



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María Alejandra
Maestro Durán

Tesis doctoral

PREDICTORES DE LA
TROMBÓLISIS MECÁNICA EN
EL PROCESO ISQUÉMICO
AGUDO CEREBRAL

Santiago de Compostela, 2023

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



TESE DE DOUTORAMENTO

**PREDICTORES DE LA TROMBÓLISIS
MECÁNICA EN EL PROCESO
ISQUÉMICO AGUDO CEREBRAL**

María Alejandra Maestro Durán

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL DA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2023



D./Dna. **MARÍA ALEJANDRA MAESTRO DURÁN**

Título da tese: **PREDICTORES DE LA TROMBÓLISIS MECÁNICA EN EL PROCESO ISQUÉMICO AGUDO CEREBRAL**

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
- 4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **SANTIAGO DE COMPOSTELA**, el **25 de Abril de 2023**.

Sinatura electrónica

D./Dña. **JOSÉ MARTÍN CARREIRA VILLAMOR**

En condición de: **Tutor/a**

Título de la tesis: **PREDICTORES DE LA TROMBÓLISIS MECÁNICA EN EL PROCESO ISQUÉMICO AGUDO CEREBRAL**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **María Alejandra Maestro Durán**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **SANTIAGO DE COMPOSTELA**, el **25 de abril de 2023**

Firma electrónica

D./Dña. **JOSÉ MANUEL PUMAR CEBREIRO**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **PREDICTORES DE LA TROMBÓLISIS MECÁNICA EN EL PROCESO ISQUÉMICO AGUDO CEREBRAL**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **María Alejandra Maestro Durán**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **SANTIAGO DE COMPOSTELA**, el **25 de abril de 2023**

Firma electrónica

D./Dña. **SANDRA BALEATO GONZÁLEZ**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **PREDICTORES DE LA TROMBÓLISIS MECÁNICA EN EL PROCESO ISQUÉMICO AGUDO CEREBRAL**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **María Alejandra Maestro Durán**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **SANTIAGO DE COMPOSTELA**, el **25 de abril de 2023**

Firma electrónica

CONFLICTO DE INTERÉS

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con esta tesis de doctorado.

Fdo. María Alejandra Maestro Durán

AGRADECIMIENTOS

Este apartado es el paso final de este camino y casi siempre es el último en escribir, probablemente por lo complicado que es condensar en pocas palabras tantos sentimientos de agradecimiento a las personas que han colaborado y me han ayudado para que esta tesis haya llegado a realizarse.

Me resulta complejo poder agradecer todo el trabajo, apoyo, colaboraciones, ánimos, fuerzas en momentos en los que las mías no existían...que tantas personas han prestado; por ello intentaré no olvidarme de nadie.

Me gustaría comenzar agradeciendo al Prof. Dr. José Manuel Pumar Cebreiro, Catedrático de Radiología y Medicina Física del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Medicina Física y Salud Pública de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela y jefe de la Unidad de Neurorradiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por haber aceptado ser Director de esta Tesis Doctoral. Gracias por la confianza depositada en mí, por los consejos dados y por el apoyo en la obtención y el logro de haber conseguido los objetivos que nos formulamos.

Gracias al Prof. Dr. José Martín Carreira Villamor, Profesor Titular en la Universidad, Tutor de esta Tesis Doctoral, por su disponibilidad, toda la colaboración prestada para llevar a cabo este trabajo, por sus ideas, consejos y paciencia.

Gracias a la Dra. Sonia Pértega Díaz, miembro de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y ahora Profesora Ayudante Doctor en la Universidad de La Coruña por estar a mi lado en los inicios de este trabajo de investigación y además por su apoyo y asesoramiento en el diseño y la interpretación del análisis estadístico de este trabajo de investigación.

Este camino como médico se inició en la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, donde todos y cada uno de los docentes pusieron una piedra del camino, cada uno de su manera influyó en mi decisión de escoger la especialidad de Radiodiagnóstico después de haber realizado el examen MIR.

A mis compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, donde he aprendido tanto, hemos pasado más horas de las que podemos contar y donde comenzó mi singladura como radióloga.

También a mis compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Público de Cee, (Sandra, Daniel y Alicia), donde he seguido este camino como radióloga y donde el buen ambiente es contagioso.

Pero, aun así, no habría llegado hasta aquí si no fuera por mi familia, especialmente gracias a mi madre. Ellos han sido los que han estado conmigo cada pasito del camino, ayudándome, animándome y enseñándome las soluciones a los problemas que se encontraban en mi camino y que yo no era capaz de visualizar. Me han proporcionado una educación completa, todo el cariño, el valor y la fuerza para seguir adelante, más aún cuando mis fuerzas flaqueaban o cuando las cosas se podían complicar. Este trabajo

quiero dedicárselo especialmente a ellos, por todo el esfuerzo que han hecho durante estos años para permitir que este trabajo se llevase a cabo y que finalmente vea la luz.

Por último, pero no por ello menos importante, quería dedicarle esta Tesis tanto a Andrés como a Andrés, mi marido y mi hijo, para que estén muy orgullosos de mí.

ÍNDICE

	PÁGINA
1. RESUMEN	19
1.1 RESUMO	20
1.2 ABSTRACT	21
2. ABREVIATURAS	23
3. INTRODUCCIÓN	25
3.1 DEFINICIÓN DEL ICTUS	25
3.2 CLASIFICACIÓN DEL ICTUS	25
3.2.1 Ataque isquémico transitorio	
3.2.2 Infarto cerebral	
3.2.2.1 Infarto aterotrombótico	
3.2.2.2 Infarto cardioembólico	
3.2.2.3 Infarto lacunar	
3.2.2.4 Infarto de origen indeterminado	
3.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS	27
3.3.1 El ictus en el mundo	
3.3.2 El ictus en España	
3.4 FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS	29
3.5 TRATAMIENTO DEL ICTUS. CÓDIGO ICTUS	35
3.6 TRATAMIENTO REVASCULARIZADOR EN EL ICTUS	38
3.6.1 Fibrinólisis intravenosa	
3.6.2 Trombólisis intraarterial	
3.6.3 Trombectomía o trombólisis mecánica	
3.7 PRONÓSTICO	45
4. HIPÓTESIS	47
5. OBJETIVOS	49
6. MATERIAL Y MÉTODOS	51
6.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	51
6.2 RECOGIDA DE VARIABLES	53
6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO. SÍNTESIS DE DATOS Y ANÁLISIS	56

6.4 LIMITACIONES A PRIORI	58
7. RESULTADOS	61
7.1 OBJETIVO PRIMARIO. PUNTUACIÓN ESCALA mRS A LOS 90 DÍAS	65
7.1.1 Metaanálisis Global	
7.1.2 Metaanálisis Acumulado	
7.1.3 Análisis de Sensibilidad	
7.1.4 Análisis del Sesgo de Publicación	
7.1.5 Análisis Por Subgrupos	
7.1.5.1 Según límite de edad	
7.1.5.2 Según tiempo de clínica	
7.1.5.3 Según uso de alteplasa	
7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	79
7.2.1 INDEPENDENCIA FUNCIONAL	79
7.2.1.1 Metaanálisis Global	
7.2.1.2 Metaanálisis Acumulado	
7.2.1.3 Análisis de Sensibilidad	
7.2.1.4 Análisis del Sesgo de Publicación	
7.2.1.5 Análisis por Subgrupos	
7.2.1.5.1 <i>Según límite de edad</i>	
7.2.1.5.2 <i>Según tiempo de clínica</i>	
7.2.1.5.3 <i>Según uso de alteplasa</i>	
7.2.2 REVASCULARIZACIÓN A LAS 24 HORAS	91
7.2.3 MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS	93
7.2.3.1 Metaanálisis Global	
7.2.3.2 Metaanálisis Acumulado	
7.2.3.3 Análisis de Sensibilidad	
7.2.3.4 Análisis del Sesgo de Publicación	
7.2.3.5 Análisis por Subgrupos	
7.2.3.5.1 <i>Según límite de edad</i>	
7.2.3.5.2 <i>Según tiempo de clínica</i>	
7.2.3.5.3 <i>Según uso de alteplasa</i>	
7.2.4 HEMORRAGIA INTRACRANEAL SINTOMÁTICA A LOS 90 DÍAS	106
8. DISCUSIÓN	109

9. LIMITACIONES A NUESTRO ESTUDIO.....	115
10. CONCLUSIONES	117
11. BIBLIOGRAFÍA	119
12. ANEXOS	129
12.1 ANEXO I: ÍNDICE DE FIGURAS	129
12.2 ANEXO II: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE LA FIGURA 6	133

1. RESUMEN

El ictus es un trastorno brusco del flujo sanguíneo que altera de forma transitoria o permanente la función de una región cerebral. Puede estar causada por múltiples patologías y presenta una prevalencia muy elevada, tratándose de una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo desarrollado. La investigación sobre su tratamiento ha ido desarrollándose y progresando, pasando desde la terapia intravenosa hasta utilizar en la actualidad la trombectomía mecánica, que se considera el más eficaz en conseguir un mejor resultado funcional para los pacientes.

El propósito de este trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica y una revisión sistemática de los resultados del tratamiento endovascular de los diferentes estudios publicados entre los años 2013 y 2017 de aquellos pacientes que han presentado infarto cerebral agudo con trombosis de la arteria carótida interna o de la arteria cerebral media, con cambios isquémicos mínimos en la TC, cuyo tratamiento incluyó a la trombectomía mecánica.

Se valoraron los resultados de dichos estudios y se realizó un análisis estadístico estableciendo como objetivo primario la puntuación de la escala mRS a los 90 días, reflejo del estado funcional de los pacientes con discapacidad y como objetivos secundarios la independencia funcional, la revascularización a las 24 horas, así como la mortalidad y la presencia de hemorragia intracraneal sintomática a los 90 días.

Los resultados muestran que este tratamiento resulta en menores secuelas con un beneficio clínico, en algunos casos significativo. Además, la trombectomía mecánica tiene indicaciones más amplias, no presenta tasas mayores de efectos adversos, de mortalidad a los 90 días ni un aumento del número de complicaciones hemorrágicas.

Una edad menor se podría considerar un factor predictor de un mejor resultado, tanto angiográfico como clínico, pero se debe realizar más estudios y nueva investigación sobre este tema para poder concluirlo de forma claramente significativa.

1.1 RESUMO

O ictus é un trastorno brusco do fluxo sanguíneo que altera de forma transitoria ou permanente a función dunha rexión cerebral. Pode estar causado por múltiples patoloxías e presenta unha prevalenza moi elevada, tratándose dunha das principais causas de morbimortalidade no mundo desenvolvido. A investigación sobre o seu tratamento foi desenvolvéndose e progresando, pasando dende a terapia intravenosa ata utilizar na actualidade a trombectomía mecánica, que se considera o máis eficaz en conseguir un mellor resultado funcional para os pacientes.

O propósito deste estudo é realizar unha procura bibliográfica e unha revisión sistemática dos resultados do tratamento endovascular de diferentes estudos publicados entre os anos 2013 e 2017 daqueles pacientes que presentaron infarto cerebral agudo con trombose da arteria carótida interna ou da cerebral media, con cambios isquémicos mínimos na TC, nos que se incluíu o uso da trombectomía mecánica como tratamento.

Valoraróñse os resultados de ditos estudos e realizouse unha análise estatística establecendo como obxectivo primario a puntuación da escala mRS ós 90 días, reflexo do estado funcional dos pacientes con discapacidades e como obxectivos secundarios a independencia funcional, a revascularización ás 24 horas, así como a mortalidade e a presenza de hemorragia intracraneal sintomática ós 90 días.

Os resultados mostran que este tratamento resulta en menores secuelas cun beneficio clínico, en algúns casos significativo. Ademais, ten indicacións máis amplas, non presenta taxas maiores de efectos adversos, de mortalidade ós 90 días nin un aumento do número de complicacións hemorráxicas.

Unha idade menor podería considerarse un factor predictor dun mellor resultado, tanto anxiográfico como clínico, pero débense realizar máis estudos e nova investigación a este respecto para poder concluílo de forma claramente significativa.

1.2 ABSTRACT

Stroke is a sudden disorder of the blood flow that alters permanently or temporarily the function of a brain region. It can be caused by multiple diseases and present a high prevalence, being one of the main causes of morbimortality in the developed world. Research over its treatment has progressed, from the intravenous therapy until nowadays the use of the mechanical thrombectomy, which is considered the most effective in achieving a good functional result for the patients.

The purpose of this study is to conduct a literature search and a systematic review of the results of the endovascular treatment of different studies published between the years 2013 and 2017 of the patients that have displayed an acute ischemic stroke with thrombosis of the internal carotid artery or the middle cerebral artery with minimal changes in the CT, whose treatment was the mechanical thrombectomy.

The results of the mentioned studies were investigated and a statistical analysis was conducted, establishing as primary objective the mRS scale punctuation at 90 days, reflection of the functional state of the patients with disabilities and as secondary objectives the functional independence, the 24 hours revascularization rate, as well as the mortality and the presence of symptomatic intracranial hemorrhage after 90 days.

They showed that this kind of treatment results in lower rates of repercussions with a clinical benefit, in some cases significative. Besides, mechanical thrombectomy has broader indications and it does not entail a higher risk of mortality at 90 days or a higher rate of hemorrhagic complications.

A younger age could be regarded as a predictive factor of a better outcome, angiographic as well as clinical but more research and new investigation in this aspect is needed in order to infer this conclusion significatively.

2. ABREVIATURAS

ACM: Arteria Cerebral Media

AOL: Lesión Oclusiva Arterial

ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early CT Score*

BHE: Barrera Hematoencefálica

ECASS: *European Cooperative Acute Stroke Study*

EPITHET: *Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*

FDA: *Food and Drugs Administration*

FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral.

IC: Intervalo de Confianza

GEECV: Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares

IDIS: Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela

LACI: infartos lacunares

MERCI: *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*

MeSH: *Medical Subject Headings*

mL: mililitro

mRS: *Modified Rankin Scale*

mTICI: *modified Thrombolysis in Cerebral Infarction*

NEDICES: *Neurological Disorders in Central Spain*

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*

NINDS: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

OR: Odds Ratio

PACI: infartos parciales de la circulación anterior

POCI: infartos de la circulación posterior.

PROACT: *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial*

RM: Resonancia Magnética

r-tPA: *recombinant tissue Plasminogen Activator*

SEN: Sociedad Española de Neurología

SWIFT: *Solitaire with the Intention For Thrombectomy*

TACI: infartos totales de la circulación anterior

TC: Tomografía Computarizada

TIA: Trombólisis Intraarterial

TIV: Trombólisis Intravenosa

tPA: *tissue Plasminogen Activator*

TP: Tiempo hasta el Pico

TTM: Tiempo de Tránsito Medio

VSC: Volumen Sanguíneo Cerebral

3. INTRODUCCIÓN

3.1 DEFINICIÓN DEL ICTUS

El ictus es un trastorno brusco del flujo sanguíneo que altera de forma transitoria o permanente la función de una determinada región cerebral. Es un término procedente del latín, que significa “golpe”, y su utilización fue propuesta por el Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN).^[1]

La OMS define el ictus como la aparición súbita de trastornos de la función cerebral, con signos y/o síntomas, que duran más de 24 horas, pudiendo ocasionar la muerte por causa meramente vascular.

En el 2002, se define e incorpora el término AIT como un episodio breve de disfunción neurológica causado por una isquemia cerebral o retiniana, con sintomatología de al menos una hora, sin signos de infarto agudo en las técnicas de neuroimagen. Esta definición deja obsoleta la terminología clásica en la que se diferenciaba el AIT o infarto cerebral por criterios únicamente temporales con un tiempo frontera de 24 horas.^[2]

Existen numerosos subtipos y enfermedades que pueden provocar ictus por diferentes etiologías para poder realizar un tratamiento y prevención secundaria adecuadas. El ictus puede ser isquémico (85% de los casos) debido a la falta de aporte sanguíneo, o hemorrágico, el resto, secundario a la extravasación de sangre producida por la rotura de un vaso sanguíneo.

El ictus isquémico produce una hipoperfusión cerebral que no es suficiente para mantener el metabolismo y funcionamiento celular adecuados provocando un déficit focal neurológico.^[1] Si esta hipoperfusión es prolongada en el tiempo, se produce un daño irreversible denominándose infarto cerebral.

3.2 CLASIFICACIÓN DEL ICTUS ISQUÉMICO

Los ictus se clasifican según su naturaleza, como hemos mencionado en isquémicos, la mayor parte y en hemorrágicos que suponen el 15% de los casos. Para que sea más sencillo su clasificación según su causa, localización y la clínica que provocan se han realizado diferentes sub-clasificaciones, ya que su tratamiento, pronóstico y causas difieren en los distintos tipos.

3.2.1 Ataque isquémico transitorio

El ataque isquémico transitorio se definía clásicamente como un episodio de disfunción cerebral focal o monocular de duración inferior a 24 horas, causado por una insuficiencia vascular debida a una trombosis o por una embolia arterial asociada a cualquier enfermedad arterial, cardíaca o hematológica. [2, 3]

3.2.2. Infarto cerebral

El infarto cerebral o ictus isquémico se produce por la alteración del flujo circulatorio a una región encefálica, desencadenando un déficit neurológico que dura más de 24 horas e indica la presencia de necrosis tisular.

Según la clasificación etiológica establecida por la GEECV de la SEN [1], distinguimos los siguientes subtipos de infarto cerebral: aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de origen indeterminado.

3.2.2.1 Infarto aterotrombótico

Se trata de un infarto de tamaño medio o grande, localización cortical o subcortical, en un paciente con uno o varios factores de riesgo vascular cerebral, como pueden ser la cardiopatía o enfermedad vascular periférica en relación con arterioesclerosis.

3.2.2.2 Infarto cardioembólico

Los síntomas neurológicos aparecen de forma aguda y para diagnosticar este tipo de infarto, hace falta que exista una cardiopatía embolígena y ausencia de oclusión significativa.

3.2.2.3 Infarto lacunar

Son lesiones de pequeño tamaño, con un diámetro menor de 1.5 cm, localizadas en el territorio de las arterias perforantes, en pacientes con hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular y una sintomatología clínica típica, conocidas como síndromes lacunares, que incluyen entre otras a la hemiparesia atáxica, disartria-mano torpe o el síndrome sensitivo motriz.

3.2.2.4 Infarto de origen indeterminado

Son aquellos en los que no se conoce la causa determinada o coexisten dos etiologías que podrían haber producido la sintomatología. También se consideran en esta categoría

aquellos en los que el estudio ha sido incompleto y no se ha podido identificar de forma fiable cuál es la causa que los ha provocado.

En 1991, Bamford, Sandercock y Dennis ^[4] realizaron otra clasificación diferente, utilizando únicamente criterios clínicos, dividiendo a los ictus según el territorio afectado en: infartos totales de la circulación anterior (TACI), infartos parciales de la circulación anterior (PACI), infartos lacunares (LACI) e infartos de la circulación posterior (POCI).

La diferencia con el resto de clasificaciones es que facilita la localización de la lesión, orientando a la posible etiología, por las diferencias en la clínica que provocan, que se detallan a continuación:

- TACI: alteración de funciones corticales (afasia, alteraciones visuoespaciales), hemiparesia homónima, déficit motor y/o sensitivo, en al menos dos de las siguientes regiones: cara, miembro superior y miembro inferior.
- PACI: incluirían dos de las tres características del TACI, déficit aislado de funciones corticales, déficit motor y/o sensitivo más limitado en localización.
- LACI: síndrome hemimotor puro, síndrome hemisensitivo, síndrome sensitivo motor, ataxia-hemiparesia (también conocido como disartria mano torpe) o movimientos anormales.
- POCI: afectación ipsilateral de pares craneales provocando un déficit motor y/o sensitivo contralateral, alteraciones oculomotoras, disfunción cerebelosa o alteración aislada del campo visual.

3.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS

3.3.1 El ictus en el mundo

La enfermedad cerebrovascular isquémica aguda es la primera causa de discapacidad en el mundo y la segunda causa de mortalidad y de demencia. Su incidencia en personas mayores de 55 años es muy variable, oscilando entre 420 y 1170 casos por cada 100000 personas al año. Es una patología muy prevalente en nuestro medio ^[4], considerándose una de las primeras causas de muerte e invalidez, causando un efecto devastador en la calidad de vida de una cantidad significativa de pacientes.

Esta incidencia del ictus se ve afectada por factores geográficos, por ejemplo, siendo la incidencia anual en Oyabe (Japón) más del doble que en Londres. También se evidencian diferencias significativas entre países del continente europeo, observándose una mayor frecuencia en los países nórdicos con 270 casos por 100000 habitantes/año, frente a 100 casos que se presentan en Italia o Portugal.

Se aprecia que en Europa hay diferencias importantes en las tasas de incidencia de ictus. Algunas de las tasas más altas se dan en el este y el norte de Europa (Croacia, Estonia, Lituania o Suecia) y algunas de las más bajas, en países más occidentales y meridionales (Francia, Italia o España). En la **Figura 1** se representa el porcentaje de mortalidad de esta patología de algunos países europeos.

Hablando de por ejemplo Estados Unidos, el ictus es la segunda causa de discapacidad y de mortalidad, con una cifra de unos 795000 pacientes que lo padecen al año. Hasta un tercio de los supervivientes, presentan secuelas invalidantes y hasta un cuarto de ellos un deterioro cognitivo en diferentes grados. Por lo que se considera un problema sociosanitario prioritario, sobre el que actualmente se buscan estrategias de prevención y las opciones terapéuticas que consigan mejorar su pronóstico a largo plazo. [3]

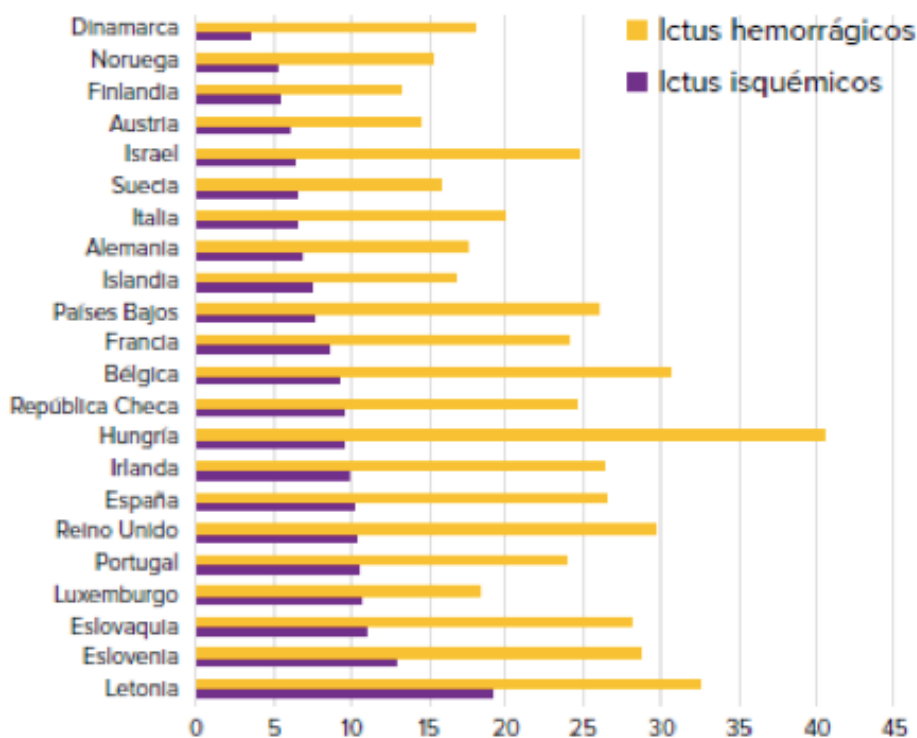


Figura 1: Tasa de letalidad por cada 100 altas en adultos de edad ≥ 45 años entre 2009-2011. Fuente: Stroke Alliance for Europe, King's College Hospital, 2012. (CC BY-NC 3.0 ES).

3.3.2. El ictus en España

Si nos centramos únicamente en nuestro país, el estudio Iberictus [5], coordinado desde el Proyecto Ictus del GEECV de la SEN, publicó sus resultados, con unas tasas de 166.9 casos por 100000 habitantes por año en varones y 152.8 casos por 100000 habitantes por año en mujeres. Se observa un incremento de la incidencia a medida que aumenta la edad, hasta los 84 años, donde la progresión se invierte. La prevalencia del ictus en España en la población mayor de 65 años es más elevada en hombres (5.2%) que en mujeres (4.9%), según las cifras del estudio NEDICES [6].

El ictus es la primera causa de discapacidad y dependencia en el adulto. Más de 300000 españoles presentan alguna limitación funcional tras haber sufrido un ictus. Las tres cuartas partes de estas consecuencias afectan a mayores de 65 años. En una actualización del año 2013, se publicó que existe un incremento de la tasa de mortalidad conforme aumenta la edad, con un 70% produciéndose en mayores de 70 años. [5]

Del mismo modo, las tasas de mortalidad por esta causa aumentan exponencialmente con la edad, existiendo diferencias entre comunidades siendo las más elevadas en el sur del país y las más bajas en las comunidades del centro del país.

