR: odds ratio, \*\*\*\*\* M: mediana

## 2. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Subgrupos por tiempo de inicio de los síntomas (6 a 12 hs) GT vs. GC

Estudios	Evaluación de la calidad					Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención TBM+ TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)			Absoluta por 1000
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días												
Nogueira 2018	ECA	Serio <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>2</sup>	Ninguna	27/49 (55.1 %)	9/45 (20 %)	*OR: 5,6 (1,4 to 10,4) **pps>0,99		BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup>La finalización temprana del estudio por un análisis interno puede sobre estimar el efecto del tratamiento; <sup>2</sup> Pocos eventos.

\*OR: odds ratio, \*\* pps:probabilidad posterior de superioridad

## 3. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Subgrupos por tiempo de inicio de los síntomas (12 a 24 hs),GT) vs. GC

Estudios	Evaluación de la calidad					Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención TBM+ TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)			Absoluta por 1000
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días												
Nogueira 2018	ECA	Serio <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>2</sup>	Ninguna	25/58 (43.1 %)	4/54 (7.4 %)	OR 5,6 (1,4 a 10,4) pps>0,99		BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup>La finalización temprana del estudio por un análisis interno puede sobre estimar el efecto del tratamiento; <sup>2</sup> Pocos eventos.

\*OR: odds ratio, \*\* pps:probabilidad posterior de superioridad

#### 4. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Subgrupos con criterios DAWN, GT vs. GC

Estudios		Evaluación de la calidad						Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
		Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Magnitud del efecto				
								Grupo Intervención TBM+ TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)	Absoluta por 1000			
Puntuación en la Escala de Rankin modificada (mRS) a los 90 días														
Albers 2018	ECA	Serío <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serío <sup>2</sup>	Ninguna					OR: 2,66 (1,26 a 5,33)		BAJA	IMPORTANTE
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días.														
Albers 2018	ECA	Serío <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serío <sup>2</sup>	Ninguna	21/56 (37,5 %)	7/56 (12,5 %)	RR 3 (1,39 a 6,49)				BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup>La finalización temprana del estudio por un análisis interno puede sobre estimar el efecto del tratamiento.<sup>2</sup> Pocos eventos.

\*OR: odds ratio. \*\*RR: riesgo relativo.

#### 5. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Subgrupos sin criterios DAWN, GT vs. GC

Estudios		Evaluación de la calidad						Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
		Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Magnitud del efecto				
								Grupo Intervención TBM+ TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)	Absoluta por 1000			
Puntuación en la Escala de Rankin modificada (mRS) a los 90 días														
Albers 2018	ECA	Serío <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serío <sup>2</sup>	Ninguna					OR: 2,96 (1,26 a 6,97)		BAJA	IMPORTANTE
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días.														
Albers 2018	ECA	Serío <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serío <sup>2</sup>	Ninguna	20/36 (55,6 %)	8/34 (23,5 %)	RR: 2,36 (1,20 a 4,63)				BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup>La finalización temprana del estudio por un análisis interno puede sobre estimar el efecto del tratamiento.<sup>2</sup> Pocos eventos.

\*OR: odds ratio. \*\*RR: riesgo relativo.

## 6. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Comparación subgrupo con *mismatch* isquémico (GT vs GC)

Estudios		Evaluación de la calidad					Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
		Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
								Grupo Intervención TBM+TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)			Absoluta por 1000
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días													
Wouters 2016	ER	Serio <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>2</sup>	Ninguna	36/79 (45,6 %)	14/48 (29,2 %)	OR: 2,5 (1 a 6,1) p=0,18			MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup>Sesgo de selección *diferencias entre los grupos*; <sup>2</sup> Pocos eventos  
OR: odds ratio.

## 7. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Comparación subgrupo sin *mismatch* isquémico (GT vs GC)

Estudios		Evaluación de la calidad					Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
		Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
								Grupo Intervención TBM+TMS	Grupo control TMS	Relativa (95 % CI)			Absoluta por 1000
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días													
Wouters 2016	ER	Serio <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>2</sup>	Ninguna	5/20 (25 %)	18/60 (30 %)	OR: 0,9 (0,2 a 3,3) p NR			MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup>Sesgo de selección *diferencias entre los grupos*; <sup>2</sup> Pocos eventos  
OR: odds ratio.