3.4 FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS

La isquemia cerebral es un proceso dinámico causado frecuentemente por la oclusión de una arteria cerebral de gran calibre, bien sea por trombosis local o por un émbolo. [7] Las neuronas requieren un aporte constante, fundamentalmente de dos componentes, glucosa y oxígeno, para mantener los gradientes iónicos de su membrana para mantener la transmisión del impulso nervioso. Por esta razón, son las más susceptibles a los cambios hipóxicos. [8]

Esta isquemia activa la cascada inflamatoria, que va progresando debido a la falta de glucosa o de oxígeno en las neuronas, provocando entonces un fallo en la producción de compuestos para la elaboración de energía [8], acabando en una respuesta fisiopatológica de excitotoxicidad, despolarización, inflamación y apoptosis. Ésta es la respuesta de las neuronas a la falta de riego, desarrollando y finalizando en daño tisular. La extensión de este daño depende de la duración, severidad y localización de la isquemia cerebral cuya causa suele ser, al igual que en la isquemia cardíaca, la aterosclerosis que es ante todo un proceso inflamatorio.

Al producirse el ictus por la oclusión de una arteria cerebral, el fallo energético no ocasiona de forma directa muerte neuronal. Tienen que pasar unos cinco a diez minutos de oclusión completa que es lo que sí que provoca un daño cerebral irreversible. Por suerte, la oclusión completa no ocurre frecuentemente, pero si una oclusión parcial se mantiene en el tiempo, tiene las mismas consecuencias.

En una situación normal, el suministro de sangre al cerebro en un momento cualquiera oscila entre el 12 al 15% del gasto cardíaco, aunque su peso total únicamente represente el 2% de su peso corporal total; en cifras alcanzaría aproximadamente unos 750 mililitros por minuto. En la bibliografía existen estudios en animales y en humanos [9-11] que afirman que el cerebro puede compensar recibir volúmenes sanguíneos de hasta 25 mL por cada 100 gramos por minuto mediante mecanismos de autorregulación. Si el volumen disminuye por debajo de este valor, las neuronas se ven afectadas. Si se mantienen valores de 15 mL/100 gramos por minuto, las neuronas afectadas se recuperarán una vez que se restaure el volumen sanguíneo sin consecuencias.

No obstante, en el momento que el volumen bajase de estas cifras, comenzarían una serie de mecanismos, dañinos para la célula, que hacen que se acumulasen metabolitos tóxicos en su interior ^[12], provocando toxicidad y daño en las células del parénquima cerebral.

Lo primero que ocurre en esta respuesta es un fallo en el metabolismo de la bomba sodio-potasio que provoca edema citotóxico, por un intercambio no controlado de agua extracelular en el espacio intracelular. Este edema citotóxico provoca un daño a las células neuronales que es irreversible. ^[13] La zona por la que se extiende esta reducción del flujo sanguíneo cerebral y la integridad de las neuronas es lo que determinará el tamaño del infarto y de la penumbra.

En unos minutos tras la oclusión vascular, la cascada isquémica comienza ^[14] y tras la bomba de Na^+/K^+ , le siguen otros cambios como el aumento en el calcio intracelular, despolarización, generación de radicales libres, fallo de la barrera hematoencefálica (BHE), inflamación y finalmente, apoptosis celular.

Aun así, el área del parénquima cerebral que se encuentra sufriendo isquemia presenta diferentes zonas (**Figura 2**). Existe el centro del infarto propiamente dicho que está siendo irrigado a unos 10-12 mL/100 gramos por minuto o menos. Este “*core*” isquémico está rodeado de una zona hipoperfundida de forma crítica con valores de 18-20 mL/100 gramos por minuto que está en riesgo de morir en minutos y en su localización más periférica se encuentra la penumbra, potencialmente salvable, que presenta cifras menores a 60 mL/100 gramos por minuto, cuyas células se encuentran disfuncionales, pero pueden recuperarse si el flujo sanguíneo vuelve a tiempo.

En resumen, al producirse un ictus isquémico el parénquima cerebral afectado presenta tres regiones vasculares diferentes, cuantificables e identificables en porcentajes variables: el núcleo o “*core*” isquémico, la penumbra y la oligohemia benigna.

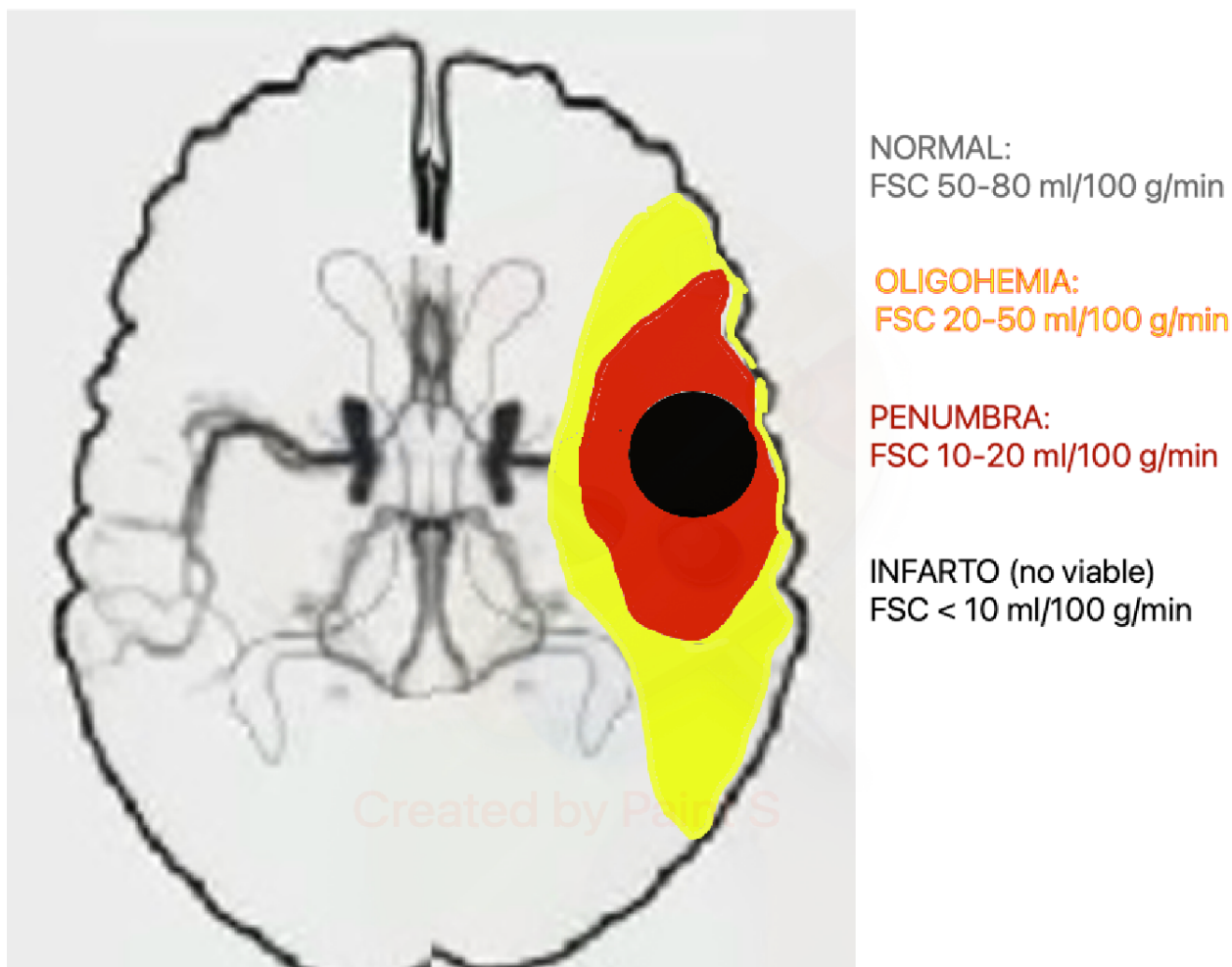


Figura 2: Representación gráfica de los estados vasculares por los que pasa el tejido cerebral según el valor de flujo sanguíneo cerebral (FSC) que recibe. La normalidad por minuto es una cifra de FSC de 50-80 mL por cada 100 gramos de tejido cerebral, la oligohemia es de 20-50 mL, la penumbra es de 10-20 mL y el infarto, el tejido que ya no es viable, le corresponde un flujo menor de 10 mL.

El área de penumbra ^[15] es una zona compleja que no se limita únicamente al fenómeno isquémico primario, pero esa alteración del flujo sanguíneo que ha provocado la isquemia en primer lugar es lo que hay que corregir. A pesar de esto, recuperar el flujo sanguíneo cerebral no asegura siempre la recuperación ni detiene la progresión del infarto.

Es importante separar y diferenciarlos entre las distintas regiones, es decir la penumbra del núcleo isquémico, así como la penumbra que se produce de la oligohemia. El objetivo de las pruebas de imagen más avanzadas es éste, el diferenciar estas cuatro regiones para poder maximizar el beneficio de las diferentes opciones terapéuticas.

Tras el diagnóstico, el objetivo principal del tratamiento y de la intervención en el ictus es conseguir la reperusión de la penumbra, que es la región de tejido cerebral que está en riesgo de unirse al núcleo isquémico, evitando así que el daño neurológico completo sea irreversible,

consiguiendo un resultado neurológico favorable. Por esta razón, es importante establecer en cada caso si existe un área de penumbra, susceptible de tratamiento, cuyas alteraciones aún no son irreversibles dada la progresión natural del ictus isquémico; esto es lo que se debe identificar de forma precisa y rápida mediante los estudios de imagen.

En la valoración del ictus isquémico agudo, la neuroimagen es vital para proporcionar la mejor atención a los pacientes. ^[16] Mediante el uso de las pruebas de imagen actuales, es posible detectar la oclusión que provoca el ictus, estimar el núcleo isquémico, el tejido en penumbra en riesgo que es beneficiario de tratamiento y el estado de la vascularización sanguínea colateral, si es que existe. Todos estos hallazgos colaborarán en optimizar el tratamiento de esta patología en la que el tiempo es uno de los factores con mayor importancia para conseguir el mejor resultado clínico.

En este abanico de pruebas de imagen, la principal herramienta sigue siendo la tomografía computarizada (TC) sin contraste ya que es la técnica de imagen que se considera el *gold-standard* para la detección de hemorragia y además se encuentra disponible las 24 horas en la mayor parte de hospitales. Hay que tener en cuenta la rapidez con la que se puede llevar a cabo un TC, lo que colabora a que sea ésta es la técnica de imagen más frecuentemente utilizada para el diagnóstico del ictus. También, hay que valorar de forma positiva que puede descartar otras patologías que pueden imitar clínicamente a esta patología, como podrían ser tumores, trombosis de los senos venosos o encefalitis, entre otras posibilidades.

Para conseguir un diagnóstico rápido y el consecuente tratamiento veloz, en la mayoría de los hospitales se han creado protocolos denominados código ictus. El “código ictus” es el grupo de actuaciones que recogen los pasos, procedimientos y actos que sirven para reconocer, diagnosticar y poder tratar de forma precoz un ictus isquémico provocado por la oclusión de un vaso de gran calibre (su causa en un 60% de los casos) causado por un embolismo arteria-arteria, a un embolismo cardiaco, lipohialinótico, trombosis “in situ” o aterotrombótico, incluyendo los signos y síntomas.

Este protocolo se ha creado de forma de que los pacientes que sufren este tipo de patología puedan beneficiarse de terapias de reperfusión y cuidados en unidades específicas, con el fin de restaurar el flujo de sangre y que se pueda rescatar el máximo tejido cerebral que sea posible. ^[17]

Esta rapidez, dentro de una ventana de tiempo que permita al paciente beneficiarse de las diferentes posibilidades terapéuticas, conlleva unos mejores resultados funcionales en pacientes que han sido seleccionados gracias a pruebas de imagen y en los que la reperfusión ha sido rápida y completa.

Cuanto menos tiempo de evolución lleve el infarto, menor será el territorio que esté afectado, más efectivo será el tratamiento y en principio, mejor pronóstico tendrá el paciente. Por esto, el estadio hiperagudo del ictus (se considera un tiempo de evolución menor a seis horas en el territorio anterior y a ocho horas en el territorio posterior) ha ganado importancia y por esa razón, el diagnóstico temprano y los hallazgos en las pruebas de imagen son clave.

En numerosas ocasiones, los hallazgos del ictus en estadios tan tempranos como el hiperagudo son sutiles según cual sea la técnica de imagen utilizadas, pero lo que primero se podría observar es la presencia de edema citotóxico en las regiones infartadas. Y si la causa de la sintomatología es una oclusión de un vaso arterial, se podría ver el trombo en su luz. ^[18]

Los signos radiológicos que permiten reconocerlo de forma precoz incluyen la pérdida de definición del lóbulo de la ínsula, la pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca, así como la pérdida de definición de los surcos. En la TC, la existencia de una arteria cerebral media (ACM) hiperdensa (**Figura 3**) es un signo de oclusión por trombo, normalmente en un segmento proximal de la ACM. Suele corresponder a un signo indirecto de infarto agudo, pero resulta poco específico.



Figura 3: Hiperdensidad de la arteria cerebral media izquierda, signo indirecto de infarto agudo (flecha roja). Créditos al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).



Los signos tempranos en la TC pueden no aparecer hasta pasadas ocho horas, cuando algunos de los tratamientos ya no resultarán eficaces. Por esta razón, el uso de la resonancia

magnética (RM) y la posibilidad de detectar el edema citotóxico que se produce tras minutos de la instauración del ictus ha sido revolucionario para el beneficio clínico del ictus isquémico hiperagudo (**Figura 4**). Las secuencias de difusión detectan la movilidad de las moléculas de agua, que en situaciones de normalidad es libre, pero está restringida en los territorios afectados por la isquemia y el ictus y eso permite detectar la hiperintensidad localizada en la zona afectada.

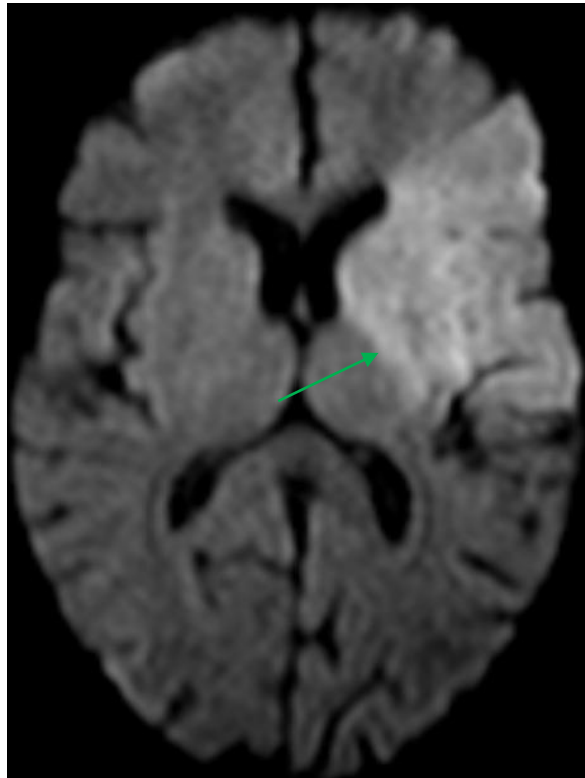


Figura 4: Hiperseñal en secuencias de difusión del territorio irrigado por la arteria cerebral media izquierda, en relación con ictus isquémico (señalado por la flecha verde en la imagen de RM). Créditos al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

Además, en los últimos años ha sucedido una revolución tecnológica que permite un mayor estudio del paciente que está sufriendo un ictus y así conseguir una mejor valoración. De esta manera, al TC sin contraste se ha añadido la angiografía por TC y la TC-perfusión como herramientas para identificar a los candidatos que tendrán mejor pronóstico tras el uso de las diferentes terapias como la trombolisis y la trombectomía mecánica, formando lo que se llama la TC multimodal. ^[16]



La TC-perfusión valora cómo lleva el flujo sanguíneo que alcanza el tejido cerebral y para ello existen diferentes parámetros que hay que estudiar detallados a continuación:

- Tiempo hasta el pico (**TP**): tiempo en el que se consigue la concentración máxima de contraste en la región a valorar.
- Tiempo de tránsito medio (**TTM**): el más sensible en los estadios precoces, es la diferencia de tiempo entre la entrada arterial y la salida venosa.
- Flujo sanguíneo cerebral (**FSC**): volumen de sangre que llega por unidad de tiempo. Su valor normal se encuentra entre 50-60 mL/min/100g.
- Volumen sanguíneo cerebral (**VSC**): volumen de sangre por unidad de masa cerebral.

Cuando se produce un infarto agudo, las áreas de tejido infartado irreversiblemente muestran regiones coincidentes de FSC y VSC disminuidos con TTM aumentado. [19] Si existen zonas de tejido que tengan un FSC disminuido con mantenimiento del VSC, es lo que indica que existe penumbra o tejido potencialmente salvable. También, podrían presentar TTM prolongados que se extienden más allá de las zonas de infarto.

La capacidad de identificar y cuantificar el área de penumbra permite seleccionar a los pacientes que presentan mayores posibilidades de beneficio y mejora clínica. De todas formas, la TC-perfusión no se puede utilizar de forma aislada, sino que debe ser en conjunto con el resto de pruebas realizadas, por las limitaciones que tiene esta técnica, así como las posibilidades de realizar una lectura subjetiva, por lo que en todo momento estas opciones deben minimizarse en la medida de lo posible.

3.5. TRATAMIENTO DEL ICTUS. CÓDIGO ICTUS

Los protocolos aceptados por la mayoría de centros con unidades específicas, [20] el denominado “código ictus”, se utiliza para un diagnóstico rápido de esta patología y disponer de las máximas opciones para el tratamiento del ictus. Como cualquier protocolo, presenta limitaciones clínicas y radiológicas propias de los pacientes a partir de las cuales se considera que existe escasa o nula posibilidad de mejoría y mayor posibilidad de presentar complicaciones, como puede ser la transformación hemorrágica de un ictus isquémico. Por eso antes de elegir cualquier tipo de tratamiento en estos pacientes, hay que tener en cuenta las siguientes contraindicaciones:

1- Puntuación de la exploración neurológica siguiendo la escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) cuantificando a los pacientes con una puntuación que puede ir desde 0 a 42, valorando una serie de parámetros [21], siendo tratables los pacientes con NIHSS comprendidas entre 4 y 25.

2- Tiempo de tratamiento transcurrido desde el inicio del evento; esto es variable según el tratamiento que se quiera utilizar, por ejemplo, se habla de un límite máximo de cuatro horas y media para el tratamiento farmacológico endovenoso.

- 3- Presencia de sangrado en la TC craneal, contraindicación absoluta.
- 4- Presencia de infarto establecido en una cantidad que sea superior al tercio del territorio de la ACM. Ésta es una contraindicación relativa, ya que depende de cuánto tejido tengamos la posibilidad de salvar.

El tiempo es un factor tan importante que es lógico pensar que la intervención precoz, de cualquier tipo, ya sea de forma farmacológica o por medios mecánicos, no sólo recuperará células neuronales y gliales de la penumbra, sino que reducirá de forma significativa el tamaño del tejido infartado. ^[22] De esa forma, al producirse la recanalización se puede restablecer el flujo sanguíneo de la zona afectada en el parénquima cerebral y recuperar el tejido que se encontraba hipoperfundido.

Las técnicas de imagen también resultan útiles en situaciones en las que no se conoce cuánto tiempo de evolución lleva el proceso isquémico en el paciente para valorar de esa forma si es susceptible de llevar a cabo esta intervención.

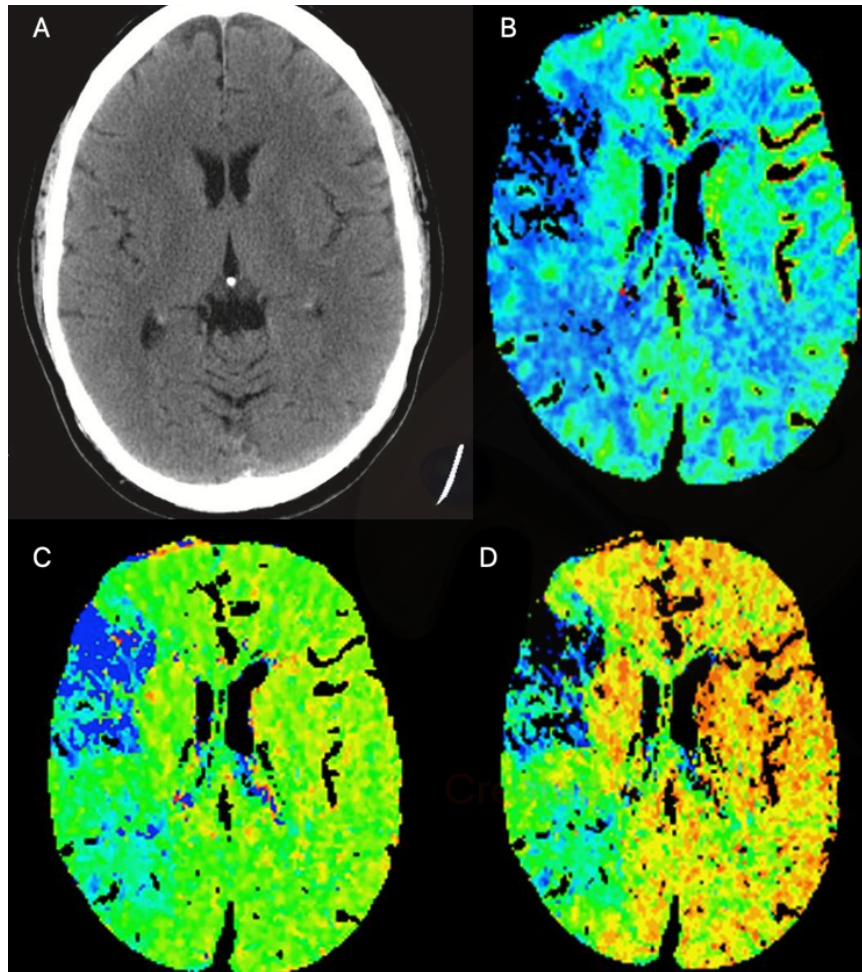


Figura 5: Un hombre de 64 años acudió a urgencias por un déficit focal que le provocaba una paresia del brazo izquierdo. Se le realizó un TC cerebral sin contraste y estudio TC de perfusión. El TC cerebral (A) no mostró signos de infarto agudo ni de hemorragia. En el estudio TC de perfusión (imágenes B, C y D), el mapa de flujo sanguíneo cerebral (B) nos evidencia un área de disminución en el segmento anterior del territorio de la ACM derecha. Existe una prolongación correspondiente en el mapa de TTM (C) y similar en el TP (D). Créditos al Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

Con este objetivo, se llevan a cabo estudios de perfusión cuantificando de esa forma el tejido infartado y la penumbra mediante estudios dirigidos bien utilizando la TC o la RM (**Figura 5**). Se identifica mediante el “*mismatch*” de tejido que haya entre el flujo y volumen sanguíneo cerebral en los estudios de TC de perfusión cerebral, o entre las secuencias de difusión y perfusión en el estudio por RM. Estos métodos funcionales de diagnóstico por imagen, como la TC de perfusión cerebral, han demostrado su utilidad en este contexto, convirtiéndose en herramientas de gran ayuda para la selección de pacientes candidatos a tratamiento trombolítico. Aunque empiezan a estar cuestionadas tanto por ocasionar un retraso a la hora del tratamiento como en su papel de incluir pacientes no aptos para recanalización. [23]

3.6. TRATAMIENTO REVASCULARIZADOR EN EL ICTUS

En aquellos casos en los que el ictus isquémico está producido por la oclusión de un vaso de la circulación cerebral por un trombo, el tratamiento más eficaz es la trombolisis de dicho trombo.

Las opciones de tratamiento trombolítico que se utilizan actualmente son la fibrinólisis endovenosa y la trombectomía mecánica, aunque en el proceso de investigación sobre esta patología se estudiaron otras opciones como por ejemplo el tratamiento intraarterial.

3.6.1 Fibrinólisis intravenosa

La fibrinólisis intra o endovenosa fue utilizada por primera vez en la década de los 1950 [24]. Hasta principios de la década de 1990, se realizaron diferentes tipos de investigación que incluían varias series de casos, ensayos abiertos y algunos ensayos aleatorios. La mayoría de estos estudios presentaban unos criterios de inclusión heterogéneos y tratamientos distintos. Por lo tanto, no había evidencia clara de efectos positivos o negativos de la trombolisis intravenosa, y siempre existía el temor de una transformación hemorrágica.

No fue sino hasta la segunda mitad de la década de 1990 que el nuevo tratamiento ganó un interés más generalizado. [25] Esta terapia es de fácil e inmediata aplicación, existe poca población en los que se pueda utilizar, es poco eficaz en oclusiones de vasos de gran calibre o en localizaciones proximales y además presenta numerosas contraindicaciones (por ejemplo, anticoagulación, cirugía reciente, trombocitopenia, etc.) y una ventana temporal pequeña.

La fibrinólisis intravenosa consiste en la administración por esta vía de un fármaco trombolítico, la alteplasa, semejante a la molécula de tPA (*tissue plasminogen activator*) obtenido por tecnología recombinante (r-tPA), que consigue la desintegración de los trombos alojados en los vasos intracerebrales.

El estudio NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) [26] fue el primer ensayo aleatorizado que demostró el beneficio de la r-tPA frente a placebo administrado en las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas. Entre el 31 y el 50% de los pacientes presentaron recuperación funcional a los 3 meses frente al 20-38% en el grupo placebo. En Europa los estudios ECASS I [27] (*European Cooperative Acute Stroke Study*) y ECASS II [28] demostraron el beneficio de la administración en las primeras 3 horas, con una mayor probabilidad de independencia funcional en el grupo tratado frente al grupo control, a pesar de obtener un mayor grado de hemorragia cerebral sintomática.

Tras estas publicaciones, la FDA (*Food and Drugs Administration*) aprobó en el año 1996 [7] la utilización de la fibrinólisis intravenosa condicionada a la ventana terapéutica de tres horas para el tratamiento del ictus isquémico agudo, aunque mostraba poca efectividad en el tratamiento en oclusiones proximales de grandes vasos.

En 2004, un análisis de varios ensayos PA-ATLANTIS, ECASS y NINDS [29] confirmó la asociación entre el tratamiento rápido con trombolisis intravenosa y un resultado favorable, y sugirió un beneficio potencial hasta cuatro horas y media después del inicio de los síntomas, aunque no tan efectivo como el tratamiento temprano, hasta tres horas.

En 2008, ECASS III (un ensayo doble ciego de grupos paralelos que inscribió a pacientes de múltiples centros en toda Europa) [30] mostró que la alteplasa intravenosa administrada entre 3 y 4.5 horas después del inicio de los síntomas mejoró significativamente los resultados clínicos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, pero la utilización de alteplasa se asoció con una mayor frecuencia con hemorragia intracraneal sintomática, constituyendo esta transformación hemorrágica una de las muchas limitaciones de la fibrinólisis intravenosa.

En 2010, *Lee et al* realizaron un análisis combinado actualizado de los ensayos ECASS, ATLANTIS, NINDS y EPITHET (*Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*) [31] en el que concluyeron que los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico seleccionados utilizando tanto síntomas clínicos como hallazgos en la TC se benefician de la alteplasa intravenosa cuando se tratan dentro de las primeras cuatro horas y media. Para un beneficio máximo deben hacerse todos los esfuerzos posibles para acortar el retraso en el inicio del tratamiento; más allá de este tiempo se considera que el riesgo podría ser mayor que el beneficio.

En 2012, *Wardlaw et al* [32] realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de doce ensayos aleatorios, respaldando la evidencia de que algunos pacientes podrían beneficiarse hasta seis horas después del inicio de los síntomas, pero mostrando que el beneficio fue mayor en los pacientes tratados dentro de las tres horas.

Este tratamiento reducía la discapacidad que se producía por esta patología, representando un incremento del 9% de éxito frente al uso de placebo, pero era sólo apropiado para una minoría de pacientes por las restricciones que se imponían para tratarlos; sólo con una ventana de cuatro horas y media. Además, los retrasos en el tratamiento de perfusión, la inadecuada recanalización, o la transformación hemorrágica estaban entre muchas de las limitaciones de la fibrinólisis.

La aprobación del r-tPA para el tratamiento de esta patología fue un punto de inflexión para el tratamiento del ictus, a pesar de que, más del 50% que lo recibían fallecían o presentaban secuelas graves [33]. Esta falta de eficacia del que entonces era el único tratamiento aprobado para el tratamiento del ictus y las numerosas limitaciones que obstaculizaban su uso se comenzó la investigación para conseguir acabar con trombos mayores usando estrategias intraarteriales, usando mecanismos líticos primero y después medios mecánicos.

3.6.2. Trombolisis intraarterial (TIA)

Consiste en la administración de agentes fibrinolíticos o trombolíticos, a través de un micro-catéter en el trombo o émbolo que produce la obstrucción vascular.

Los estudios PROACT (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial*), tanto el I como el II, ^[34, 35] propulsaron la trombólisis intraarterial, que fue un paso adelante, consiguiendo que se comenzara a desarrollar tecnología con el fin de mejorar la técnica y las tasas de recanalización, disminuir el riesgo hemorrágico limitando el uso de agentes trombolíticos, reducir el riesgo de hemorragia y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Por ejemplo, el estudio PROACT I ^[34] afirmaba tener tasas de recanalización mayores, sin que se tuviese en cuenta que todos los pacientes incluidos en el estudio recibían heparina y sin que los resultados clínicos fuesen medidos. Mientras, el estudio PROACT II ^[35] aleatorizó 180 pacientes que no presentaban signos de hemorragia en el estudio TC craneal inicial y con una oclusión probada de la arteria cerebral media, tratándolos o bien con pro-urokinasa intraarterial y heparina o sólo heparina. Se demostró una mejoría en los resultados clínicos entre los dos brazos del estudio del 15%. Como a los grupos de control no se les administró TIV, no se sabe realmente si la TIV en este diseño habría tenido mejores resultados que la TIA, como se cuestionó en un metaanálisis de WJ Powers ^[36]. Uno de los problemas con respecto a la TIA es el largo tiempo del procedimiento; la infusión de agentes fibrinolíticos llevó dos horas en todos estos estudios.

La urokinasa nunca fue aprobada por la FDA con una indicación para el ictus isquémico agudo; sin embargo, hay que tener en cuenta que estos estudios impulsaron el desarrollo de la trombectomía mecánica.

La trombólisis o trombectomía mecánica inauguró una nueva fase del manejo agudo de los pacientes con ictus isquémico agudo causado por una oclusión de una arteria de gran calibre.

3.6.3. Trombectomía o trombólisis mecánica

La idea de extirpar el trombo mecánicamente fue surgiendo gradualmente y a pequeña escala. El Dr. Gunnar Wikholm fue uno de los primeros en desarrollar una técnica para realizar una embolectomía mecánica en vasos cerebrales, en casos en los que se había producido una complicación tromboembólica durante un procedimiento endovascular de otra causa, publicado en 1998 ^[37] y posteriormente lo aplicó en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo primario ^[38]. Introdujo un sistema de lazo (Amplatz GooseNeck) a través del microcatéter para atrapar el émbolo. Los resultados fueron buenos y en Gotemburgo esta técnica se utilizó con éxito.

Otro intento inicial se hizo mediante el uso de una cesta conocida como Neuronet, presentada por primera vez por Mayer en 2002 ^[39], pero también hubo otras variantes como InTime y el EnSnare ^[40], sin mucho recorrido.

Posteriormente se diseñó el primer sistema específico para la recuperación de trombos en la vasculatura cerebral denominado Merci® (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) ^[41, 42]. El Merci Retriever® era un dispositivo espiroideo, en forma de sacacorchos, que producía la fragmentación y facilitaba la extracción del trombo, desarrollado tras la publicación de los resultados de ambos estudios PROACT ^[34, 35] en 1999. Se creía que podía ser un método seguro para la extracción del trombo y así se conseguía la recanalización de los vasos intracraneales.

El dispositivo Merci Retriever® fue el primero de la primera generación usado en las trombectomías mecánicas. La FDA aprobó su uso en agosto del año 2004 en pacientes con ictus isquémico no candidatos a trombólisis sistémica o como terapia de rescate. Este estudio demostró una tasa de recanalización del 46% usando sólo el dispositivo Merci® ^[42] y de un 60.8% cuando se combinaba con r-tPA intraarterial; se prosiguió con el ensayo multi-MERCI ^[43] que utilizaba una generación posterior de dispositivo Merci®, propulsando una era de ensayos clínicos sobre el intervencionismo endovenoso en el ictus isquémico agudo.

En estos estudios, se conseguían resultados superiores en tasas de recanalización y en pronóstico clínico, pero todavía con tasas de mortalidad elevadas (44% y 34% respectivamente en los estudios MERCI y multi-MERCI). En estos dos estudios, a pesar de sus limitaciones, se definió la idea de que los pacientes con recanalizaciones exitosas era más probable que presentasen un buen resultado clínico, por lo que se estableció que había que conseguir recanalizaciones rápidas y completas ^[44].

La segunda generación de dispositivos diseñados para el tratamiento endovascular mediante trombectomía mecánica se basó en el sistema Penumbra® (**Figura 6**). Se trata de un dispositivo que se coloca proximalmente al trombo con la capacidad de aspirarlo.

El sistema Penumbra® fue estudiado en diferentes estudios, como por ejemplo el Penumbra Pivotal Stroke Trial ^[45] para ver si este dispositivo era equivalente al Merci®. Se consiguieron tasas de recanalización altas comparadas con las atribuidas al dispositivo Merci®, aunque persistían los pobres resultados clínicos con alta incidencia de complicaciones y de mortalidad.

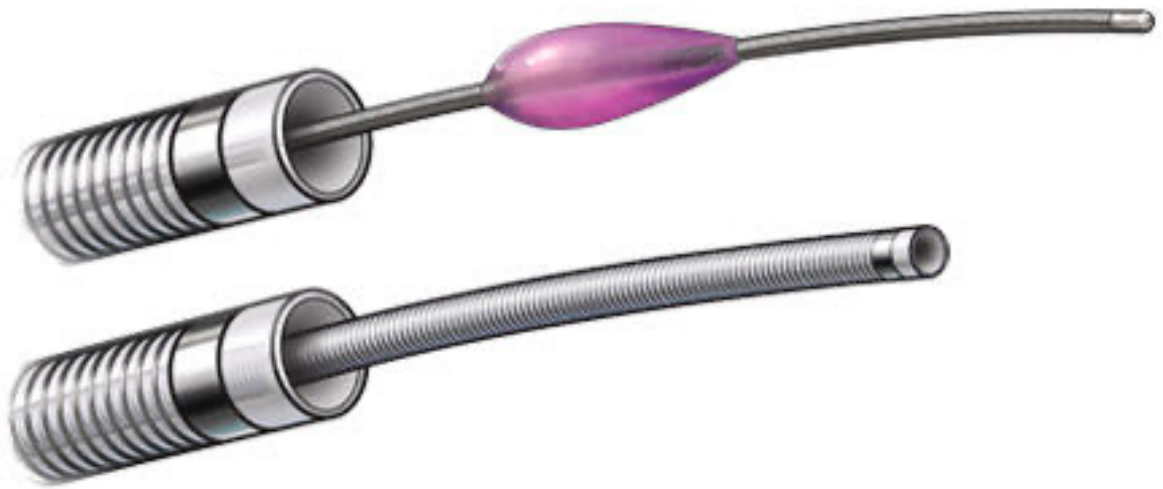


Figura 6: Representación con su autorización del sistema Penumbra® usado para la trombectomía mecánica. Autorización para el uso de esta figura por parte de la empresa Penumbra incluida en el Anexo I.

Continuando con la evolución de los mecanismos para la trombectomía mecánica, se desarrolló un tipo diferente de dispositivo de trombectomía en forma de un stent intracraneal altamente flexible y totalmente recuperable [46]. Cuando se desarrolló, su propósito era el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales. La diferencia con la mayoría de los otros stents intracraneales fue su capacidad de ser recuperado y reposicionado después de su completa apertura.

En 2008 y 2009, hubo reportes anecdóticos del uso del stent para trombectomía, con buenos resultados [47, 48]. Los primeros resultados para el uso del stent Solitaire®, como se denominó a este dispositivo, para su utilización en la trombectomía se describieron en 2010 [48, 49]. Más tarde, hubo varias series de casos y estudios en las que lo llevaron cabo, todo realizado con resultados prometedores.

La evolución de los mecanismos para la trombectomía mecánica continuó gracias a estos resultados y se continuó con el desarrollo de diferente tecnología para este tratamiento al aparecer los dispositivos recuperadores del trombo o mejor conocidos como dispositivos stent-retrievers, como por ejemplo el Solitaire® y más adelante el desarrollo del Trevo®. Estos dos mecanismos son prótesis endovasculares que atraviesan el trombo, atrapándolo y extrayéndolo.

En 2012, *Davalos et al* [50] publicaron un estudio retrospectivo de 141 pacientes consecutivos en seis centros europeos experimentados, que presentaban un accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con Solitaire® como primera línea para restablecer el flujo sanguíneo. Con este dispositivo, se logró la revascularización en un 85% y una puntuación mRS 0-2 en 55%, con menor mortalidad (20%) y menor porcentaje de hemorragia sintomática (4%) que en el estudio MERCI donde era de 7.8%. [42]

Ese mismo año, el año 2012, también se publicaron los resultados de dos ensayos aleatorios que comparaban el dispositivo Merci Retriever con dos stent retrievers diferentes, Solitaire® y Trevo® [51, 52]. *Saver et al* realizó el ensayo SWIFT (*Solitaire With the Intention For Thrombectomy*) [51] con el objetivo primario de puntuación en la escala Trombectomía en Infarto de Miocardio (TIMI) de 2 o 3 en todos los vasos tratables sin hemorragia intracraneal sintomática, lográndose esta puntuación con mayor frecuencia en el grupo que utilizó el mecanismo Solitaire® que en el grupo que utilizaron un dispositivo Merci® (61% frente a 24%). El resultado neurológico a tres meses también fue mejor con Solitaire que con Merci (58% frente a 33%) y la mortalidad a 90 días fue menor (17% frente a 38%).

Nogueira et al [52] en el estudio TREVO II encontraron que el objetivo principal de eficacia, que era una puntuación en la escala Trombolisis en el Infarto Cerebral (TICI) de 2 o 3 se cumplió en el 86% de los pacientes en el grupo Trevo® y en el 60% de los pacientes en el grupo Merci®. La incidencia de las diferentes complicaciones relacionadas con el procedimiento (objetivo primario de seguridad) no difirió significativamente entre el grupo de pacientes de Trevo® (15%) versus (23%) en el grupo que usó el dispositivo Merci®.

En marzo de 2013, se publicaron tres estudios clínicos aleatorizados, donde se compararon los resultados entre pacientes que recibían tratamiento médico y los pacientes que recibieron tratamiento endovascular (fibrinólisis arterial y/o dispositivos extractores) [53, 54]. Ninguno de ellos pudo demostrar la superioridad del tratamiento endovascular en comparación con el tratamiento estándar.

El impacto de estos tres ensayos publicados fue sustancialmente negativo. En los Estados Unidos, las compañías de seguros estaban considerando retirar el uso de los dispositivos de trombectomía para todos los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. [55]

A pesar de estos resultados decepcionantes, a principios de 2015, se publicaron cinco estudios aleatorizados con resultados positivos y que consiguieron la evidencia suficiente para modificar la práctica clínica. El primero que se divulgó fue el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico del tratamiento endovascular para el accidente cerebrovascular isquémico agudo en los Países Bajos (MR CLEAN) [56], publicado en enero de 2015, con resultados preliminares presentados en octubre de 2014. [57]

En este estudio, los pacientes elegidos tenían una oclusión proximal confirmada en la circulación anterior y podían ser tratados mediante técnicas intraarteriales dentro de las seis horas posteriores al inicio de los síntomas. El estudio incluyó a 500 pacientes y demostró convincentemente superioridad para la trombectomía mecánica por stent retriever junto con el tratamiento estándar (89% TVI) en comparación con el tratamiento estándar (90% TVI sólo). El objetivo primario analizado fue un de mRS 0-2 en 90 días, fueron 32.6% vs. 19.1%, a favor del tratamiento endovascular. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad o en la aparición de síntomas hemorragia intracerebral entre los dos grupos.

Por lo tanto, es el primer estudio que demuestra que el tratamiento intraarterial en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo causado por una oclusión intracraneal proximal de la circulación anterior fue eficaz y seguro cuando se administró dentro de las seis horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular. Este estudio se establece, por lo tanto, como pionero en demostrar los beneficios de la trombectomía mecánica en comparación con la tendencia a aplicar el tratamiento médico con alteplasa sólo [56].

Después de la publicación de los resultados de MR CLEAN [56], se detuvieron todos los ensayos aleatorios que en el momento estaban en proceso de realización por la publicación de estos análisis intermedios y la conclusión de que la trombectomía mecánica era significativamente superior al tratamiento médico habitual en beneficio clínico.

Se prosiguió con la investigación en este tema y, por ejemplo, en el estudio ESCAPE [58], el porcentaje de pacientes independientes a 90 días fue del 53% en el grupo de trombectomía y del 29% en el de control. Este estudio ofrecía una terapia endovascular rápida y definitiva, los datos determinaron que, en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con una oclusión arterial cerebral proximal y tejido recuperable en la imagen de perfusión por TC, la trombectomía temprana con el recuperador de stent Solitaire®, en comparación con la alteplasa sola, mejoró la reperfusión, la recuperación neurológica temprana y el resultado funcional.

La magnitud del beneficio clínico de la trombectomía endovascular en este estudio fue mayor que en ensayos previos, a pesar de la gravedad clínica y que las características demográficas eran similares. Las diferencias clave entre este estudio y los ensayos anteriores incluyen el uso de imágenes de perfusión por TC para seleccionar pacientes con el mayor potencial de beneficiarse de la terapia endovascular, un tiempo más corto hasta el inicio del tratamiento y mejores tasas de revascularización angiográfica.

Continuó la investigación y en el estudio SWIFT PRIME [59] la correlación fue del 69% en el grupo de intervención y 35% en el de control. Similares resultados se obtuvieron en los estudios EXTEND-IA [60] y en el REVASCAT [61], próximos en el tiempo, proponiendo que la trombectomía mecánica proporcionaba un beneficio en resultados clínicos a los pacientes con un ictus isquémico causado por una oclusión de gran vaso. También se realizaron otros estudios explorando las posibilidades que tenía el tratamiento endovascular, de menor entidad que los ensayos clínicos mencionados, pero igualmente relevantes para el posicionamiento de la trombectomía o trombectomía mecánica como alternativa a la trombectomía intravenosa [62 - 68].

Estos ensayos clínicos demostraron no sólo la eficacia, sino la superioridad del tratamiento endovascular sobre el tratamiento médico en los ictus isquémicos causados por la oclusión de un gran vaso. Además, tenían tasas de complicaciones y morbimortalidad parecidas a las de un tratamiento que era menos eficaz, la trombectomía intravenosa.

La trombectomía con el recuperador de stent más tPA intravenoso redujo la discapacidad a los 90 días en todo el rango de puntuaciones en la escala de Rankin modificada. La tasa de independencia funcional fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo control sin existir diferencias significativas entre los grupos en la mortalidad a los 90 días. Por lo tanto, las

investigaciones corroboran que en pacientes que recibieron r-tPA por vía intravenosa para el accidente cerebrovascular isquémico agudo debido a oclusiones en la circulación intracraneal anterior proximal, la trombectomía con un recuperador de stent o stent retriever dentro de las seis horas posteriores al inicio mejoró los resultados funcionales a los 90 días. [59]

Dada la aparición de esta nueva demostración y estos datos objetivos, se demostró que era necesaria una modificación de la evidencia científica y se comenzó una tendencia hacia un cambio en la manera de actuar en el ambiente hospitalario, que fue drástico. Dicha variación culminó con su aparición de las Guías de Actuación Clínica [69] del Instituto Nacional por la Excelencia en la Salud (*National Institute for Health and Care Excellence*) de Inglaterra, cuya versión final fue publicada en mayo de 2019. Las utilizan los profesionales sanitarios para mejorar la calidad del cuidado y de los servicios ofrecidos a los pacientes; son recomendaciones en el sistema sanitario basadas en la evidencia para el Reino Unido, pero sirven de patrón en muchos países de Europa.

En esta guía específica para el tratamiento endovascular del ictus, se incluye la evidencia disponible sobre la trombectomía en el tratamiento del ictus isquémico, que incluye numerosos ensayos clínicos que fueron diseñados y llevados a cabo en diferentes países del mundo. La valoración de esta evidencia estudiada de forma global, demuestra que el uso de la trombectomía mecánica obtiene mejores resultados que el tratamiento médico que se utilizaba previamente, tanto en el ámbito clínico como en los análisis de costo-efectividad en los hospitales donde se lleva a cabo. [69]

3.7 PRONÓSTICO

Gracias al descubrimiento y la investigación clínica que se ha llevado a cabo en las últimas décadas, se han realizado numerosos estudios y ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia de estos sistemas. Gracias al tratamiento endovascular, los pacientes que padecen esta patología y que se someten a este tratamiento han conseguido que su pronóstico mejore mediante el uso del abordaje endovascular.

En este momento, la investigación se enfoca en un intento de maximizar el uso de esta técnica endovascular y para ello mejorar la elección de los pacientes que entran en la sala de Neurorradiología a los que se les pueda proporcionar un mayor beneficio. Las primeras valoraciones no incluían técnicas de imagen como uno de los criterios de inclusión, algo que fue incluido inicialmente en el estudio MR CLEAN en el año 2014 [56]. Este criterio de inclusión se ha considerado uno de los más importantes, convirtiendo las pruebas de imagen en un pilar fundamental en la valoración de los pacientes con ictus isquémico agudo.

Parte de nuestro estudio consiste en valorar cómo estos diferentes determinantes influyen en los resultados, tanto angiográficos como clínicos, en lo concerniente a los diferentes estudios incluidos en nuestro metaanálisis.

4. HIPÓTESIS

Realizar un metaanálisis con el objetivo de demostrar una mayor eficacia de la terapia endovascular en los resultados clínicos y angiográficos de los pacientes con ictus isquémico agudo, en comparación con el mejor tratamiento médico disponible.

5. OBJETIVOS

1. Valorar la eficacia y seguridad del tratamiento endovascular en las oclusiones de grandes vasos intracraneales.
2. Determinar las indicaciones y contraindicaciones para la terapia endovascular.
3. Evaluar la incidencia y severidad de los eventos adversos.
4. Valorar la incidencia de complicaciones hemorrágicas.
5. Analizar los resultados angiográficos y clínicos obtenidos después del tratamiento endovascular.
6. Identificar predictores de los resultados clínicos y angiográficos.
7. Determinar si los resultados mejoran a lo largo del tiempo de acuerdo a la experiencia.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar respuesta a nuestros objetivos, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de la literatura médica según las preguntas PRISMA ^[70], usando:

- Bases de datos electrónicas enfocadas en las Ciencias de la Salud como IBECS, MEDLINE, PUBMED, OVID y EMBASE.
- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas (por ejemplo, la biblioteca Cochrane).
- Bases de datos de proyectos de investigación en marcha, como los proyectos de investigación del LINC, Laboratorio de Investigación en Neurociencias del IDIS, el Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela.

6.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda incluyó combinaciones relevantes, palabras clave y términos MeSH entre otros, relacionados con el *ictus isquémico*, así como los propios del tratamiento endovascular, como por ejemplo *la trombectomía mecánica, alteplasa, endovascular, ictus, accidente cerebrovascular*, pero también tanto de la técnica como en los dispositivos que se utilizan (*stent retriever*).

Todo lo encontrado se complementó con la información obtenida en el metabuscador “Google Académico” y aquellas páginas web de revistas y sociedades científicas de prestigio, así como de agencias de evaluación nacionales e internacionales. Se descartaron según el diagrama de flujo (**Figura 7**) aquellos estudios repetidos, los que ya eran un metaanálisis o una revisión sistemática de partida o aquellos en los que los datos fueran insuficientes o que las características de los pacientes difirieran demasiado de los objetivos de esta investigación.

Se realizó una revisión sistemática, que es un proceso complejo que implica numerosos pasos, juicios y decisiones intentando que las conclusiones finales sean globales y no estén influidas por los resultados de los estudios incluidos en la revisión que se realice, sino de la población de forma conjunta. Para ello, como hemos mencionado, del cómputo total de artículos encontrados en esta búsqueda, se eliminaron primero las citas duplicadas y los estudios no aleatorizados. En esta investigación se utilizaron los datos incluidos en ensayos clínicos y estudios prospectivos de un solo brazo, publicados sobre esta temática en revistas internacionales de alto impacto, valorando los diferentes tamaños de sus respectivas muestras poblacionales para conseguir una mayor significancia estadística que permita extraer conclusiones que mejoren el tratamiento de esta patología tan importante en la calidad de vida de la población.

Teniendo en cuenta la búsqueda realizada, finalmente fueron doce los estudios incluidos en la revisión sistemática que hemos realizado elegidos según el diagrama de flujo que consta en la **Figura 7**.

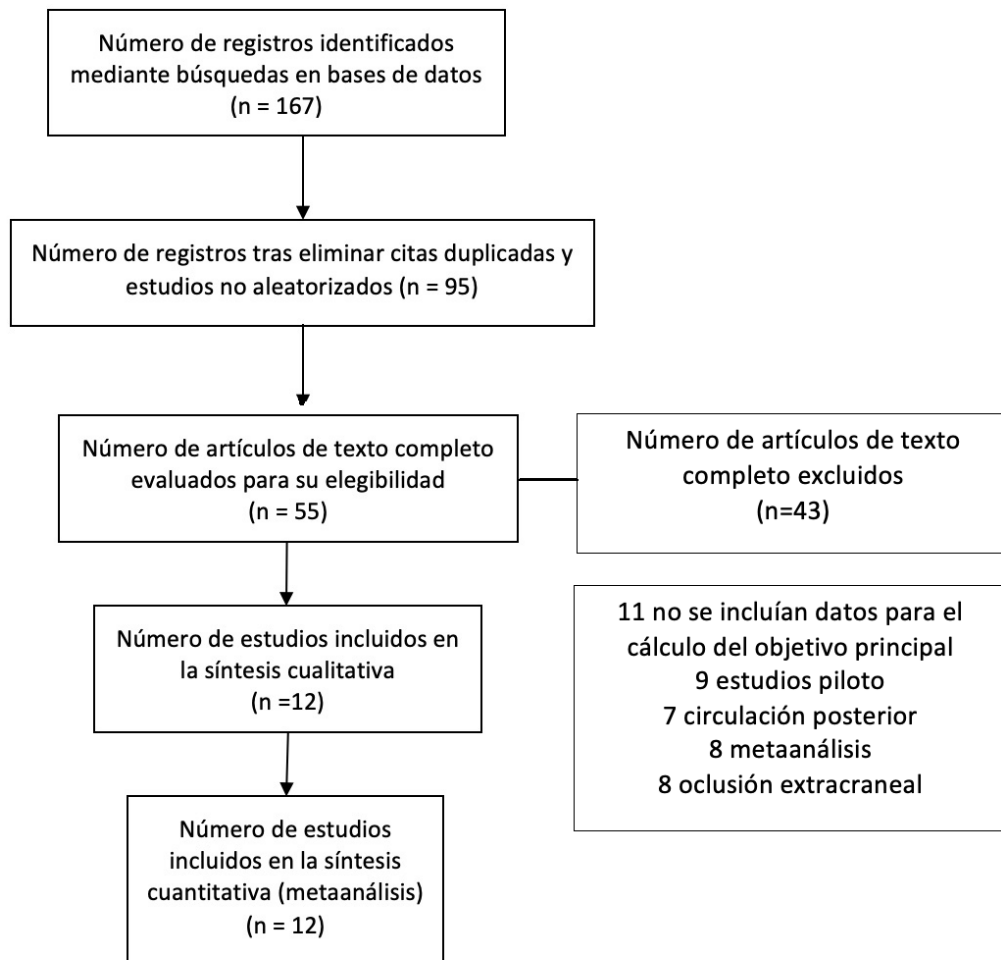


Figura 7: Diagrama de flujo con representación de la revisión sistemática llevada a cabo para la realización de este metaanálisis.