## 8. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Subgrupo perfundidos con *mismatch* isquémico (GT vs GC)

Evaluación de la calidad				Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
Estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes			Magnitud del efecto
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días										
Wouters 2016	ER	Serio <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>2</sup>	Ninguna	20/37 (54.1 %)	14/48 (29.2 %)	Relativa (95 % CI) OR: 3.2 (1.1 a 9.4) p=0,03	Absoluta por 1000
								MUY BAJA	IMPORTANTE	

<sup>1</sup>Sesgo de selección *diferencias entre los grupos*; <sup>2</sup> Pocos eventos  
OR: odds ratio.

## 9. GRADE Evidence Profile.

Comparación: Subgrupo no perfundidos con *mismatch* isquémico (GT vs GC)

Evaluación de la calidad				Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
Estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes			Magnitud del efecto
Tasa de independencia funcional (mRS: 0-2) a los 90 días										
Wouters 2016	ER	Serio <sup>1</sup>	No serio	No serio	Serio <sup>2</sup>	Ninguna	16/42 (38.1 %)	14/48 (29.2 %)	Relativa (95 % CI) OR: 2.2 (0.8 a 6.4) p=0,68	Absoluta por 1000
								MUY BAJA	IMPORTANTE	

<sup>1</sup>Sesgo de selección *diferencias entre los grupos*; <sup>2</sup> Pocos eventos  
OR: odds ratio.

## PREGUNTA CLÍNICA N° 2

### ¿ES LA TROMBECTOMÍA MECÁNICA EN PACIENTES SELECCIONADOS CON TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN AL MENOS TAN SEGURA COMO EL TRATAMIENTO MÉDICO EN ICTUS ISQUÉMICO DE MÁS DE 6 HORAS DE EVOLUCIÓN O TIEMPO DE EVOLUCIÓN DESCONOCIDO?

Resumen

#### Pregunta clínica en formato PICO.

<b>Pacientes</b>	Pacientes con ictus isquémicos de más de seis horas de evolución o con hora de inicio desconocida seleccionados con técnicas de neuroimagen (obstrucción de gran arteria potencialmente recanalizable por métodos mecánicos, moderada afectación clínica, mínima afectación radiológica en el parénquima con demostración de tejido viable con TAC-perfusión/RM perfusión)
<b>Intervención</b>	Trombectomía mecánica
<b>Comparación</b>	Tratamiento médico
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tasa de hemorragias intracraneales sintomáticas</li><li>• Mortalidad por ictus</li><li>• Mortalidad por todas las causas</li><li>• Efectos adversos graves</li></ul>
<b>Tipo de estudio</b>	Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos

Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

## 1. GRADE Evidence Profile.

Comparación: TBM+TMS vs. TMS

Estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención TBM+TMS	Grupo control TMS	Magnitud del efecto				
									Relativa (95 % CI)	Absoluta por 1000			
Mortalidad por cualquier causa a 90 días													
Nogueira 2018	ECA	Serío <sup>3</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	20/107 (18.7 %)	18/99 (18.2 %)	*RR: 1 (1 a 2) p NR			MODERADA	CRÍTICO
Albers 2018	ECA	Serío <sup>3</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	13/92 (14.1 %)	23/90 (26 %)	RR: 0.55 (0.3 a 1.02) p=0.05			MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad por ictus a 90 días													
Nogueira 2018	ECA	Serío <sup>3</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	17/107 (15.9 %)	18/99 (18.2 %)	RR: 1 (1 a 2) p NR			MODERADA	CRÍTICO
Hemorragia intracranial sintomática a las 24 h.													
Nogueira 2018	ECA	Serío <sup>3</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	6/107 (5.6 %)	3/99 (3 %)	RR: 2 (1 a 7) p NR			MODERADA	CRÍTICO
Albers 2018	ECA	Serío <sup>3</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	6/92 (6.5 %)	4/90 (4.4 %)	RR: 1.47 (0.40 a 6.55) p=0.75			MODERADA	CRÍTICO
Efectos adversos graves													
Albers 2018	ECA	Serío <sup>3</sup>	No serio	No serio	No serio	Ninguna	40/92 (43.5 %)	48/90 (53.3 %)	p=0.18			MODERADA	IMPORANTE