Los estudios que fueron finalmente elegidos y, por tanto, incluidos en este metaanálisis, son MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, THRACE, THERAPY, PISTE, ADAPT FAST, STRATIS, STAR Y NASA.

Estos estudios han sido de los primeros publicados sobre trombectomía mecánica en los que se incluían las técnicas de imagen como uno de los criterios de inclusión de los pacientes en los susodichos estudios y consiguieron producir una revolución en el tratamiento del ictus isquémico agudo a través de la radiología.



Por eso, estos estudios fueron los elegidos para el análisis como punto de partida de la evidencia que ha sido incluida en las Guías de Actuación Clínica ^[69] y que ahora guía el

tratamiento diario de esta patología en los hospitales.

Se trata de ensayos clínicos aleatorizados salvo los tres últimos estudios mencionados (STRATIS, STAR y NASA) que son estudios que sólo presentan un único brazo con un grupo de intervención por lo que su poder estadístico es menor.

Hemos decidido que fueran incluidos igualmente en esta revisión por ser algo más contemporáneos al resto y, además, incluyen datos de variables que podían ser utilizadas. De esta forma, pudimos conseguir incrementar la muestra e intentar darle una mayor significación estadística a nuestra revisión.

De forma adicional a los estudios seleccionados mencionados para valorar el tratamiento endovascular, la investigación reciente sobre este tema ha llevado que existan estudios que valoran el éxito del tratamiento según el tiempo permitido de clínica neurológica previo a llevarse a cabo cuando sobrepasa más allá de las seis horas. Se ha llegado incluso a las veinticuatro horas, con una selección previa adecuada de los pacientes.

Para intentar que se viese reflejado en nuestro estudio, se incluyó en el análisis estadístico posterior, no en el metaanálisis en sí, al estudio DAWN titulado *Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct* ^[71] publicado en el año 2018. En este estudio, las pruebas de imagen formaban parte vital de los criterios de inclusión y con una valoración más precisa ya que la selección de pacientes incluía técnicas avanzadas de la imagen por RM como la secuencia de difusión y el TC perfusión. Estas dos pruebas de imagen fueron las utilizadas para seleccionar de forma adecuada a los pacientes.

Esta selección, concisa y precisa, posibilitada por las técnicas de imagen, permitió obtener un beneficio a un número mayor de pacientes a la vez que modificaba el periodo de tiempo de clínica que se permitía la realización de trombectomía mecánica.

6.2 RECOGIDA DE VARIABLES

La recogida de estas variables se ha basado sobre el diseño de cada uno de los estudios, las características de la muestra, así como el número de eventos en cada brazo de los estudios. Los datos fueron incluidos en una base de datos por dos investigadores independientes (M.A.M y S.P.D). Estos investigadores evaluaron la calidad de los estudios y recogieron los datos. Las discrepancias se resolvieron gracias al consenso de los investigadores. En los estudios que se publicaron más de una vez, se incluyeron los datos obtenidos de aquella cita que presentó mayor información.



Además de analizar los resultados de los ensayos previamente mencionados según las diferentes variables, se ha realizado en cada una de ellas el estudio del riesgo de sesgo de los

estudios incluidos, evaluando las conclusiones obtenidas sobre los efectos.

La base en la que se volcaron los datos obtenidos de los estudios seleccionados se construyó con los campos de estudio, autores, año de publicación, país de origen, si era un estudio realizado en un ámbito uni o multicéntrico, los detalles de número de pacientes incluidos, las características de los pacientes elegidos (edad, sexo o porcentaje de diabéticos e hipertensión) o el uso de tratamiento fibrinolítico intravenoso, alteplasa.

Se recogieron los datos de estas variables para realizar un análisis específico teniendo en cuenta estas variables, para de esta forma valorar si su efecto se puede cuantificar en el beneficio clínico que pueden obtener los pacientes tratados con trombectomía mecánica. Por ejemplo, se incluyó el tiempo de clínica neurológica que permitía cada estudio a la hora de realizar el tratamiento endovascular.

También se valora la severidad clínica del ictus, mediante la puntuación del NIHSS [22] así como la radiológica siguiendo la escala *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) [72], métricas de las variables en la valoración en el tratamiento endovascular. Ésta última no se pudo analizar, dado que no aparece reflejada en los datos publicados de todos los estudios incluidos, por lo que se descartó. Además, se incluyeron los diferentes resultados primarios, secundarios y terciarios de los estudios seleccionados, incluidos las puntuaciones de la escala Rankin modificada (mRS), tasas de revascularización, mortalidad y hemorragia sintomática.

Entre estos factores pronósticos, que podían ser estudiados en nuestra revisión sistemática, se eligió la puntuación mRS [73] a los 90 días como objetivo primario. (**Figura 8**). Esta escala constituye una herramienta objetiva y globalmente aceptada para valorar los resultados clínicos en los pacientes que han sufrido un ictus y que ha sido usada en la mayor parte de las publicaciones realizadas sobre este tema, con puntuaciones desde 0 (independencia funcional sin déficits) hasta 6 (muerte), debiéndose utilizar antes y después de haber llevado a cabo el tratamiento endovascular.

Figura 8: Categorías y definición de cada una de las categorías de la escala mRS.

GRADO	DESCRIPCION
0	Ningún síntoma
1	Sin discapacidad significativa a pesar de poder existir alguna sintomatología: realiza sus actividades habituales
2	Discapacidad leve: incapaz de realizar sus actividades rutinarias, pero todavía es independiente
3	Discapacidad moderada: necesita algo de ayuda, pero es capaz de andar por sí solo.
4	Discapacidad moderada-severa: Incapaz de atender las necesidades de su cuerpo e incapaz de caminar sin asistencia.
5	Discapacidad severa: encamado, incontinente y requiriendo atención constante
6	Muerte

Como objetivos secundarios, se consideró la independencia funcional definida como una puntuación mRS entre 0 y 2 y el grado de revascularización a las 24 horas, valorada mediante la escala *modified Thrombolysis in Cerebral Infarction* (mTICI) (**Figura 9**) [74, 75]. Esta escala se desarrolló para poder cuantificar la eficacia técnica del procedimiento endovascular.

Existen diferentes grados que nacieron del consenso entre los expertos y en los diferentes estudios, se considera una revascularización eficaz los grados de 2b (50 a 99 % de reperfusión) o 3 (reperfusión completa).

Figura 9: Escala mTICI. En Entre los diferentes grados, en los últimos años se ha propuesto añadir el grado 2c que todavía está pendiente de aprobación por el consenso previo. [75]

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	No perfusión
1	Reperfusión anterógrada pasada la oclusión inicial pero las ramas distales se rellenan poco o lentamente
2a	Reperfusión anterógrada de menos del 50% del territorio previamente ocluido e isquémico de la arteria diana
2b	Reperfusión anterógrada de más del 50% del territorio previamente ocluido e isquémico de la arteria diana.
2c	Reperfusión casi-completa con presencia de flujo lento o presencia de émbolos distales en los vasos corticales distales
3	Reperfusión completa del territorio previamente ocluido e isquémico de la arteria que estaba ocluida sin que se visualicen oclusiones en las ramas distales.

Por último, como variables de pronóstico, se incluyeron las reportadas en los diferentes estudios que se consideran las complicaciones más frecuentes de este tipo de paciente que son como variables, la mortalidad a 90 días, así como la hemorragia intracraneal sintomática a los 90 días.

Al igual que en la bibliografía consultada, queríamos valorar si el tratamiento mediante trombectomía mecánica se consideraba más agresivo que el tratamiento médico previo y a expensas de mejores resultados clínicos, aunque con mayores riesgos. También quisimos ver si existían mayores complicaciones que ponían en peligro a estos pacientes al llevar a cabo este procedimiento.

De esta forma y como se ha mencionado en el apartado 6.1 “Selección de estudios”, se hizo una valoración de las variables recogidas en los estudios mencionados para dar respuesta a nuestros objetivos. De forma adicional, se añadió como estudio la investigación publicada en

el año 2017 titulada *Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct* (DAWN) [69], que incluye pacientes con un tiempo de clínica entre seis y veinticuatro horas en los que se había identificado en las pruebas de imagen un área de mismatch según los criterios del estudio, usando técnicas de imagen avanzadas de RM.

6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO. SÍNTESIS DE DATOS Y ANÁLISIS

El análisis estadístico que se realizó en este metaanálisis siguió el principio de intención de tratar (Intention-To-Treat) en la recogida de los datos numéricos.

Para valorar los efectos de estas variables en el resultado clínico del tratamiento endovascular del ictus isquémico, se realizó primero un examen estadístico utilizando en cada variable el Odds Ratio (OR) como medida de asociación con su intervalo de confianza de un 95%, gracias al método de varianza inversa. El método de varianza inversa [76] es el método más general para combinar estudios en el que cada estudio interviene en la estimación global de forma ponderada según su peso proporcional.

Para la tasa de error tipo 1, denominado error de tipo alfa o falso positivo, es el error que se comete cuando el investigador rechaza la hipótesis nula siendo esta verdadera en la población. En términos de significancia estadística se tomó un valor α o un valor de p de aquí en adelante igual a 0,05.

A la hora de realizar el análisis, se han utilizado con los resultados de cada uno de los estudios, diferentes modelos para analizar la heterogeneidad de los mismos, se ha utilizado tanto un modelo de efectos fijos como aleatorios.

En el modelo de efectos fijos, los estudios se combinan considerando que no existe heterogeneidad entre ellos, y que, por lo tanto, todos ellos constituyen estimaciones de un efecto real, cuya magnitud se desea conocer. Así pues, la inferencia realizada está condicionada a los estudios que se han efectuado.

En el modelo de efectos aleatorios la inferencia se basa en suponer que los estudios incluidos en el análisis constituyen una muestra aleatoria del universo de estudios posibles. Sus resultados son más conservadores al tener en cuenta una fuente extra de variación, ya que ahora se incluyen dos posibles fuentes de diferencias: la que puede existir dentro de los estudios y la variación entre los estudios que conforman el metaanálisis.

La ventaja del modelo de efectos aleatorios sobre el modelo de efectos fijos es que éste proporciona resultados más seguros, sobre todo cuando existe heterogeneidad entre los estudios individuales, como puede ser entre alguno de los estudios incluidos, pero se han utilizado ambos modelos para obtener resultados más robustos y poder ver su correlación.

En el caso de que los resultados de ambos modelos difieran mucho en su magnitud, se debería tener en cuenta el obtenido mediante las pruebas de efectos aleatorios, aunque la diferencia final esté sujeta a mayor fluctuación poblacional. Este proceder, en el fondo, es como una especie de barrera de defensa ante la obtención de un resultado heterogéneo.

Posteriormente, en las variables cuyos datos lo permitieron, se realizó un análisis por subgrupos, que consiste en combinar los resultados de los estudios que cumplen una determinada condición o característica, de modo que estos sean más homogéneos y entonces poder limitar el posible efecto de la heterogeneidad en los resultados entre los estudios. Las variables que lo permitieron fueron la presencia de un límite de edad para el tratamiento, el tiempo de clínica que se permitía para realizar el tratamiento y el uso de alteplasa intravenosa previa a la trombólisis mecánica.

La evaluación de la heterogeneidad fue valorada mediante el test Q de Cochran y medida gracias al dato I^2 , que puede presentar valores mayores a 25%, 50% y 75%. Este estadístico se trata de un porcentaje que mide la heterogeneidad de los estudios incluidos. Suele considerarse que un valor superior al 35 % implica heterogeneidad. Respectivamente se consideran heterogeneidad baja, moderada y alta. El valor p de heterogeneidad se valora cuando es inferior a 0,1, que indica diferencia entre estudios; es decir, la existencia de heterogeneidad. [77]

Para poder valorar los posibles efectos de dichas variables se ha realizado en diferentes apartados un metaanálisis global, metaanálisis acumulado, un análisis de sensibilidad, así como el análisis de un posible sesgo de publicación que se hubiera producido.

Un metaanálisis global es aquel que parte de recoger las medidas estadísticas de resumen de cada uno de los estudios que combina (medias, proporciones, etc.), que deben estar debidamente plasmadas como variables en una tabla de datos a la que se aplicarán las técnicas de análisis estadístico que las combinarán y resumirán en un resultado final. [77]

El metaanálisis acumulado es un tipo de metaanálisis en el que los estudios se combinan secuencialmente mediante la adición, cada vez, de un estudio nuevo según una variable ordinal designada. Por ejemplo, si la variable ordinal es la frecuencia del efecto en el grupo de referencia, los estudios se ordenarán por ella, y a continuación se realizará un análisis combinado cada vez que aparezca un estudio nuevo. De este modo, se mide la contribución de un nuevo estudio a lo ya existente y, además, adicionalmente se puede utilizar para tratar de explicar la heterogeneidad [78].

El análisis de sensibilidad no está siempre incluido en los artículos y es otra herramienta de control de la heterogeneidad. Consiste en realizar sucesivos metaanálisis excluyendo cada vez uno de los ensayos seleccionados. Si alguno de los resultados desentona fuertemente con el resto se identificaría el ensayo que aporta un mayor grado de heterogeneidad, ensayo que tal vez debería ser excluido del metaanálisis. Es un mecanismo similar en cierto modo al que utiliza el metaanálisis acumulado, descrito previamente, que consiste en calcular el resultado añadiendo cada vez un ensayo de los seleccionados, pero siguiendo un orden que suele ser el año de publicación, así hasta obtener el resultado final cuando se hayan analizado todos los

ensayos seleccionados ^[77].

El análisis de un posible sesgo de publicación se evaluó como se suele hacer con la ayuda de un gráfico en forma de embudo o *funnel plot*. ^[77] Son unas gráficas de dispersión entre alguna medida relacionada con el error estándar (tamaño de la muestra) y los resultados de cada ensayo incluido que aparecen como puntos o círculos alrededor del resultado del metaanálisis. Se cree que en algunos metaanálisis la no inclusión de estudios no concluyentes puede incrementar artificialmente hasta seis veces el tamaño de las diferencias finales ^[79]. En este tipo de gráficos se representa la magnitud del efecto medido frente a una medida de precisión, que suele ser el tamaño muestral.

El gráfico en forma de embudo podría llegar a ser asimétrico por defectos de la calidad de los estudios o porque se esté tratando con intervenciones cuyo efecto varíe según el tamaño de la muestra. Para estos casos, se han ideado métodos más objetivos como la prueba de correlación de rangos de Begg y la prueba de regresión lineal de Egger.

La prueba de Begg estudia la presencia de asociación entre las estimaciones de los efectos y sus varianzas. Si existe correlación entre ellos, probablemente habrá sesgo de publicación. Esta prueba tiene poca potencia estadística, por lo que es poco fiable cuando el número de estudios primarios es pequeño.

La prueba de Egger, que es más específica que la de Begg, consiste en representar gráficamente la recta de regresión entre la precisión de los estudios (variable independiente) y el efecto estandarizado (variable dependiente). Esta regresión hay que ponderarla por el inverso de la varianza, lo que aumenta su complejidad estadística. Cuando no hay sesgo de publicación, la recta de regresión se origina en el origen del eje Y.

Cuánto más se aleje del cero, mayor evidencia hay de que existe un sesgo de publicación entre los estudios analizados. ^[76]

6.4 LIMITACIONES A PRIORI

Realizar una revisión sistemática no es un proceso fácil pero no difiere fundamentalmente del proceso de elaboración de cualquier otro tipo de investigación científica. ^[80] El metaanálisis presenta una serie de sesgos inherentes a su realización ^[81], y que a priori hay que intentar minimizar o incluso evitar en la realización de este tipo de investigaciones. Lo primero es intentar que los estudios que se eligen estén bien seleccionados y sean adecuados.

Hay que tener en cuenta la falta de homogeneidad que presentan los resultados publicados de cada uno de estos estudios, por ejemplo, el uso de media o mediana a la hora de valorar la edad de los pacientes, algo que varía según cada estudio, por ejemplo, usando la mediana en

estudios como MR CLEAN ^[56] o STAR ^[67] y la media en otros como REVASCAT ^[61] o THRACE. ^[62]

Uno de los más importantes que puede ocurrir es el sesgo de publicación, que también es el más frecuente dado que múltiples trabajos científicos que presentan resultados poco favorables o incluso negativos con respecto a lo que han intentado probar no se publican o no tienen tanta repercusión comparados con los favorables ^[82]. También hay que tener en cuenta de que esto se traslada a la hora de hacer una búsqueda bibliográfica, así como también la publicación duplicada de estudios o investigaciones no realizada en un idioma que no sea el vehicular de la línea de investigación, en este caso, el inglés como en la mayoría de la investigación.

Aparte de este sesgo, existen otros que influyen en la validez de los metaanálisis, como puede ser el sesgo de selección al no saber qué estudios son los más objetivos posibles ^[83] o que los estudios originales no tengan la mayor calidad, la variabilidad entre estos o errores en la fase de análisis.

Por último, otro de los factores que puede provocar errores, sesgos y afectar a los resultados del metaanálisis es las diferencias que existan entre los estudios incluidos ^[84]. Esta heterogeneidad implica que muchos no se realizan en las mismas condiciones y por tanto los pacientes incluidos pueden también diferir en sus características como las condiciones económicas del hospital en los que se haya realizado su atención. Por estas posibilidades de diferencias, los valores de significación, que nos informan de la asociación, o los estadísticos de contraste, que tienen en cuenta el sentido del efecto, no deberían considerarse como medidas de entrada al metaanálisis.

7. RESULTADOS

Los estudios que fueron seleccionados e incluidos en nuestra revisión sistemática son: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, THRACE, THERAPY, PISTE, ADAPT FAST, STRATIS, STAR Y NASA.

La inclusión de estos estudios nos proporciona una muestra de 3510 pacientes, con una edad media de 68.3 años (desviación estándar de 13.5) y 1740 mujeres (49.6%). Un total de 2564 pacientes fueron tratados con tratamiento endovascular (trombectomía mecánica) y 946 fueron tratados sin tratamiento endovascular, sino que fueron tratados usando el tratamiento médico óptimo.

En la **Tabla 1** se incluyen los estudios y las características de los pacientes que formaban parte. De los doce estudios elegidos, la mayoría de estos, nueve estudios (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, THRACE, THERAPY y PISTE) son ensayos aleatorizados controlados, uno (ADAPT FAST) es un estudio prospectivo multicéntrico de un solo brazo y después los tres restantes (STRATIS, STAR y NASA) son registros prospectivos observacionales multicéntricos.

Añadido a estos estudios, en la **Tabla 1** también aparece el estudio DAWN, que es un ensayo clínico aleatorizado con los datos correspondientes a esta tabla que sólo fue utilizado en alguno de los análisis estadísticos.

Existe una diferencia en el peso de la evidencia de cada uno de estos estudios, dado que la calidad metodológica de cada estudio es diferente, siendo los más potentes en evidencia los estudios clínicos aleatorizados. Se ha decidido incluir el otro tipo de estudios ya que existe una distribución parecida en las características demográficas de los pacientes y de esta forma, este metaanálisis podrá extraer mayor información al aumentar el tamaño de la muestra de los pacientes.

ESTUDIO	DISEÑO	AÑO PUBLICACIÓN	VENTANA DE TIEMPO PERMITIDA (horas)	GRUPO INTERVENCIÓN NÚMERO DE PACIENTES	GRUPO CONTROL NÚMERO DE PACIENTES	LÍMITE DE EDAD SUPERIOR SÍ/NO (años)	USO DE ALTEPLASA salvo contraindicación	VARIABLES PRIMARIAS	
								mRS 0-2 a los 90 días (%)	mTICI 2b-3 (%)
MR CLEAN	ECA	2014	6	233	267	NO	NO	32,6	58,7
ESCAPE	ECA	2015	12	165	150	NO	NO	53	72,4
EXTEND-IA	ECA	2015	4,5	35	35	NO	SÍ	71	86,2
REVASCAT	ECA	2015	8	103	103	SÍ (80)	NO	43,7	65,7
SWIFT PRIME	ECA	2015	6	98	98	NO	SÍ	60	88,0
THRACE	ECA	2016	5	204	208	SÍ (80)	SÍ	53	68,8
THERAPY	ECA	2016	4,5	55	53	SÍ (85)	SÍ	38	73,3
PISTE	ECA	2016	4,5	33	32	NO	SÍ	51	86,7
ADAPT FAST	Estudio prospectivo multicéntrico de un brazo	2014	-	98	-	NO	NO	40	78
STRATIS	Registro prospectivo	2017	8	984	-	NO	NO	57	87,9
STAR	Registro prospectivo	2013	4,5	202	-	NO	NO	57,9	84,2
NASA	Registro prospectivo	2013	8	354	-	SÍ (85)	SÍ	51,6	72,3
DAWN	ECA	2018	6-24	107	99	NO	NO	49	84,1

Tabla 1: Resumen y características de los diferentes estudios incluidos en el metaanálisis. ECA: ensayo controlado aleatorizado.

Cada uno de estos estudios tiene sus particularidades y por ejemplo, entre ellos lo que difiere son los criterios de inclusión de los pacientes en estos estudios. A pesar de que todos ellos fueron publicados en un intervalo escaso de cuatro años, entre 2013 y 2017, los elementos a valorar para que formasen parte de la investigación son diferentes.

El primer ensayo clínico controlado y aleatorizado en ser publicado fue el realizado por los investigadores del grupo MR CLEAN^[56] que, en el año 2015, se propuso comparar a pacientes sometidos a un tratamiento endovascular, con las particularidades de que estuvieran dentro de las seis horas posteriores al inicio del ictus más la atención médica habitual contra aquellos que sólo recibieran la atención habitual. El objetivo y resultado primario fue la puntuación de la escala de Rankin modificada a los 90 días, y obtuvieron una razón de probabilidad común que concluyó que el tratamiento intraarterial conducía a puntuaciones de Rankin modificadas más bajas, en comparación con la atención habitual.

En ese mismo año, el año 2015 se publicaron también los estudios ESCAPE^[58] y EXTEND-IA^[60], que en conjunto aumentaron la evidencia a favor del uso de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico agudo causado por la oclusión de un gran vaso arterial de la circulación anterior cerebral. El primero mencionado^[58] fue el primero en el que uno de sus criterios de diagnóstico estuvo basado en las técnicas de imagen y consiguió mejores tasas de recanalización que la literatura previa, probablemente basada esta mejora en acotar la selección de los pacientes mediante las pruebas radiológicas, en especial la TC.

En el estudio EXTEND-IA, el beneficio clínico de la trombólisis endovascular fue mayor que en ensayos previos, y eso que contaban con una población con clínica y las características demográficas similares. Las diferencias clave entre este estudio y los ensayos anteriores incluyen el uso de imágenes de la TC-perfusión para seleccionar pacientes con el mayor potencial de beneficiarse de la terapia endovascular, la mejora en los tiempos hasta la sala de intervencionismo y por ello, mejores tasas de revascularización angiográfica.^[60]

En nuestro país, también se llevó a cabo durante el año 2015 un estudio que asentó la evidencia clínica en este tema. Se denominó el estudio REVASCAT^[61] y se realizó en varios centros de Cataluña candidatos a terapia endovascular con dispositivos stent-retriever o recuperadores del trombo y/o alteplasa intravenosa durante un período de inclusión de dos años, con resultados también positivos, utilizando criterios de inclusión similares a los estudios previos con una ventana de clínica permitida de hasta ocho horas.

El último estudio publicado en el año 2015 fue el SWIFT PRIME,^[59] que terminó de forma precipitada por la alta eficacia del tratamiento, sólo pudiendo reclutar 98 pacientes en los grupos de intervención y control. La trombectomía con el stent retriever más la utilización de tPA intravenoso redujo la discapacidad a los 90 días en todo el rango de puntuaciones en la escala de Rankin modificada.

U SC Durante el año 2016 otros ensayos clínicos se fueron publicando para asentar la evidencia como pueden ser los estudios THRACE^[62], THERAPY^[63] y PISTE,^[64] con altas tasas de recanalización angiográfica (todas ellas superiores al 65%), lo que podría indicar que la

experiencia favorecía un mejor resultado angiográfico. Los datos del beneficio clínico, sin embargo, no eran tan prometedores, con resultados de la variable primaria, la puntuación en la escala mRS comprendida entre un 38% y un 53%, datos más modestos que en los estudios anteriores.

También se han incluido en el estudio una serie de estudios con un peso de evidencia inferior, incluyendo tres registros prospectivos y un estudio prospectivo con un solo brazo para conseguir una muestra mayor. A pesar de que las características de estos estudios no permitían añadir pacientes al grupo control global, dado que solo se estudiaban aquellos que recibían el tratamiento intervencionista endovascular. Estos estudios son ADAPT FAST ^[65], STRATIS ^[66], STAR ^[67] y NASA, ^[68] publicados entre los años 2013 y 2017. Los criterios de inclusión en estos estudios eran parecidos a los mencionados anteriormente, salvo que en la totalidad de los pacientes incluidos en el primero de los mencionados, el ADAPT FAST ^[65], al igual que el estudio THERAPY, utilizaba como método de tratamiento para la trombolisis endovascular la aspiración y la mayor parte de los otros estudios utilizaban dispositivos recuperadores del trombo o stent retrievers; lo que podría influir en los resultados clínicos y angiográficos.

Hablando ya de las características diferenciadoras entre los estudios elegidos, en REVASCAT, THRACE, THERAPY y STAR existía un límite de edad superior, en otros (MR CLEAN, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, THRACE, THERAPY y PISTE) había un número determinado de horas de clínica que permitían para poder ser incluidos en el estudio, con un máximo de seis horas. Y, por último, en todos los pacientes incluidos en EXTEND-IA, SWIFT PRIME, THRACE, THERAPY, PISTE y NASA, se obligaba al uso de un trombolítico intravenoso previo al tratamiento endovascular salvo contraindicación, lo cual también es un factor que puede que tenga un papel con el pronóstico de los pacientes.

Es por esto que estas diferencias que se encontraron entre los estudios y sus criterios de inclusión se han tenido en cuenta a la hora de realizar este metaanálisis y fueron las que se eligieron para realizar el análisis por subgrupos en las variables elegidas y así, poder valorar el beneficio que se obtiene con el uso de la trombectomía mecánica para los pacientes. De esta forma, se ha realizado un análisis por subgrupos dentro de las variables elegidas según el límite de edad, el tiempo de clínica permitido y el uso de alteplasa en los pacientes.

También, como se indicaba, se debe tener en cuenta que cada estudio incluido podía utilizar un método de tratamiento endovascular, lo que también puede provocar diferencias ligeras. Entre los elegidos la mayoría de los pacientes sometidos al tratamiento endovascular usaron una combinación entre los dispositivos de trombectomía mecánica tipo stent retriever como Solitaire [®], salvo en los estudios THERAPY y ADAPT FAST en los que se utilizó el sistema de aspiración, otra de las opciones más usadas en el tratamiento endovascular, aunque esta variable no se ha podido valorar en el análisis por subgrupos.

Para las conclusiones finales, se ha añadido a los estudios mencionados el ensayo clínico DAWN, también incluido en la **Tabla 1**. En este estudio, publicado posteriormente en el año 2018, se utilizó el tratamiento mediante trombectomía mecánica en pacientes seleccionados mediante técnicas de imagen avanzadas (TC-perfusión y secuencias de RM determinadas) con

una ventana de tiempo comprendida entre seis y veinticuatro horas de clínica. Incluyendo esta investigación, queríamos comprobar cómo la utilidad de la trombectomía mecánica puede seguir aumentando para los pacientes si se usan las técnicas de imagen de forma adecuada para optimizar la selección de los beneficiados.

7.1 OBJETIVO PRIMARIO. PUNTUACIÓN ESCALA MRS A LOS 90 DÍAS

Como se ha mencionado, la escala mRs (**Tabla 1**) es una herramienta clínica y de utilización diaria que se usa para valorar el estado funcional de los pacientes con posibles discapacidades y secuelas que puedan tener, en este caso, los pacientes que han sufrido un ictus isquémico.

El presente metaanálisis realizado constata la afirmación de que el uso de la trombectomía mecánica está asociado con una mejor puntuación en la escala mRS, indicando un mejor pronóstico, mayor beneficio y resultados clínicos que el tratamiento médico aislado.

A continuación, se incluyen los datos que se obtuvieron tras realizar como parte del metaanálisis estadístico para esta variable un análisis de forma global, un análisis de forma acumulada, un análisis de sensibilidad utilizando el método de efectos aleatorios y un análisis del sesgo de publicación con la ayuda de la prueba de Egger y de Begg y la representación gráfica según el esquema del embudo o *funnel plot*.

Se obtuvo un OR calculado conjunto mediante el modelo efectos fijos de 1.83 [1.55-2.16], con la inclusión de siete estudios, los que permitían este análisis, y este resultado de OR fue estadísticamente significativo con una p menor de 0.0001.

El análisis de sensibilidad también demostró que el tratamiento endovascular influye de manera significativa ($p < 0.0001$) en la mejora de los pacientes estimando su resultado clínico según la escala mRS, con un OR estimado de 1.9 (1.49-2.42).

Entre los estudios incluidos, no se identificó un sesgo de publicación utilizando el test de Egger^[84] que mostró una $p = 0.24$, no significativa en términos estadísticos. También el valor de I^2 fue menor al 50% (33,3%), por lo que no se constató una heterogeneidad relevante.

7.1.1 Metaanálisis Global

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
Berkhemer et al (2014)	1.6600	1.2143; 2.2693	28.2	20.9
Goyal et al (2015)	2.5300	1.6944; 3.7776	17.1	17.1
Campbell et al (2015)	3.2200	1.3613; 7.6168	3.7	6.4
Jovin et al (2015)	1.5700	0.9683; 2.5455	11.8	14.2
Saver et al (2015)	2.5500	1.5282; 4.2550	10.5	13.3
Bracard et al (2016)	1.3900	0.9854; 1.9608	23.3	19.5
Mocco et al (2016)	1.7600	0.8590; 3.6059	5.4	8.5

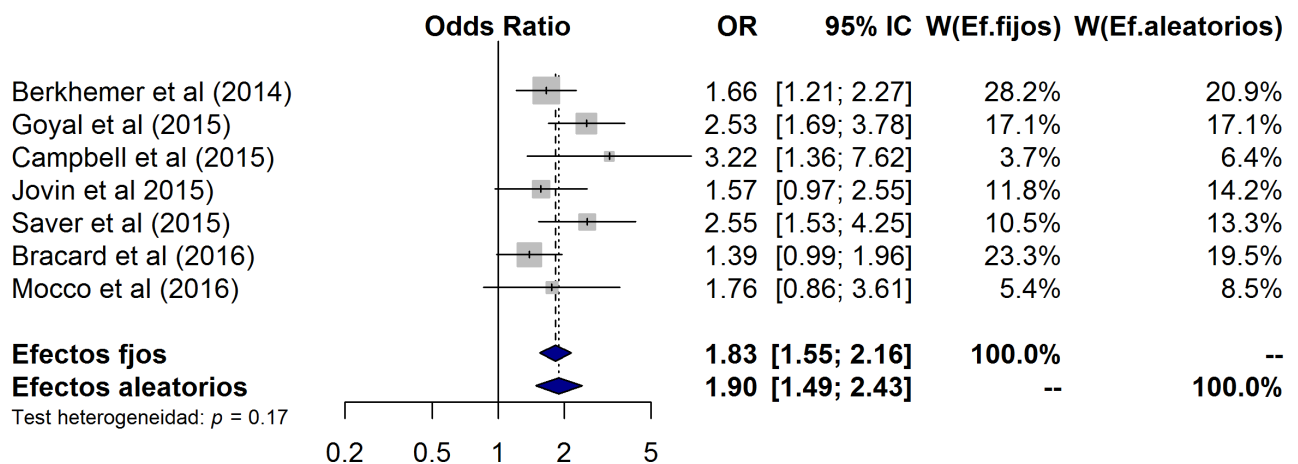
	OR	95%-CI	z	valor p
Modelo de efectos fijos:	1.8295	[1.5497; 2.1599]	7.13	< 0.0001
Modelo de efectos aleatorios:	1.8987	[1.4867; 2.4250]	5.14	< 0.0001

Cuantificando la heterogeneidad:
 $\tau^2 = 0.0490$; $H = 1.22$ [1.00; 1.88]; $I^2 = 33.3\%$ [0.0%; 71.7%]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
9.00	6	0.1735

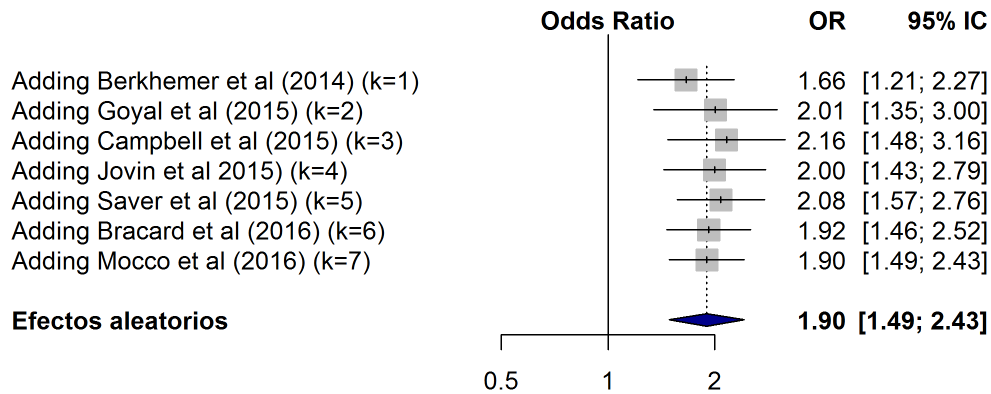
Figura 10: Representación gráfica del análisis global de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.1.2 Metaanálisis Acumulado

FUENTE	OR	95% CI	Valor p	τ^2	I^2
Berkhemer et al (2014)	1.6600	1.2143; 2.2693	0.0015		
Goyal et al (2015)	2.0077	1.3457; 2.9956	0.0006	0.0505	62.1%
Campbell et al (2015)	2.1591	1.4753; 3.1600	< 0.0001	0.0561	48.1%
Jovin et al (2015)	1.9981	1.4331; 2.7859	< 0.0001	0.0569	36.2%
Saver et al (2015)	2.0818	1.5685; 2.7630	< 0.0001	0.0455	29.7%
Bracard et al (2016)	1.9224	1.4648; 2.5229	< 0.0001	0.0612	44.4%
Mocco et al (2016)	1.8987	1.4867; 2.4250	< 0.0001	0.0490	33.3%
ESTIMADO GLOBAL	1.8987	1.4867; 2.4250	< 0.0001	0.0490	33.3%

Figura 11: Representación gráfica del análisis acumulado de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.

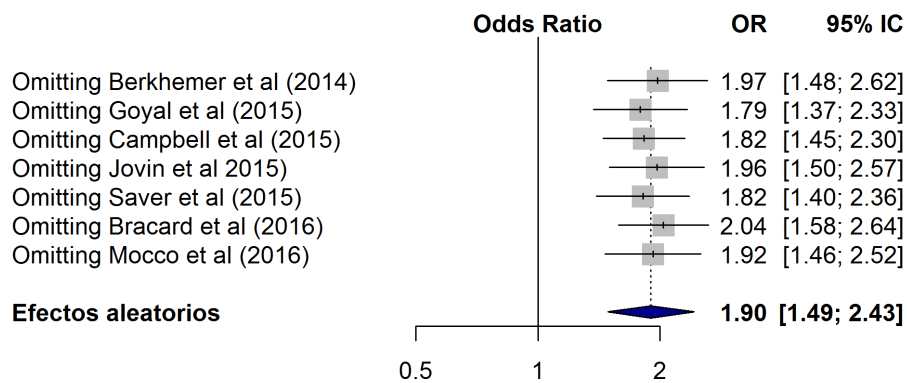


7.1.3 Análisis de Sensibilidad

Se realizó un análisis de la influencia de los artículos en el metaanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

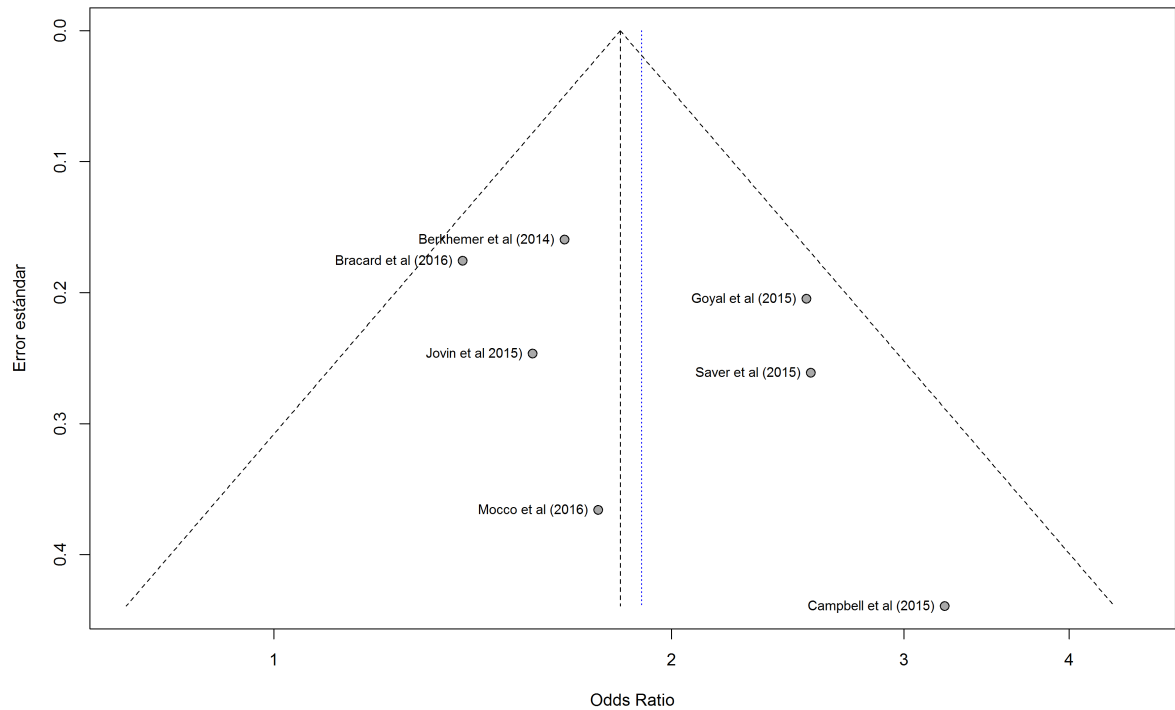
FUENTE	OR	95% CI	Valor p	τ^2	I ²
Berkhemer et al (2014)	1.9727	1.4837; 2.6229	< 0.0001	0.0567	41.1%
Goyal et al (2015)	1.7879	1.3691; 2.3347	< 0.0001	0.0476	16.2%
Campbell et al (2015)	1.8249	1.4462; 2.3027	< 0.0001	0.0348	31.3%
Jovin et al (2015)	1.9641	1.4982; 2.5748	< 0.0001	0.0539	41.6%
Saver et al (2015)	1.8151	1.3952; 2.3613	< 0.0001	0.0493	30.5%
Bracard et al (2016)	2.0399	1.5789; 2.6355	< 0.0001	0.0371	13.9%
Mocco et al (2016)	1.9224	1.4648; 2.5229	< 0.0001	0.0612	44.4%
ESTIMADO GLOBAL	1.8987	1.4867; 2.4250	< 0.0001	0.0490	33.3%

Figura 12: Representación gráfica del análisis de sensibilidad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.1.4 Análisis del Sesgo de Publicación

Figura 13: Representación gráfica del gráfico de embudo para el sesgo de publicación.



Se realiza una representación de este sesgo mediante el esquema del embudo o *funnel plot*. Para este análisis se ha utilizado tanto el test de Egger como test de Begg, con valores no significativos.

Test de Egger: $t = 1.3342$, $df = 5$, $p\text{-value} = 0.2397$

Test de Begg: $z = 0.90113$, $p\text{-value} = 0.3675$

7.1.5 Análisis por Subgrupos

Teniendo en cuenta los distintos subgrupos que se realizaron, se valoró la mejora funcional de los pacientes incluidos en el estudio, siguiendo la puntuación en la escala mRS, el tiempo de clínica permitido y el uso de un agente trombolítico intravenoso de forma obligatoria previo al tratamiento endovascular con los datos recogidos en la base de datos elaborada según los trabajos publicados con grupo de intervención y control.

Según esta variable, fue posible incluir siete estudios y se identifica una diferencia significativa en el beneficio clínico de los pacientes teniendo el uso del límite de edad superior como un criterio de inclusión.

Como se dijo anteriormente, los estudios que proponían esta frontera superior de edad son REVASCAT, THRACE y THERAPY.

Esta diferencia sólo fue significativa en la valoración mediante efectos fijos ($p=0.04$), representada los intervalos del Odds Ratio en la **Figura 14**, mientras que, en el modelo de efectos variables muy próxima a la significación, pero no sin llegar a ella significativa de forma definitiva ($p=0.051$). No se constató una heterogeneidad significativa entre los estudios con una puntuación de Q de 9 y una I^2 de un 33.3 %.

En el análisis según el tiempo de clínica permitida, los estudios que excedían ese límite de seis horas fueron ESCAPE y REVASCAT. Esta valoración no demostró diferencias significativas en lo concerniente a clínico de los pacientes.

Los estudios que utilizaban alteplasa de forma obligatoria fueron EXTEND-IA, SWIFT PRIME, THRACE y THERAPY. Por último, según el estudio a estos siete estudios, tampoco el uso de alteplasa de forma obligatoria demostró diferencias significativas en la puntuación de la escala mRS.

Los datos del análisis estadístico se detallan a continuación.

7.1.5.1 Análisis según límite de edad

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
SIN LÍMITE DE EDAD				
Berkhemer et al (2014)	1.6600	1.2143; 2.2693	28.2	20.9
Goyal et al (2015)	2.5300	1.6944; 3.7776	17.1	17.1
Campbell et al (2015)	3.2200	1.3613; 7.6168	3.7	6.4
Saver et al (2015)	2.5500	1.5282; 4.2550	10.5	13.3
CON LÍMITE DE EDAD				
Jovin et al (2015)	1.5700	0.9683; 2.5455	11.8	14.2
Bracard et al (2016)	1.3900	0.9854; 1.9608	23.3	19.5
Mocco et al (2016)	1.7600	0.8590; 3.6059	5.4	8.5

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 1.8295 [1.5497; 2.1599] 7.13 < 0.0001

Modelo de efectos aleatorios: 1.8987 [1.4867; 2.4250] 5.14 < 0.0001

Calculando la heterogeneidad:

$Tau^2 = 0.0490$ [0.0000; 0.3765]; $tau = 0.2214$ [0.0000; 0.6136]

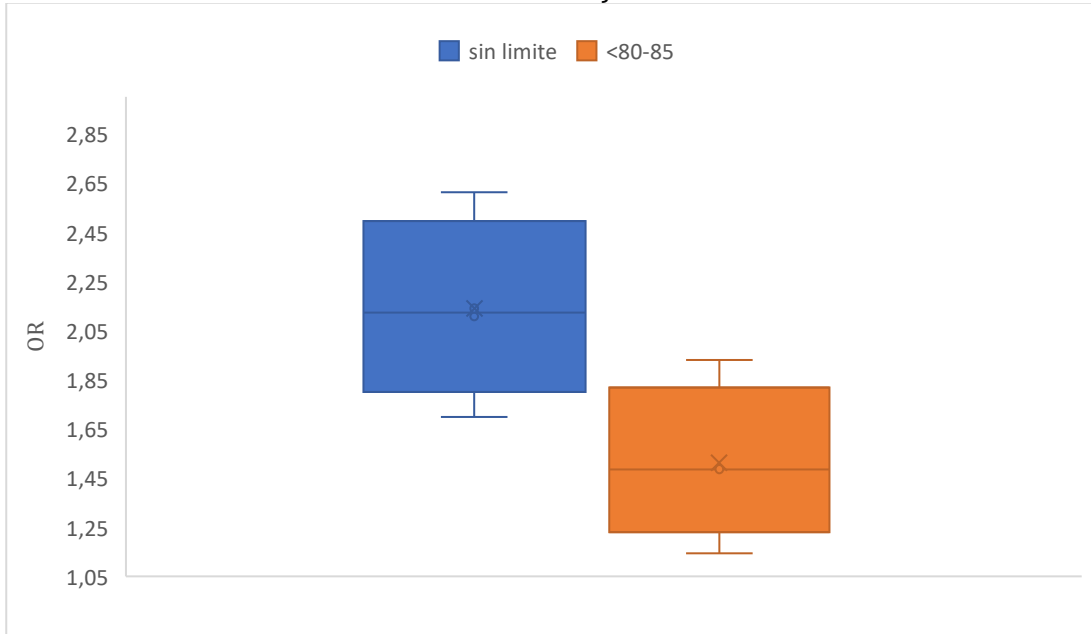
$I^2 = 33.3\%$ [0.0%; 71.7%]; $H = 1.22$ [1.00; 1.88]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
9.00	6	0.1735

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
Edad = sin límite de edad	4	2.1069	1.6992 - 2.6125	4.50	33.3%
Edad= edad < 80-85 años	3	1.4860	1.1446 - 1.9293	0.41	0.0%
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
Edad = sin límite de edad	4	2.2152	1.6439-2.9867	0.0361	0.1901
Edad= edad < 80-85 años	3	1.4879	1.1402-1.9417	0.0016	0.0405

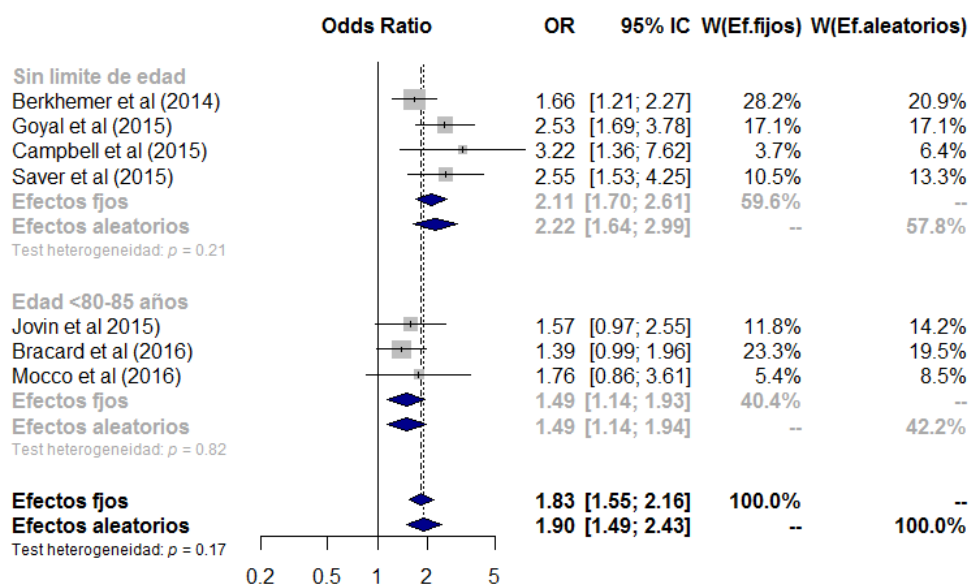
Figura 14: Representación de los resultados por subgrupos según el límite de edad utilizando el modelo de efectos fijos.



Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	4.09	1	0.0431
	DENTRO DE GRUPOS	4.91	5	0.4271
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	3.80	1	0.0513

Figura 15: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el límite de edad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.1.5.2 Análisis según tiempo de clínica

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
MENOS DE 6 HORAS DE CLÍNICA				
Berkhemer et al (2014)	1.6600	1.2143; 2.2693	28.2	20.9
Campbell et al (2015)	3.2200	1.3613; 7.6168	3.7	6.4
Saver et al (2015)	2.5500	1.5282; 4.2550	10.5	13.3
Bracard et al (2016)	1.3900	0.9854; 1.9608	23.3	19.5
Mocco et al (2016)	1.7600	0.8590; 3.6059	5.4	8.5
MÁS DE 6 HORAS DE CLÍNICA				
Goyal et al (2015)	2.5300	1.6944; 3.7776	17.1	17.1
Jovin et al (2015)	1.5700	0.9683; 2.5455	11.8	14.2

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 1.8295 [1.5497; 2.1599] 7.13 < 0.0001

Modelo de efectos variables: 1.8987 [1.4867; 2.4250] 5.14 < 0.0001

Calculando la heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0490$ [0.0000; 0.3765]; $\tau = 0.2214$ [0.0000; 0.6136]

$I^2 = 33.3\%$ [0.0%; 71.7%]; $H = 1.22$ [1.00; 1.88]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
9.00	6	0.1735

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
Menos de 6 horas de clínica	5	1.7354	1.4252 - 2.1131	5.83	31.4%
Más de 6 horas de clínica	2	2.0828	1.5299 - 2.8356	2.22	54.9%
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
Menos de 6 horas de clínica	5	1.8485	1.3582 - 2.5157	0.0578	0.2404
Más de 6 horas de clínica	2	2.0430	1.2835 - 3.2233	0.0599	0.2447

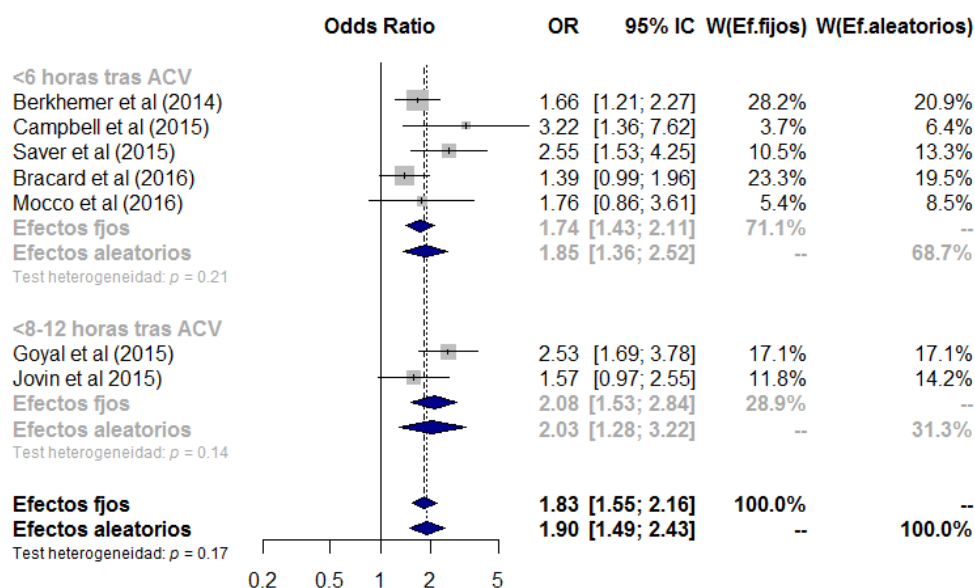
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	0.96	1	0.3284
	DENTRO DE GRUPOS	8.05	5	0.1537
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	0.11	1	0.7352

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de la varianza inversa
- Estimador Sidik-Jonkman para tau²
- Método de perfil Q para un intervalo de confianza para tau y tau²

Figura 16: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.1.5.3 Análisis según uso de alteplasa

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
SIN USO DE ALTEPLASA				
Berkhemer et al (2014)	1.6600	1.2143; 2.2693	28.2	20.9
Goyal et al (2015)	2.5300	1.6944; 3.7776	17.1	17.1
Jovin et al (2015)	1.5700	0.9683; 2.5455	11.8	14.2
CON USO DE ALTEPLASA				
Campbell et al (2015)	3.2200	1.3613; 7.6168	3.7	6.4
Saver et al (2015)	2.5500	1.5282; 4.2550	10.5	13.3
Bracard et al (2016)	1.3900	0.9854; 1.9608	23.3	19.5
Mocco et al (2016)	1.7600	0.8590; 3.6059	5.4	8.5

OR 95%-CI z valor p
 Modelo de efectos fijos: 1.8295 [1.5497; 2.1599] 7.13 < 0.0001
 Modelo de efectos aleatorios: 1.8987 [1.4867; 2.4250] 5.14 < 0.0001

Calculando la heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0490$ [0.0000; 0.3765]; $\tau = 0.2214$ [0.0000; 0.6136]
 $I^2 = 33.3\%$ [0.0%; 71.7%]; $H = 1.22$ [1.00; 1.88]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p			
9.00	6	0.1735			
MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
Sin alteplasa	3	1.8622	1.4951 - 2.3196	3.24	38.3%
Con alteplasa	4	1.7868	1.3867 - 2.3025	5.70	47.4%
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
Sin alteplasa	3	1.8765	1.3769 - 2.5573	0.0348	0.1867
Con alteplasa	4	1.9544	1.3199 - 2.8939	0.0751	0.2741

Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	0.06	1	0.8091
	DENTRO DE GRUPOS	8.94	5	0.1113
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	0.03	1	0.8733

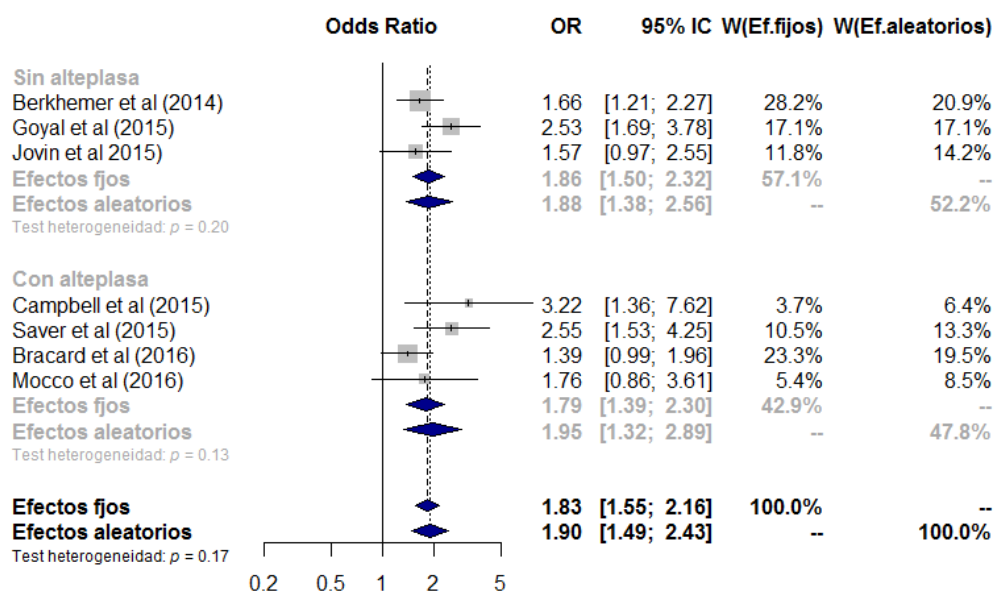
Detalles del método del metaanálisis:

Método de la varianza inversa

Estimador Sidik-Jonkman para tau²

Método de perfil Q para un intervalo de confianza para tau y tau²

Figura 17: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el uso de alteplasa de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

7.2.1 INDEPENDENCIA FUNCIONAL

La independencia funcional ha sido definida, tanto en los estudios incluidos de esta revisión sistemática como en el resto de la bibliografía [82], como una puntuación en la escala mRS [73] comprendida entre 0 y 2, lo que incluye a pacientes sin secuelas hasta aquellos independientes pero que son incapaces de realizar sus actividades rutinarias.

En este objetivo se pudieron incluir ocho estudios, valorando en este caso también al estudio DAWN entre los evaluados [71], el cual tiene diferencias significativas con el resto de pacientes en sus criterios de inclusión principalmente y es por eso que se realizó el análisis por subgrupos posteriormente.

A continuación, se incluyen los datos que se obtuvieron tras realizar como parte del metaanálisis estadístico para esta variable un análisis de forma global, un análisis de forma acumulada, un análisis de sensibilidad utilizando el método de efectos aleatorios y un análisis del sesgo de publicación con la ayuda de la prueba de Egger y de Begg y la representación gráfica según el esquema del embudo o *funnel plot*.

En el metaanálisis realizado a estos estudios, demostraron un beneficio en el uso de la trombectomía mecánica para obtener un mejor resultado clínico de forma significativa, con un OR de 2.2 (con un intervalo de confianza de 1.82-2.66, $p < 0.0001$) y sin presentar una heterogeneidad demostrativa. En este caso, se valoró de forma aislada en el análisis por subgrupos al estudio DAWN, con pacientes incluidos con hasta 24 horas de clínica, no se observaron diferencias significativas en el éxito de lograr una mayor incapacidad funcional para los pacientes ($p = 0.06$).

Tampoco se demostró un sesgo en las publicaciones abarcadas en esta revisión ($p = 0.33$).

7.2.1.1 Metaanálisis Global

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
Berkhemer et al (2014)	2.0502	1.3606; 3.08954	21.9	18.8
Goyal et al (2015)	2.7327	1.7090; 4.3696	14.6	15.9
Campbell et al (2015)	3.7500	1.3829; 10.1687	2.7	4.9
Jovin et al (2015)	1.9798	1.1089; 3.5347	11.2	11.9
Saver et al (2015)	2.7506	1.5300; 4.9449	9.2	11.7
Bracard et al (2016)	1.5522	1.0469; 2.3014	27.2	19.7
Mocco et al (2016)	1.4009	0.5995; 3.2739	6.2	6.5
Nogueira et al (2018)	3.8346	2.0468; 7.1840	7.1	10.6

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 2.2033 [1.8245; 2.6607] 8.21 < 0.0001
 Modelo de efectos aleatorios: 2.2482 [1.7803; 2.8393] 6.80 < 0.0001

Cuantificando heterogeneidad:

Tau²= 0.0316; tau = 0.1777; I² = 28.7% [0.0%; 68.1%]; H = 1.18 [1.00; 1.77]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
9.82	7	0.1988

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
Tiempo < 6 horas	7	2.0793	1.7052; 2.5354	6.5	7.7%
Tiempo entre 6-24 horas	1	3.8346	2.0468; 7.1840	0.0	
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
Tiempo < 6 horas	7	2.0872	1.6919; 2.5750	0.0063	0.0795
Tiempo entre 6-24 horas	1	3.8346	2.0468; 7.1840	-	-

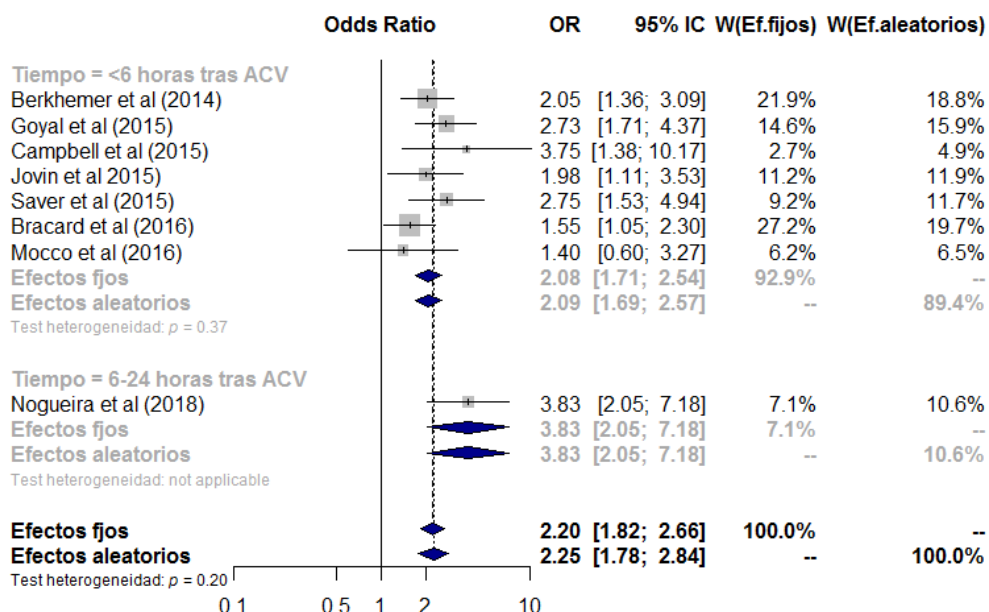
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	3.32	1	0.0685
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	3.24	1	0.0717

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²
- Estimador Mantel-Haenzel usado en el cálculo de Q y tau²

Figura 18: Representación gráfica del análisis global, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



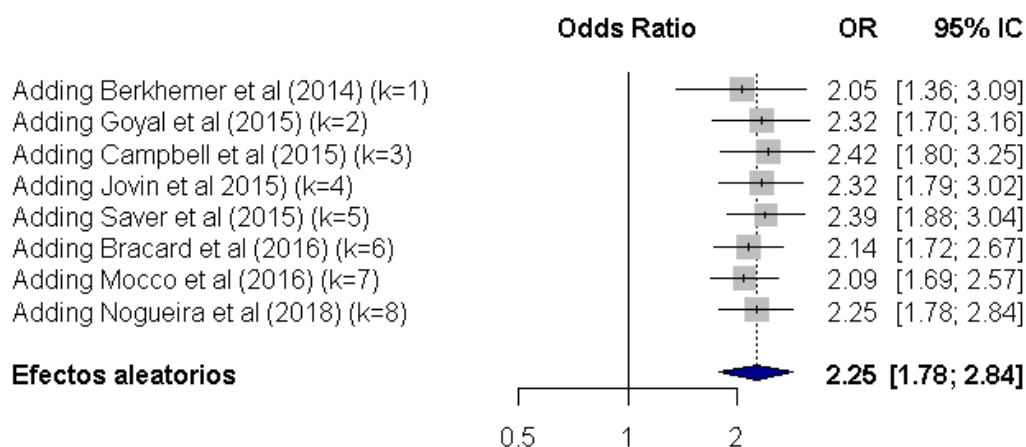
7.2.1.2 Metaanálisis Acumulado

FUENTE	OR	95% CI	Valor p	τ^2	τ	I^2 (%)
Berkhemer et al (2014)	2.0502	1.3606; 3.08954	0.0006	0.0000		
Goyal et al (2015)	2.7327	1.7090; 4.3696	< 0.0001	0.0000	0.0000	0.0
Campbell et al (2015)	3.7500	1.3829; 10.1687	< 0.0001	0.0000	0.0000	0.0
Jovin et al (2015)	1.9798	1.1089; 3.5347	< 0.0001	0.0000	0.0000	0.0
Saver et al (2015)	2.7506	1.5300; 4.9449	< 0.0001	0.0000	0.0000	0.0
Bracard et al (2016)	1.5522	1.0469; 2.3014	< 0.0001	0.0085	0.0924	11.1
Mocco et al (2016)	1.4009	0.5995; 3.2739	< 0.0001	0.0063	0.0795	7.7
Nogueira et al (2018)	3.8346	2.0468; 7.1840	< 0.0001	0.0316	0.1777	28.7
ESTIMADO GLOBAL	2.2482	1.7803- 2.8393	< 0.0001	0.0316	0.1777	28.7

Detalles en el método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para τ^2

Figura 19: Representación gráfica del análisis acumulado de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.



7.2.1.3 Análisis de Sensibilidad

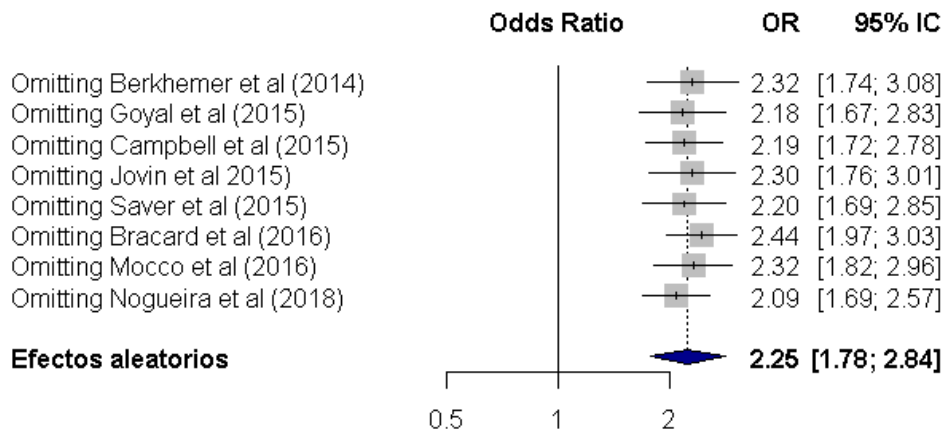
Se realizó un análisis de la influencia de los artículos en el metaanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

FUENTE	OR	95% CI	Valor p	τ^2	τ	I^2 (%)
Berkhemer et al (2014)	2.3167	1.7422; 3.0807	< 0.0001	0.0541	0.2326	38.0
Goyal et al (2015)	2.1758	1.6705; 2.8339	< 0.0001	0.0394	0.1984	32.1
Campbell et al (2015)	2.1900	1.7240; 2.7818	< 0.0001	0.0315	0.1775	30.9
Jovin et al (2015)	2.3047	1.7619; 3.0148	< 0.0001	0.0477	0.2184	38.0
Saver et al (2015)	2.1978	1.6937; 2.8519	< 0.0001	0.0412	0.2030	34.8
Bracard et al (2016)	2.4416	1.9659; 3.0323	< 0.0001	0.0000	0.0000	0.0
Mocco et al (2016)	2.3240	1.8243; 2.9606	< 0.0001	0.0322	0.1794	30.9
Nogueira et al (2018)	2.0872	1.6919; 2.5750	< 0.0001	0.0063	0.0795	7.7
ESTIMADO GLOBAL	2.2482	1.7803- 2.8393	< 0.0001	0.0316	0.1777	28.7

Detalles en el método del metaanálisis:

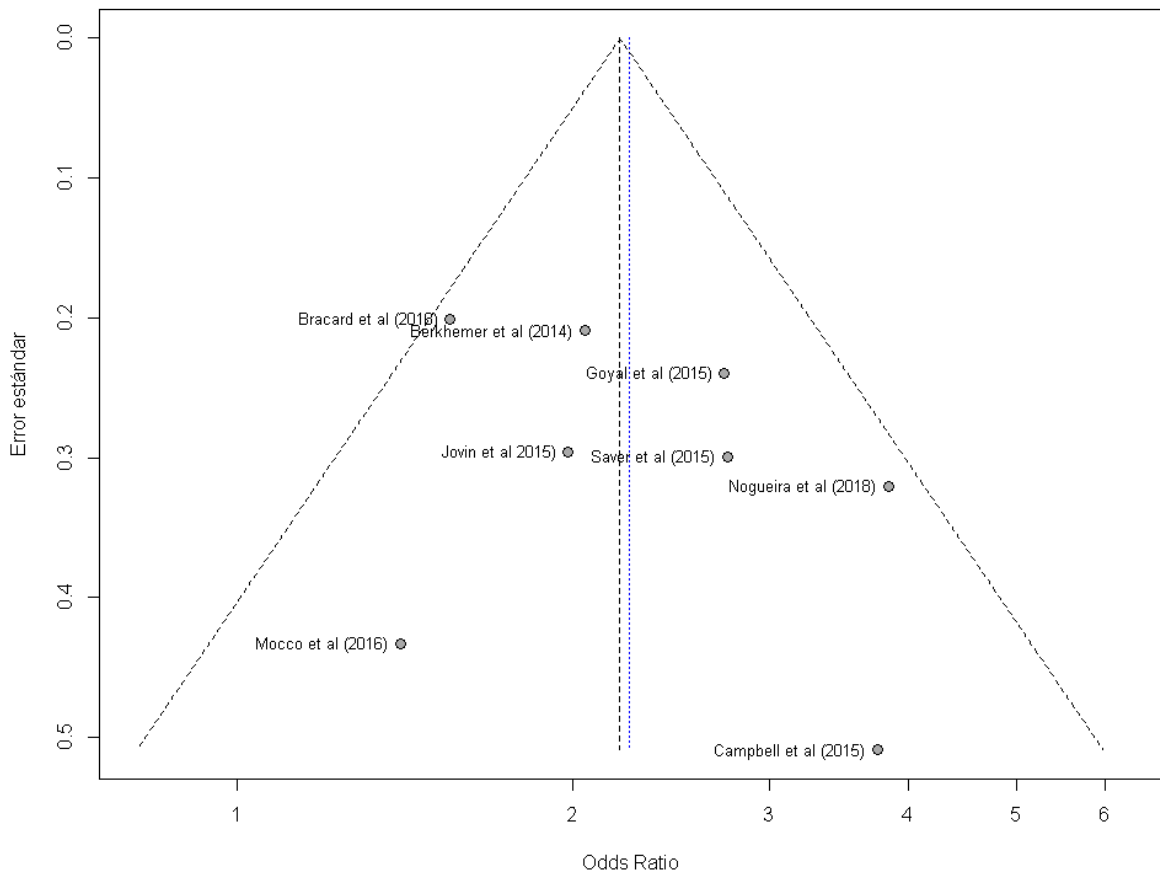
- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para τ^2

Figura 20: Representación gráfica del análisis de sensibilidad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.



7.2.1.4 Análisis del Sesgo de Publicación

Figura 21: Representación gráfica del análisis del sesgo de publicación.



Se realiza una representación de este sesgo mediante el esquema Funnel plot, utilizando tanto el test de Egger como test de Begg.

Test de Egger: $t = 1.08$, $df = 6$, $p\text{-value} = 0.3226$

Test de Begg: $z = 1.36$, $p\text{-value} = 0.1735$

7.2.1.5 Análisis por Subgrupos

En el análisis por subgrupos, con la determinación de la presencia de un límite de edad como criterio de inclusión, se mostró una diferencia significativa en lograr una independencia funcional de los pacientes en la valoración de un modelo de efectos fijos y aleatorios ($Q=5.95$, $p=0.015$). En este metaanálisis se obtuvieron OR que oscilaban entre 2.2 y 2.25 según el modelo elegido, siendo estos modelos, los de efectos fijos o variables.

Se realizaron tres subgrupos diferentes a la hora de valorar esta variable según el tiempo de clínica incluido, estudios con hasta veinticuatro horas de evolución (DAWN), entre ocho y doce horas (ESCAPE, REVASCAT) y menos de seis horas de evolución (el resto de publicaciones).

No se demostraron diferencias significativas entre estos subgrupos a la hora de cuantificar la divergencia entre la independencia funcional de los pacientes, valorándolos según lo que les permitieran en cada estudio en el que fueron incluidos.

Con respecto a la utilización de alteplasa, se utiliza con los estudios mencionados previamente (EXTEND-IA, SWIFT PRIME, THRACE y THERAPY) y tampoco se demostró una diferencia no significativa entre los dos diferentes subgrupos, con una puntuación Q con el método de efectos fijos de 1.63 ($p=0.2$) y en el de efectos variables una Q de 0.62 con un valor de p de 0.43.

Seguidamente, aparecen las tablas y los datos estadísticos correspondientes a este análisis por subgrupos, según el límite de edad, el tiempo de evolución y el uso de alteplasa.

7.2.1.5.1 Análisis según límite de edad

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
SIN LIMITE DE EDAD				
Berkhemer et al (2014)	2.0502	1.3606; 3.08954	21.9	18.8
Goyal et al (2015)	2.7327	1.7090; 4.3696	14.6	15.9
Campbell et al (2015)	3.7500	1.3829; 10.1687	2.7	4.9
Saver et al (2015)	2.7506	1.5300; 4.9449	11.2	11.9
Nogueira et al (2018)	3.8346	2.0468; 7.1840	9.2	11.7
CON LIMITE DE EDAD				
Jovin et al (2015)	1.9798	1.1089; 3.5347	27.2	19.7
Bracard et al (2016)	1.5522	1.0469; 2.3014	6.2	6.5
Mocco et al (2016)	1.4009	0.5995; 3.2739	7.1	10.6

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 2.2033 [1.8245; 2.6607] 8.21 < 0.0001

Modelo de efectos aleatorios: 2.2482 [1.7803; 2.8393] 6.80 < 0.0001

Cuantificando heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0316$; $\tau = 0.1777$; $I^2 = 28.7\%$ [0.0%; 68.1%]; $H = 1.18$ [1.00; 1.77]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
9.82	7	0.1735

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I2
Sin límite de edad	5	2.6567	2.0854 - 3.3845	3.33	0.0%
Edad < 80-85 años	3	1.6384	1.2091 - 2.2201	0.61	0.0%
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
Sin límite de edad	5	2.6512	2.0793 - 3.3805	0	0
Edad < 80-85 años	3	1.6380	1.2085 - 2.2203	0	0

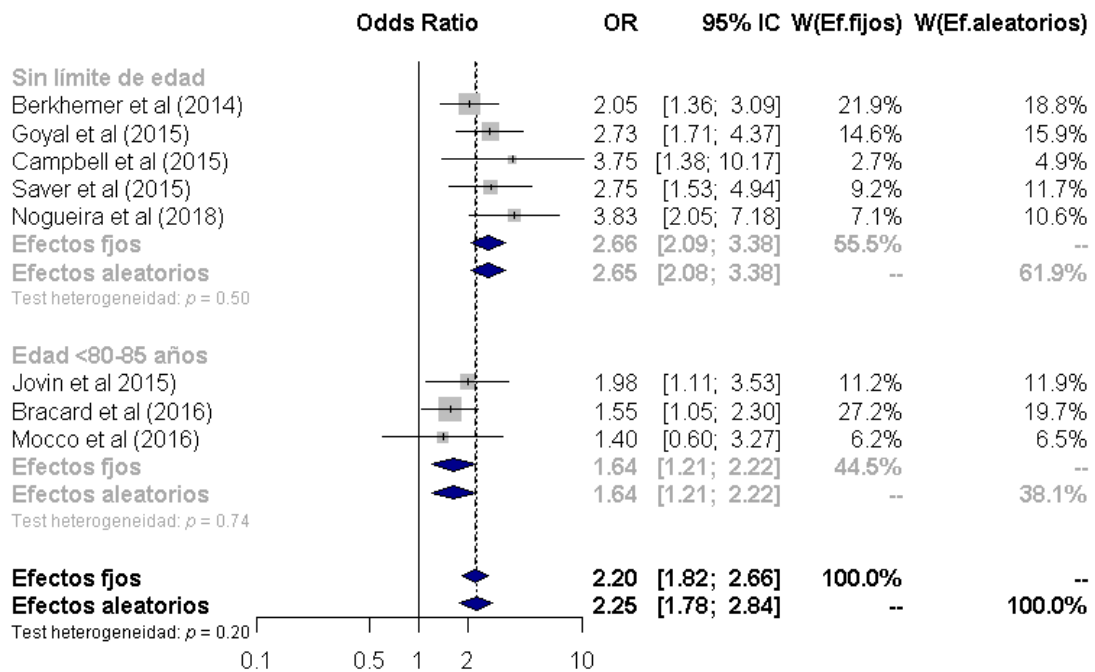
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	5.95	1	0.0147
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	5.88	1	0.0153

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²
- Estimador Mantel-Haenzel usado en el cálculo de Q y tau²

Figura 22: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el límite de edad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2.1.5.2 Análisis según tiempo de clínica