<sup>3</sup> La finalización temprana del estudio por un análisis interno puede sobre estimar el efecto del tratamiento

\* RR: riesgo relativo.

## Anexo VII.6. Escala de Rankin modificada <sup>62</sup>

La escala de Rankin modificada proporciona una forma sencilla de evaluar la discapacidad.

Es una escala funcional donde se valora, de forma global, el grado de discapacidad física tras un ictus. Se divide en 7 niveles, desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte).

0. Sin síntomas.
1. Sin incapacidad importante: capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2. Incapacidad leve: incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3. Incapacidad moderada: síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4. Incapacidad moderadamente severa: síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5. Incapacidad severa: totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6. Muerte.

## Anexo VII.7. Escala NIHSS <sup>63</sup>

La escala NIHSS puntúa de forma numérica la gravedad del ictus. Se debe aplicar al inicio y durante la evolución del ictus. Puntuación mínima 0, puntuación máxima 42.

- 1) Determina la gravedad del ictus: Leve < 4, Moderado < 16, Grave < 25, Muy grave ≥ 25.
- 2) Indica la necesidad de tratamiento revascularizador: NIHSS entre 4 y 25.
- 3) Tiene valor pronóstico.

**Escala NIHSS: National institute of Health Stroke Scale. Fechas/hora:**

<b>1a. Nivel de conciencia</b>	Alerta Somnolencia Obnubilación Coma	0 1 2 3							
<b>1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales</b> ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas Una respuesta correcta Ninguna respuesta correcta	0 1 2							
<b>1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras</b> 1.Cierre los ojos, después ábralos. 2.Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas Una respuesta correcta Ninguna respuesta correcta	0 1 2							
<b>2. Mirada conjugada</b> (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculo vestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1punto.	Normal Paresia parcial de la mirada Paresia total o desviación forzada	0 1 2							
<b>3. Campos visuales</b> (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 puntos	Normal Hemianopsia parcial Hemianopsia completa Ceguera bilateral	0 1 2 3							
<b>4. Paresia facial</b>	Normal. Paresia leve (asimetría al sonreír.) Parálisis total de músc. facial inferior Parálisis total de músc facial superior e inferior.	0 1 2 3							
<b>5. Paresia de extremidades superiores</b> (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10". Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama. Claudica y toca la cama en menos de 10". Hay movimiento pero no vence gravedad. Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada	0 1 2 3 4 9							
<b>6. Paresia de extremidades inferiores</b> (EI) Se explora 1º la EI no parética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5". Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama. Claudica y toca la cama en menos de 5". Hay movimiento pero no vence gravedad. Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada.	0 1 2 3 4 9							
<b>7. Ataxia de las extremidades.</b> Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir dismetría: 0 pt.	Normal. Ataxia en una extremidad. Ataxia en dos extremidades.	0 1 2							
<b>8. Sensibilidad.</b> Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal Leve o moderada hipoestesia. Anestesia.	0 1 2							
<b>9. Lenguaje.</b> Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal. Afasia leve o moderada. Afasia grave, no posible entenderse. Afasia global o en coma	0 1 2 3							
<b>10. Disartria.</b> Si afasia: 3 puntos	Normal. Leve, se le puede entender. Grave, ininteligible o anartria. Intubado. No puntúa.	0 1 2 9							
<b>11. Extinción-Negligencia-Inatención.</b> Si coma: 2 puntos.	Normal. Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad.	0 1 2							
<b>TOTAL</b>									