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
MENOS DE 6 HORAS DE CLÍNICA				
Berkhemer et al (2014)	2.0502	1.3606; 3.08954	21.9	18.8
Campbell et al (2015)	3.7500	1.3829; 10.1687	2.7	4.9
Saver et al (2015)	2.7506	1.5300; 4.9449	11.2	11.9
Mocco et al (2016)	1.4009	0.5995; 3.2739	7.1	10.6
Bracard et al (2016)	1.5522	1.0469; 2.3014	6.2	6.5
ENTRE 6 Y 12 HORAS DE CLÍNICA				
Goyal et al (2015)	2.7327	1.7090; 4.3696	14.6	15.9
Jovin et al (2015)	1.9798	1.1089; 3.5347	27.2	19.7
HASTA 24 HORAS DE CLÍNICA				
Nogueira et al (2018)	3.8346	2.0468; 7.1840	9.2	11.7

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 2.2033 [1.8245; 2.6607] 8.21 < 0.0001

Modelo de efectos aleatorios: 2.2482 [1.7803; 2.8393] 6.80 < 0.0001

Cuantificando heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0316$; $\tau = 0.1777$; $I^2 = 28.7\%$ [0.0%; 68.1%]; $H = 1.18$ [1.00; 1.77]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
9.82	7	0.1988

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
<6 horas tras ACV	5	1.9543	1.5425 - 2.4762	4.9	18.4%
< 8-12 horas tras ACV	2	2.4059	1.6715 - 3.4630	0.72	0.0%
Hasta 24 horas tras ACV (DAWN)	1	3.8346	2.0468 - 7.1840	0	-
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
<6 horas tras ACV	5	1.9835	1.5065 - 2.6115	0.0185	0.1359
< 8-12 horas tras ACV	2	2.4052	1.6701 - 3.4640	0	0
Hasta 24 horas tras ACV (DAWN)	1	3.8346	2.0468 - 7.1840	0	-

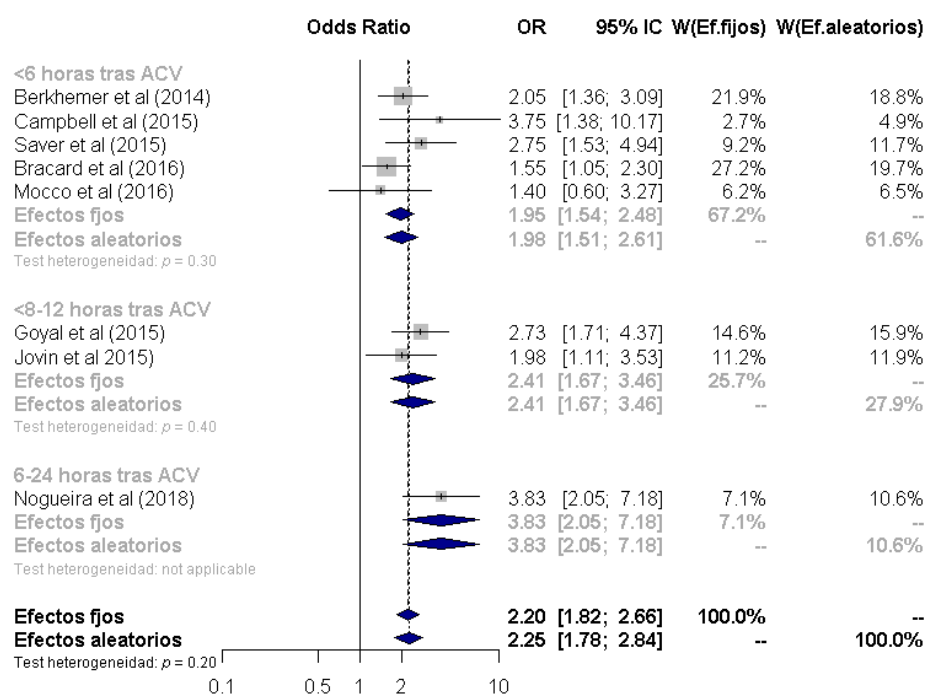
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	4.20	2	0.0.1223
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	3.70	2	0.1572

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²
- Estimador Mantel-Haenzel usado en el cálculo de Q y tau²

Figura 23: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2.1.5.3 Análisis según uso de alteplasa

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
SIN USO DE ALTEPLASA				
Berkhemer et al (2014)	2.0502	1.3606; 3.08954	21.9	18.8
Goyal et al (2015)	2.7327	1.7090; 4.3696	14.6	15.9
Jovin et al (2015)	1.9798	1.1089; 3.5347	27.2	19.7
Nogueira et al (2018)	3.8346	2.0468; 7.1840	9.2	11.7
CON USO DE ALTEPLASA				
Campbell et al (2015)	3.7500	1.3829; 10.1687	2.7	4.9
Saver et al (2015)	2.7506	1.5300; 4.9449	11.2	11.9
Bracard et al (2016)	1.5522	1.0469; 2.3014	6.2	6.5
Mocco et al (2016)	1.4009	0.5995; 3.2739	7.1	10.6

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 2.2033 [1.8245; 2.6607] 8.21 < 0.0001
 Modelo de efectos aleatorios: 2.2482 [1.7803; 2.8393] 6.80 < 0.0001

Cuantificando heterogeneidad:
 $Tau^2 = 0.0316$; $tau = 0.1777$; $I^2 = 28.7\%$ [0.0%; 68.1%]; $H = 1.18$ [1.00; 1.77]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
9.82	7	0.1988

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
Sin alteplasa	4	1.4480	1.9085 - 3.1400	3.41	12.0%
Con alteplasa	4	1.9079	1.4278 - 2.5495	4.82	37.8%
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
Sin alteplasa	4	2.4537	1.8766 - 3.2101	0.0092	0.0959
Con alteplasa	4	2.0167	1.3394 - 3.0366	0.0654	0.2558

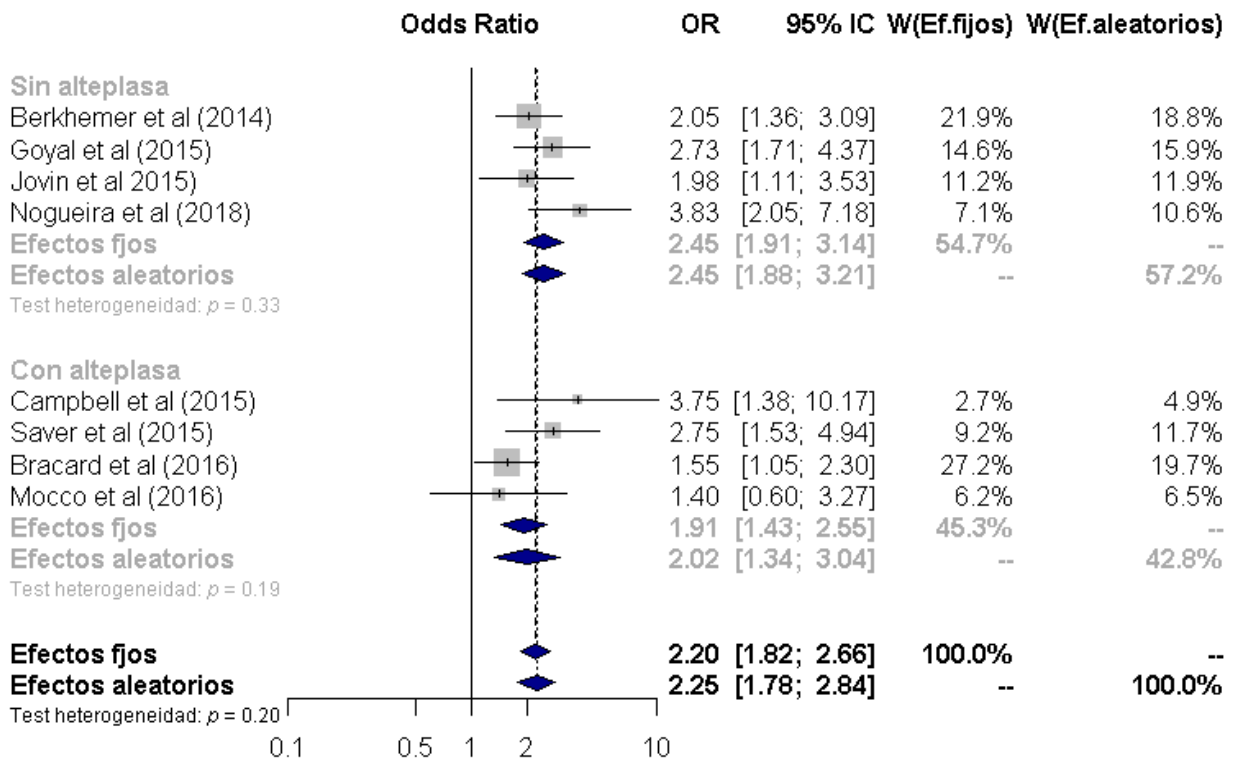
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	1.63	1	0.2011
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	30.62	1	0.4324

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²
- Estimador Mantel-Haenszel usado en el cálculo de Q y tau²

Figura 24: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el uso de alteplasa de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2.2 REVASCULARIZACIÓN A LAS 24 HORAS

La revascularización a las veinticuatro horas ha sido definida como una puntuación en la escala mTICI 2b o 3 en la angiografía o en los estudios de imagen realizados posteriormente al paciente. Al ser una variable eminentemente valorada en el grupo sometido al tratamiento endovascular, no se pueden ejecutar análisis utilizando magnitudes estadísticas como Odds Ratio dado que no existe grupo de control con el cual ejercer la comparativa.

A pesar de esto, en algunos estudios (por ejemplo, ESCAPE, EXTEND-IA y SWIFT PRIME) sí que constaba una magnitud equivalente para los pacientes en el grupo de control, en el que no se realizaba tratamiento endovascular. Se denomina escala de Lesión Oclusiva Arterial (AOL [80]) que poco a poco ha quedado en desuso por el vertiginoso uso de la terapia endovascular y que no ha podido incluirse como variable dada su ausencia en la mayor parte de grupo de control del resto de estudios.

En los estudios que incluyeron en ambos grupos de tratamiento (MR CLEAN, ESCAPE, EXTENDIA Y SWIFT PRIME) se obtuvo un OR global de 6.49 (intervalo de confianza al 95% 4.79-8.79), resultando no significativo ($p=0.46$).

La **Tabla 4** detalla las cifras de los pacientes de los grupos de intervención en los que se constató la revascularización definida en los trece estudios incluidos, con la cifra de mTICI 2b/3 al igual y como constaba en la Tabla 3.

No fue posible que el registro NASA ^[68] fuese incluido en el análisis según la presencia de un límite de edad superior como criterio de inclusión, dado que no consta en la información publicada si existía o no. Por esta razón, se decidió su eliminación de este análisis.

En el resto de valoración por subgrupos, los datos y valores de este estudio sí que fueron utilizados. De este mismo modo, no consta el estudio ADAPT FAST ^[65] en el que sí existía un límite de horas permitidas de clínica como criterio de inclusión por lo que para ese subgrupo tampoco fue incluido.

Tabla 4: Números absolutos y porcentajes según la escala mTICI de los recanalizados de los diferentes estudios incluidos en este metaanálisis.

ESTUDIO	N recanalizados	N total	mTICI2b/3 (%)
MR CLEAN	115	196	58,7
ESCAPE	113	156	72,4
EXTEND-IA	25	29	86,2
REVASCAT	67	102	65,7
SWIFT PRIME	73	83	88,0
THRACE	95	138	68,8
THERAPY	33	45	73,3
PISTE	26	30	86,7
ADAPT FAST	78	100	78
STRATIS	724	824	87,9
STAR	160	190	84,2
NASA	256	354	72,3
DAWN	90	107	84,1

A la hora del análisis de subgrupos, se realizó una comparativa entre las medias aritméticas de la cuantía de la escala mTICI entre los subgrupos establecidos en el resto de variables. Al valorar la presencia de un límite de edad superior, la puntuación mTICI apenas varía entre ambos subgrupos siendo 73.2% en aquellos sin límite de edad y 73% en los que sí lo tenían, por lo que las diferencias no se demostraron como significativas.

Existe una mínima diferencia entre los valores en los subgrupos de los estudios con menos de seis horas de clínica (66%), entre seis y doce horas (76.6%) y el de hasta veinticuatro horas (84.1%), que correspondería al estudio DAWN.

Con respecto al uso de alteplasa, al igual que en la edad de los pacientes, los resultados de recanalización según la escala mTICI fueron muy similares, en los estudios sin uso de alteplasa fue de 78.2% mientras que en los que sí se empleó el trombolítico intravenoso fue de 79.2%, no obteniéndose diferencias significativas.

7.2.3 MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS

La incidencia de eventos adversos también es un factor a tener en cuenta en el desarrollo de cualquier nuevo tratamiento y nueva evidencia que lo avale. Por lo que la mortalidad de los pacientes en este nuevo tratamiento fue valorada como un factor de seguridad de este procedimiento, así como pronóstico.

Según este análisis, el uso de la trombectomía mecánica como método de tratamiento del ictus isquémico parece que tiene un efecto protector disminuyendo la mortalidad de esta patología, aunque sin obtener un resultado clínicamente significativo ni en el análisis global, en el metaanálisis acumulado ni tampoco en el realizado por subgrupos, tanto con el modelo de efectos fijos como aleatorios.

Tampoco se demostró heterogeneidad significativa entre los estudios elegidos.

Sin embargo, sí que fue significativo el análisis de sensibilidad^[83] lo que indica que el efecto es positivo. Si se repite el metaanálisis tantas veces como la cantidad de estudios, de forma que cada vez que se calcula el efecto ponderado se omite un estudio y se utilizan todos los restantes. Por tanto, lo que indica la obtención de este resultado significativo (OR estimado de 2.25 con una $p < 0.001$) es que los resultados de los distintos metaanálisis son parecidos, y el efecto que es la disminución de la mortalidad tiene una magnitud similar y, de ahí obtenemos esta significación estadística.

A continuación, se incluyen los datos que se obtuvieron tras realizar como parte del metaanálisis estadístico para esta variable un análisis de forma global, un análisis de forma acumulada, un análisis de sensibilidad utilizando el método de efectos aleatorios y un análisis del sesgo de publicación con la ayuda de la prueba de Egger y de Begg y la representación gráfica según el esquema del embudo.

7.2.3.1 Metaanálisis Global.

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
MENOR DE 6 HORAS DE CLÍNICA				
Berkhemer et al (2014)	0.9388	0.6122; 1.4398	28.5	28.9
Goyal et al (2015)	0.4915	0.2568; 0.9408	17.4	13.6
Campbell et al (2015)	0.3750	0.0885; 1.5899	4.2	2.9
Jovin et al (2015)	1.2299	0.5930; 2.5509	8.6	10.9
Saver et al (2015)	0.7163	0.2872; 1.7865	7.2	7.1
Bracard et al (2016)	0.8939	0.4966; 1.6088	15.5	16.4
Mocco et al (2016)	0.4339	0.1460; 1.6088	6.6	5.1
Muir et al (2017)	1.8846	0.4938; 7.1934	2.1	3.4
ENTRE 6-24 HORAS DE CLÍNICA				
Nogueira et al (2018)	1.0345	0.5111; 2.0937	10.0	11.7

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 0.8354 [0.6603; 1.0569] -1.50. 0.1339

Modelo de efectos aleatorios: 0.8354 [0.6520; 1.0704] -1.42 0.1550

Cuantificando heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0077$; $\tau = 0.0875$; $I^2 = 5.1\%$ [0.0%; 66.6%]; $H = 1.03$ [1.00; 1.73]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
8.43	8	0.3925

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
<6 horas de clínica	8	0.8133	0.6336 - 1.0440	8.05	13.0%
6-24 horas de clínica	1	1.0345	0.5111 - 2.0937	0	-
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
<6 horas de clínica	8	0.8063	0.6080 - 1.0692	0.0219	0.1476
6-24 horas de clínica	1	1.0345	0.5111 - 2.0937	-	-

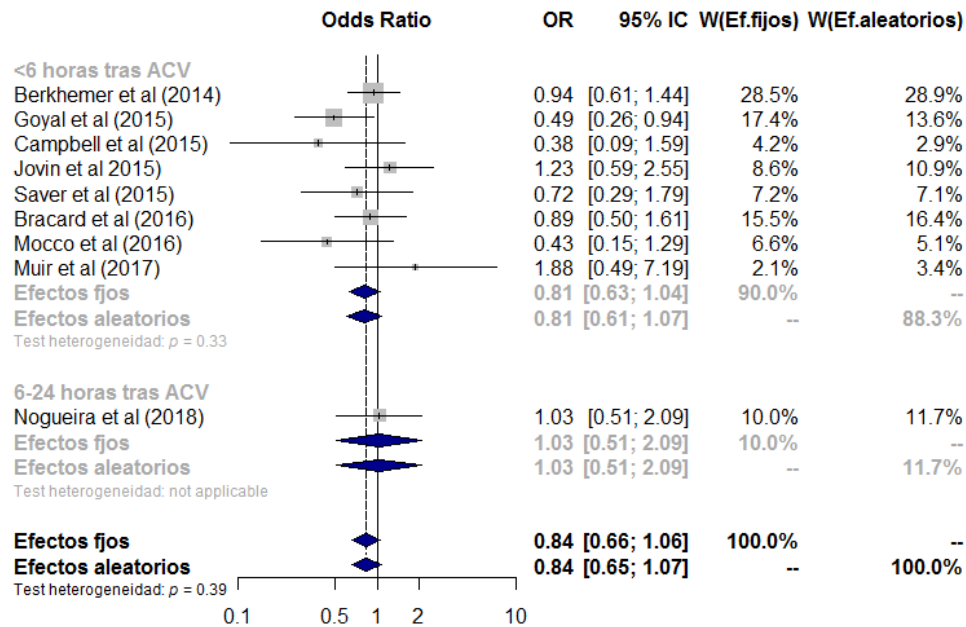
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	0.40	1	0.5285
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	0.41	1	0.5201

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para τ^2
- Estimador Mantel-Haenszel usado en el cálculo de Q y τ^2

Figura 25: Representación gráfica del análisis global, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2.3.2 Metaanálisis Acumulado

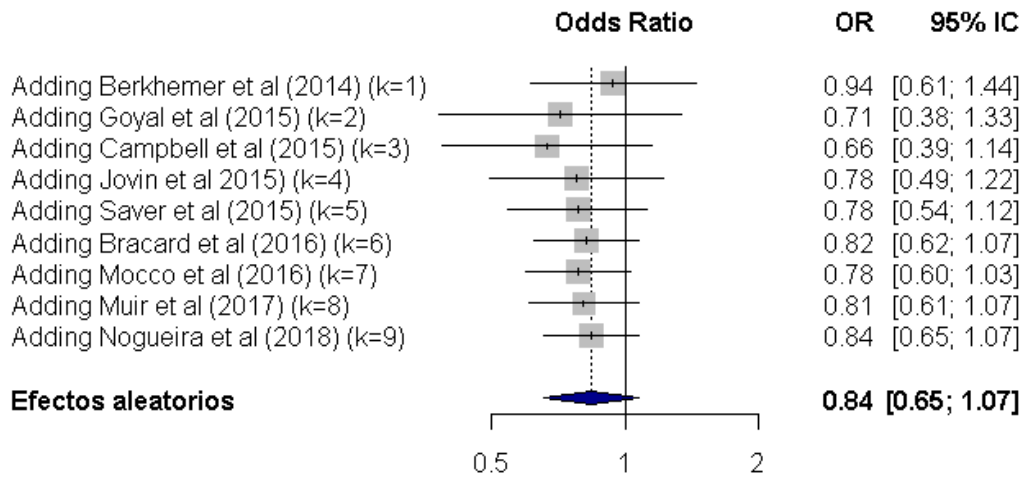
Se realizó según el modelo de efectos aleatorios.

ESTUDIO AÑADIDO	OR	IC al 95%	p-value	Tau ²	Tau	I ² (%)
Berkhemer et al	0.9388	0.6122;1.4398	0.724			
Goyal et al	0.7127	0.3806; 1.3345	0.2899	0.1308	0.3616	62.4
Campbell et al	0.6647	0.3859; 1.1448	0.1409	0.0855	0.2924	43.9
Jovin et al	0.7756	0.4929; 1.2205	0.2720	0.0855	0.2924	41.0
Saver et al	0.7806	0.5447; 1.1185	0.1770	0.0383	0.1956	22.3
Bracard et al	0.8164	0.6203; 1.0745	0.1478	0.0061	0.0779	4.8
Mocco et al	0.7833	0.5958; 1.0297	0.0800	0.0108	0.1040	7.6
Muir et al	0.8063	0.6080; 1.0704	0.1349	0.0218	0.1476	13.0
Nogueira et al	0.8354	0.6520; 1.0704	0.1550	0.0077	0.0875	5.1
ESTIMADO	0.8354	0.6520; 1.0704	0.1550	0.0077	0.0875	5.1

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²

Figura 26: Representación gráfica del análisis acumulado, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.



7.2.3.3 Análisis de Sensibilidad

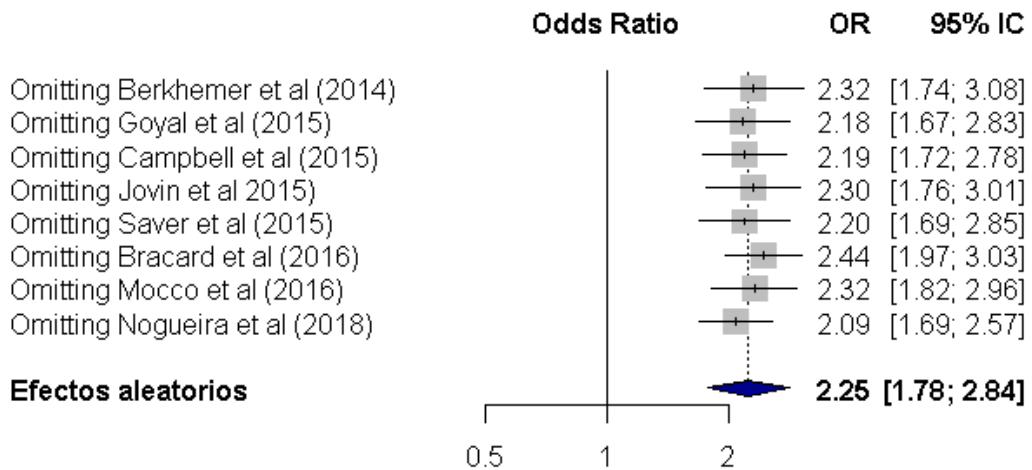
El análisis de influencia se ejecutó mediante el modelo de efectos aleatorios:

ESTUDIO OMITIDO	OR	IC al 95%	p-value	Tau ²	Tau	I ² (%)
Berkhemer et al	2.3167	1.7422; 3.0807	< 0.0001	0.0541	0.2326	38.0
Goyal et al	2.1758	1.6705; 2.8339	< 0.0001	0.0394	0.1984	32.1
Campbell et al	2.1900	1.7240; 2.7818	< 0.0001	0.0315	0.1775	30.9
Jovin et al	2.3047	1.7619; 3.0148	< 0.0001	0.0477	0.2184	38.0
Saver et al	2.1978	1.6937; 2.8519	< 0.0001	0.0412	0.2030	34.8
Bracard et al	2.4416	1.9659; 3.0323	< 0.0001	0.0000	0.0000	0.0
Mocco et al	2.3240	1.8243; 2.9606	< 0.0001	0.0322	0.1794	30.9
Nogueira et al	2.0872	1.6919; 2.5750	< 0.0001	0.0063	0.0795	7.7
ESTIMADO	2.2482	1.7803; 2.8393	< 0.0001	0.0316	0.1777	28.7

Detalles del método del metaanálisis:

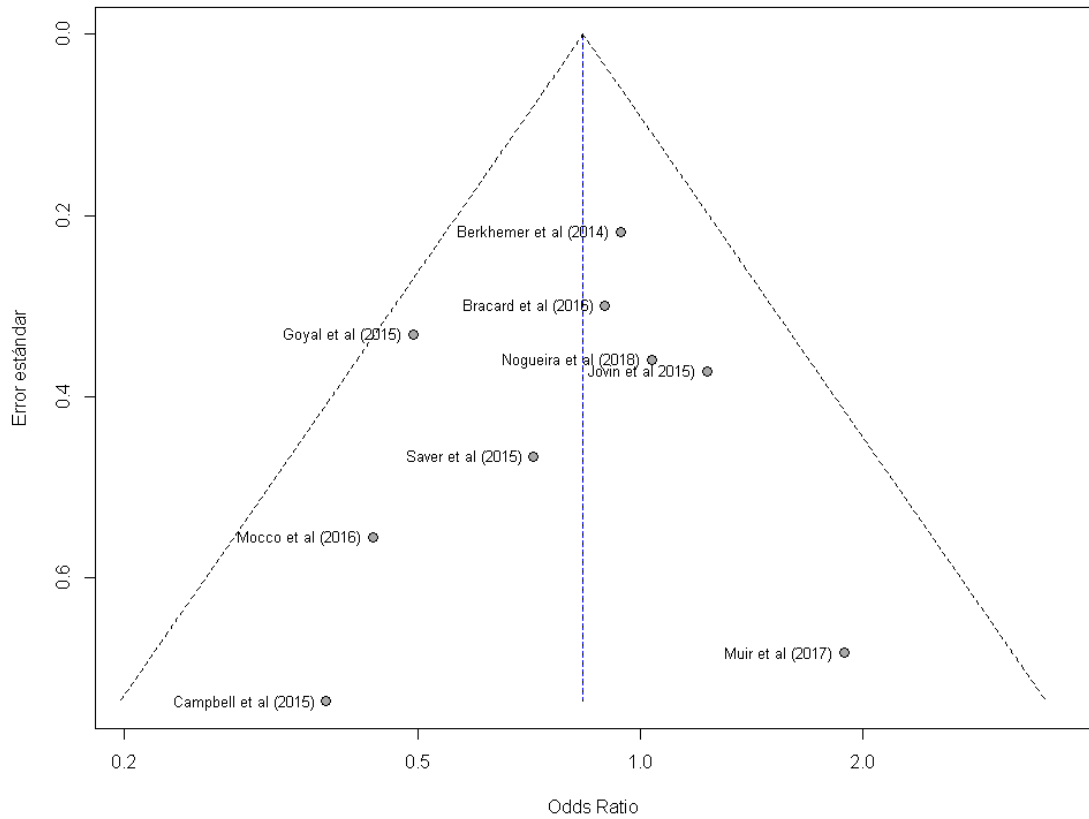
- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²

Figura 27: Representación gráfica del análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.



7.2.3.4 Análisis del Sesgo de Publicación

Figura 28: Representación gráfica del análisis del sesgo de publicación.



Se realiza una representación de este sesgo mediante el esquema Funnel plot, utilizando tanto el test de Egger como test de Begg.

Test de Egger: $t = -0.62$, $df = 7$, $p\text{-value} = 0.5540$

Test de Begg: $z = -0.10$, $p\text{-value} = 0.9170$

7.2.3.5 Análisis por Subgrupos

En el análisis por subgrupos de la variable de la mortalidad a los 90 días, no demostró diferencias significativas en la incidencia de este efecto adverso entre el grupo de intervención y control tras el análisis según el límite de edad, con valores de p de 0.13 y 0.15 en el modelo de efectos fijos y variables, respectivamente.

Tampoco se demostraron diferencias significativas según el tiempo de clínica o el uso de alteplasa intravenoso.

Seguidamente, aparecen las tablas y los datos estadísticos correspondientes a este análisis por subgrupos, según el límite de edad, el tiempo de evolución y el uso de alteplasa.

7.2.3.5.1 Análisis según límite de edad

FUENTE	OR	IC al 95%	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
SIN LIMITE DE EDAD				
Berkhemer et al (2014)	0.9388	0.6122; 1.4398	28.5	28.9
Goyal et al (2015)	0.4915	0.2568; 0.9408	17.4	13.6
Campbell et al (2015)	0.3750	0.0885; 1.5899	4.2	2.9
Saver et al (2015)	0.7163	0.2872; 1.7865	7.2	7.1
Muir et al (2017)	1.8846	0.4938; 7.1934	2.1	3.4
Nogueira et al (2018)	1.0345	0.5111; 2.0937	10.0	11.7
LIMITE DE EDAD DE 80-85 AÑOS				
Jovin et al (2015)	1.2299	0.5930; 2.5509	8.6	10.9
Bracard et al (2016)	0.8939	0.4966; 1.6088	15.5	16.4
Mocco et al (2016)	0.4339	0.1460; 1.6088	6.6	5.1

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 0.8354 [0.6603; 1.0569] -1.50 0.1339

Modelo de efectos variables: 0.8354 [0.6520; 1.0704] -1.42 0.1550

Cuantificando la heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0077$; $\tau = 0.0875$; $I^2 = 5.1\%$ [0.0%; 66.6%]; $H = 1.03$ [1.00; 1.73]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
8.43	8	0.3925

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
Sin límite de edad	6	0.8118	0.6109 - 1.0792	5.88	15.0%
Edad < 80-85 años	3	0.885	0.5849 - 1.3495	2.43	17.6%
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
Sin límite de edad	6	0.8042	0.5778 - 1.1195	0.0265	0.1629
Edad < 80-85 años	3	0.8806	0.5466 - 1.4186	0.0330	0.1816

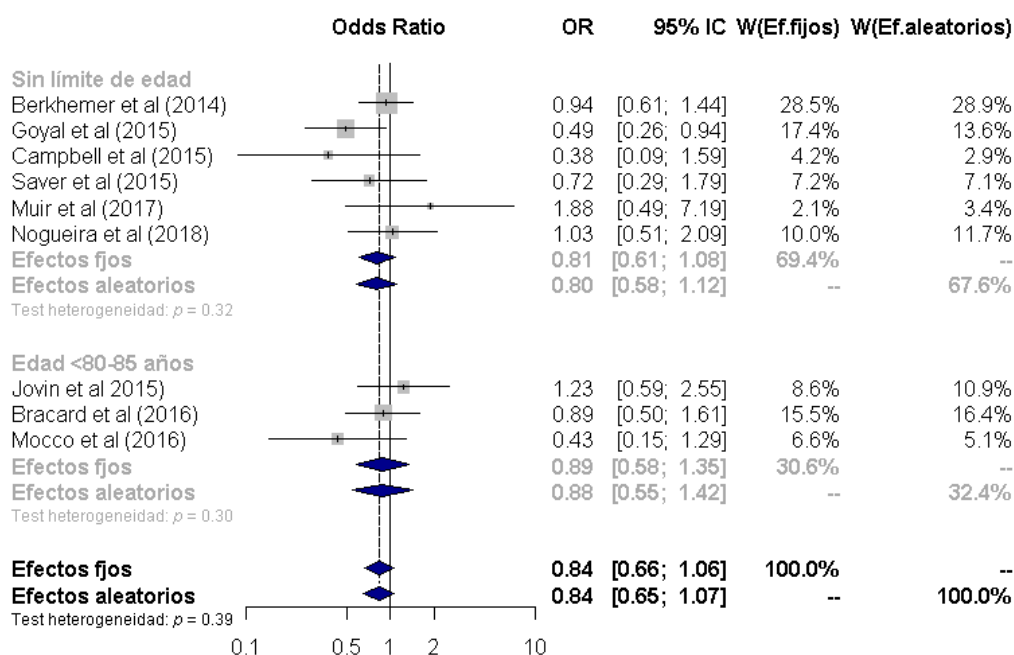
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	0.12	1	0.7271
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	0.09	1	0.7594

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²
- Estimador Mantel-Haenzel usado en el cálculo de Q y tau²

Figura 29: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el límite de edad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2.3.5.2 Análisis según tiempo de clínica

FUENTE	OR	IC al 95%	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
< 6 HORAS DE CLÍNICA				
Berkhemer et al (2014)	0.9388	0.6122; 1.4398	28.5	28.9
Campbell et al (2015)	0.3750	0.0885; 1.5899	4.2	2.9
Saver et al (2015)	0.7163	0.2872; 1.7865	7.2	7.1
Bracard et al (2016)	0.8939	0.4966; 1.6088	15.5	16.4
Mocco et al (2016)	0.4339	0.1460; 1.6088	6.6	5.1
Muir et al (2017)	1.8846	0.4938; 7.1934	2.1	3.4
ENTRE 8 Y 12 HORAS DE CLÍNICA				
Goyal et al (2015)	0.4915	0.2568; 0.9408	17.4	13.6
Jovin et al (2015)	1.2299	0.5930; 2.5509	8.6	10.9
ENTRE 6-24 HORAS DE CLÍNICA				
Nogueira et al (2018)	1.0345	0.5111; 2.0937	10.0	11.7

OR 95%-CI z valor p

Modelo de efectos fijos: 0.8354 [0.6603; 1.0569] -1.50 0.1339

Modelo de efectos aleatorios: 0.8354 [0.6520; 1.0704] -1.42 0.1550

Cuantificando heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0077$; $\tau = 0.0875$; $I^2 = 5.1\%$ [0.0%; 66.6%]; $H = 1.03$ [1.00; 1.73]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
8.43	8	0.3925

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I ²
< 6 horas de clínica	6	0.8449	0.6303 - 1.1326	4.43	0.0%
< 8-12 horas de clínica	2	0.7353	0.4564 - 1.1846	3.39	70.5%
Entre 6 y 24 horas de clínica	1	1.0345	0.5111 - 2.0937	0.00	-
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	Tau ²	Tau
< 6 horas de clínica	6	0.8477	0.6308 - 1.1393	0	0
< 8-12 horas de clínica	2	0.7654	0.3117 - 1.8795	0.2965	0.5446
Entre 6 y 24 horas de clínica	1	1.0345	0.5111 - 2.0937	-	-

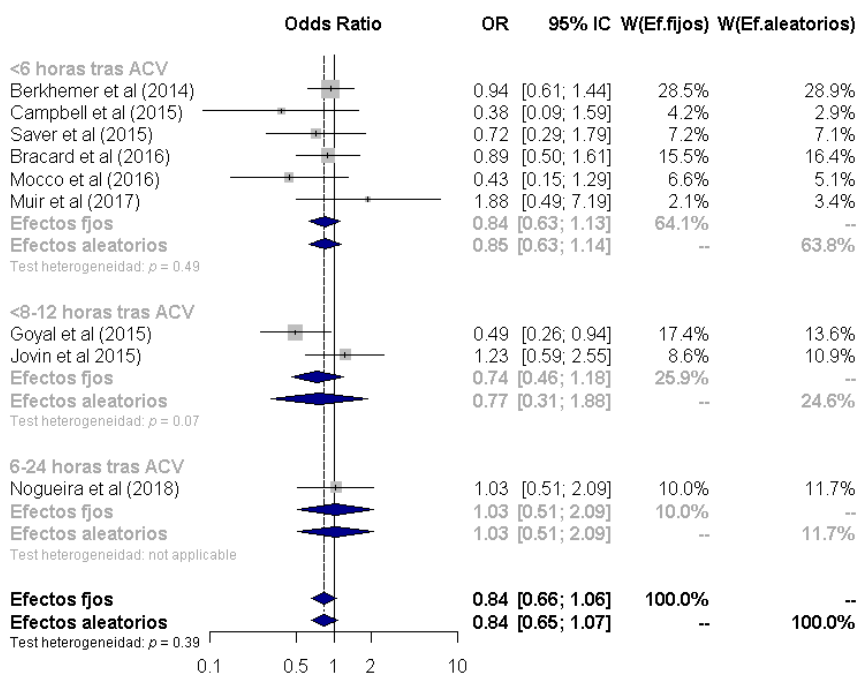
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	0.63	2	0.7284
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	0.34	2	0.8452

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para τ^2
- Estimador Mantel-Haenzel usado en el cálculo de Q y τ^2

Figura 30: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2.3.5.3 Análisis según uso de alteplasa

FUENTE	OR	IC al 95%	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
SIN USO DE ALTEPLASA				
Berkhemer et al (2014)	0.9388	0.6122; 1.4398	28.5	28.9
Goyal et al (2015)	0.4915	0.2568; 0.9408	17.4	13.6
Jovin et al (2015)	1.2299	0.5930; 2.5509	8.6	10.9
Nogueira et al (2018)	1.0345	0.5111; 2.0937	10.0	11.7
CON USO DE ALTEPLASA				
Campbell et al (2015)	0.3750	0.0885; 1.5899	4.2	2.9
Saver et al (2015)	0.7163	0.2872; 1.7865	7.2	7.1
Bracard et al (2016)	0.8939	0.4966; 1.6088	15.5	16.4
Mocco et al (2016)	0.4339	0.1460; 1.6088	6.6	5.1
Muir et al (2017)	1.8846	0.4938; 7.1934	2.1	3.4

	OR	95%-CI	z	valor p
Modelo de efectos fijos:	0.8354	[0.6603; 1.0569]	-1.50	0.1339
Modelo de efectos aleatorios:	0.8354	[0.6520; 1.0704]	-1.42	0.1550

Cuantificando heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.0077$; $\tau = 0.0875$; $I^2 = 5.1\%$ [0.0%; 66.6%]; $H = 1.03$ [1.00; 1.73]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
8.43	8	0.3925

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
	k	OR	IC al 95%	Q	I^2
Sin alteplasa	4	0.9717	0.6524 - 1.1647	4.19	28.4%
Con alteplasa	5	0.7696	0.5144 - 1.1514	4.01	0.1%
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
	k	OR	IC al 95%	τ^2	Tau
Sin alteplasa	4	0.8706	0.6086 - 1.2452	0.0384	0.1960
Con alteplasa	5	0.7719	0.5124 - 1.1628	0.0003	0.0184

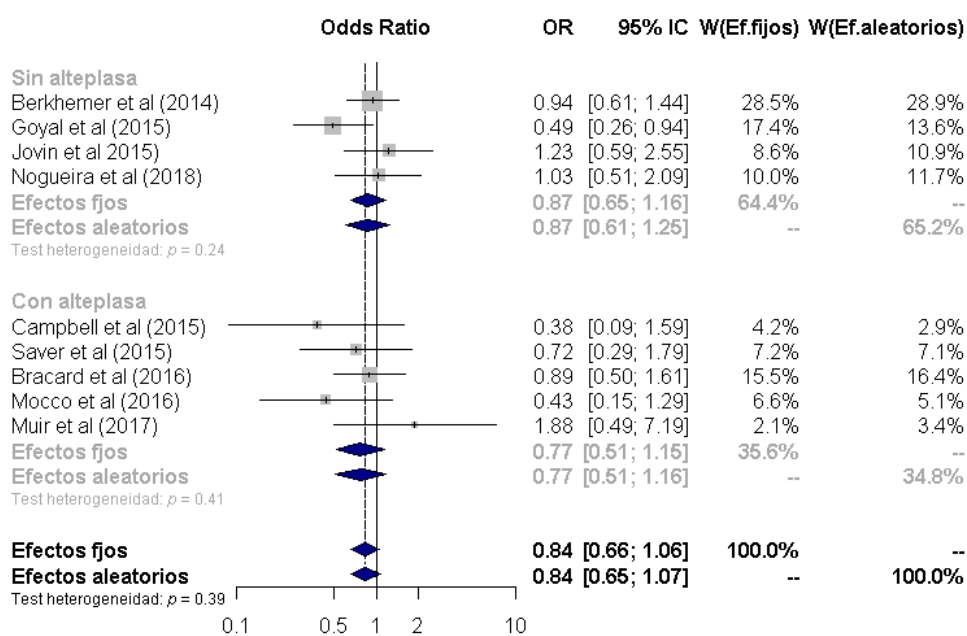
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	0.24	1	0.6228
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	0.19	1	0.6649

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para τ^2
- Estimador Mantel-Haenzel usado en el cálculo de Q y τ^2

Figura 31: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el uso de alteplasa de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



7.2.4 HEMORRAGIA INTRACRANEAL SINTOMÁTICA A LOS 90 DÍAS

Al igual que en la mortalidad, la incidencia de eventos adversos es un factor a tener en cuenta en el desarrollo de cualquier nuevo tratamiento y nueva evidencia que lo avale. Por lo que también se tuvo en cuenta la incidencia de una posible hemorragia intracraneal sintomática en los pacientes en este nuevo tratamiento durante 90 días tras el tratamiento.

Los resultados obtenidos de los ocho estudios incluidos en este análisis no fueron significativos en el análisis realizado teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido.

Tampoco se obtuvieron pruebas de una heterogeneidad significativa en la prueba realizada, con un valor p de 0.67.

FUENTE	OR	95% CI	% peso (modelo fijos)	% peso (modelo aleatorios)
MENOR DE 6 HORAS DE CLÍNICA				
Berkhemer et al (2014)	1.2312	0.6191; 2.4484	39.7	44.0
Goyal et al (2015)	1.3774	0.3811; 4.9784	11.0	12.6
Campbell et al (2015)	0.1887	0.0087; 4.0772	6.7	2.2
Jovin et al (2015)	2.5765	0.4883; 13.5943	5,2	7,5
Saver et al (2015)	0.1371	0.0070; 2.6892	9.5	2.3
Bracard et al (2016)	1.3923	0.3073; 6.3072	7.8	9.1
Mocco et al (2016)	0.9573	0.2533; 3.6178	12.1	11.8
Muir et al (2017)	N/A			
ENTRE 6-24 HORAS DE CLÍNICA				
Nogueira et al (2018)	1.9010	0.4624; 7.8159	8.0	10.4

	OR	95%-CI	z	valor p
Modelo de efectos fijos:	1.1759	[0.7583; 1.8235]	0.72	0.4692
Modelo de efectos variables:	1.2356	[0.7830; 1.9498]	0.91	0.3633

Cuantificando heterogeneidad

$\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0.0\%$ [0.0%; 67.6%]; $H = 1.00$ [1.00; 1.76]

Test de heterogeneidad:

Q	d.f	Valor p
4.88	7	0.6749

MODELO DE EFECTOS FIJOS					
< 6 horas de clínica	7	1.1129	0.7001 - 1.7691	4.48	0.0%
6-24 horas de clínica (DAWN)	1	1.9010	0.4624 - 7.8159	0.00	-
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS					
< 6 horas de clínica	7	1.1753	0.7259 - 1.9031	0	0
6-24 horas de clínica (DAWN)	1	1.9010	0.4624 - 7.8159	0.00	-

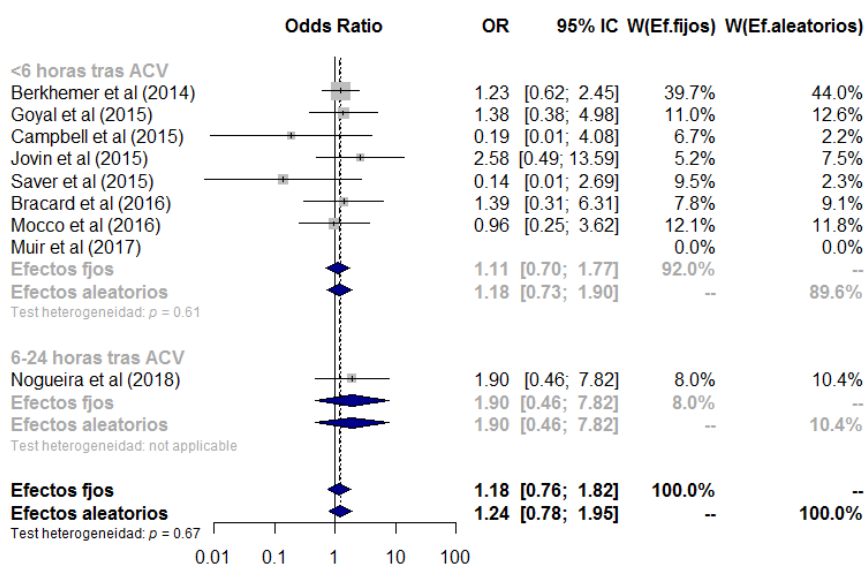
Test para las diferencias entre subgrupos

		Q	d.f	Valor p
MODELO DE EFECTOS FIJOS	ENTRE GRUPOS	0.50	1	0.4806
MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	ENTRE GRUPOS	0.40	1	0.5281

Detalles del método del metaanálisis:

- Método de Mantel-Haenszel
- Estimador DerSimonian para tau²
- Estimador Mantel-Haenszel usado en el cálculo de Q y tau²
- Corrección continua de 0.5 en estudios con frecuencias de cero.

Figura 32: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.



8. DISCUSIÓN

El envejecimiento progresivo de la población que vivimos ha provocado un aumento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades vasculares, como la cardiopatía isquémica y de las enfermedades cerebrovasculares. ^[1] La cardiopatía isquémica aguda y el ictus comparten el mismo mecanismo básico que es una interrupción brusca de la perfusión tisular, y que ambas patologías son tiempo-dependientes. El ictus isquémico agudo supone en España una importante causa de morbimortalidad, con una incidencia anual de 118 casos/100000 habitantes y una mortalidad de 29 casos por 100000 habitantes/año.

Como se ha mencionado, el ictus es una enfermedad cerebrovascular con un elevado impacto sanitario y supone una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados, junto con la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Además, es la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta y su morbimortalidad genera un gasto muy elevado para los servicios sanitarios y sociales. ^[6]

Este estudio realiza un análisis de los ensayos aleatorizados controlados en los que se utilizó la terapia endovascular comparándola a la terapia médica convencional utilizada hasta el momento a los pacientes con ictus isquémico agudo.

La eficacia de este tratamiento con respecto al tratamiento previo se pudo valorar mediante el análisis de nuestro objetivo primario, la puntuación en la escala mRS a los 90 días de los pacientes, así como la revascularización a las 24 horas, uno de los objetivos secundarios. Los resultados de este metaanálisis muestran que el uso de tratamiento endovascular con trombectomía mecánica está asociado con mejoras funcionales del pronóstico de los pacientes comparado con los grupos de control. ^[87]

Los efectos de la muestra de estudios concuerdan con la bibliografía consultada ^[88] en que el tratamiento endovascular se asocia con tasas más altas de revascularización demostrada a las 24 horas, con un resultado medio de un 78% de pacientes con un mTICI 2b-3. Estos resultados fomentaron la investigación sobre el tratamiento endovascular para el tratamiento de los pacientes con ictus isquémico y el éxito que ha tenido en mejorar su pronóstico. También concuerda con estos resultados el estudio TREVO 2 ^[52] con cifras mTICI altas en ambos grupos, tanto en los que se utilizó el dispositivo Trevo como en el Merci (86% y 60% respectivamente).

Entre los estudios incluidos en este metaanálisis, existieron diferencias en los criterios de inclusión para indicar el tratamiento endovascular.

Para evitar un sesgo por estas diferencias, se ha utilizado en el análisis de subgrupos en esta revisión sistemática, la presencia de un límite de edad superior de los pacientes, el uso de alteplasa y las diferentes ventanas terapéuticas. También existen otras diferencias entre los criterios de inclusión en las diferentes investigaciones, que no fueron analizadas por este metaanálisis, por ejemplo, en el estudio THERAPY ^[63] era necesario probar la existencia de un

trombo igual o más de 8 mm en una TC de corte fino.

Teniendo en cuenta el procedimiento endovascular a realizar, un criterio de inclusión que ha acabado siendo necesario, se fue aplicando en los estudios realizados más modernos. Por ejemplo, era necesaria una oclusión demostrada por pruebas de imagen, algo que se inició en el estudio MR CLEAN ^[56] y que continuó en los estudios más posteriores como SWIFT PRIME ^[59] y THRACE. ^[61]

En estudios más antiguos como el realizado por *Broderick et al* ^[89] y *Ciccione et al* ^[54] en el año 2013 no se consideraba necesario y no se realizaba nada más que un TC cerebral sin contraste. Esta prueba de imagen es fundamental para poder evitar que se trate de una hemorragia cerebral, lo que es uno de los diagnósticos diferenciales. Las diversas investigaciones concluyeron que era imprescindible la existencia de una prueba de imagen que demostrase la oclusión de gran vaso intracraneal que permitiera el tratamiento endovascular, como ahora es lo que se aplica en las guías de tratamiento ^[69]. Y de esta forma, el uso de las técnicas de imagen, llegando a la utilización de las secuencias más avanzadas de RM se ha vuelto un paso primordial para la valoración de los pacientes para asegurar una selección adecuada.

Las contraindicaciones del tratamiento endovascular existen ^[90] y son diferentes a las del tratamiento intravenoso, lo que permite que el abanico de pacientes en los que se puede usar esta técnica sea mayor. La edad es una de ellas y ha ido evolucionando con el tiempo.

En algunos de los primeros estudios se colocaba un límite de edad superior (REVASCAT o THRACE, por ejemplo), algo que ha ido evolucionando con el tiempo y ya no se considera como un criterio de exclusión.

Estos hallazgos contrastaron con la evidencia en el estudio publicado por *Zaidat et al* ^[91] desarrollado gracias a los datos extraídos de uno de los estudios ^[66] incluidos en este metaanálisis. En este estudio se realizó una comparación entre pacientes con puntuaciones ASPECTS comprendidas entre 0 y 5, con pacientes menores de 65 y mayores de 75 años y se concluyó que los pacientes con menor edad tenían mejor pronóstico y resultados funcionales.

Al igual que en otras patologías, la evidencia nos inclina a realizar a un manejo individualizado y hacer una selección adecuada de los pacientes. Es así como en el estudio DAWN ^[71], se consiguió aumentar el tiempo de evolución permitido con la adición de otros factores de inclusión, como la presencia de un *mismatch* en el volumen de infarto. En este estudio, el beneficio de la trombectomía mecánica fue constante en el análisis por subgrupos que incluían la edad entre otros.

Aunque también hay que mencionar que existen estudios en los que se propone que la severidad de los ictus en pacientes no incluidos en ensayos clínicos es mayor que en los incluidos en ensayos clínicos ^[92] que podría ser considerada como una limitación de esta clase de revisiones.

El evento adverso más grave que puede existir es la muerte de los pacientes con esta patología por lo que se decidió valorar la incidencia de la mortalidad entre los estudios sin que se observasen diferencias significativas entre los grupos por lo que el tratamiento endovascular no asoció mayor mortalidad que el tratamiento médico. En el análisis de sensibilidad de la mortalidad fue significativo el análisis de sensibilidad en nuestro metaanálisis, viendo que el efecto en los pacientes tras el tratamiento endovascular fue positivo. La obtención de este resultado significativo (OR estimado de 2.25 con una $p < 0.001$) significa que los resultados de los distintos metaanálisis son parecidos, y el efecto es la disminución de la mortalidad con una magnitud similar.

Estos resultados están en la misma línea que los obtenidos en otros estudios y metaanálisis [93, 94], sin que en el presente existiera una heterogeneidad significativa ($I^2 = 5.1\%$) en esta variable.

Tampoco se observaron diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas de estos pacientes entre ambos brazos de estudio y tampoco en los resultados de este metaanálisis, con un efecto ligeramente protector con un valor de OR de 0.8354 (intervalo de confianza al 95% de 0.652-1.0704, $p=0.15$) pero no llegó a ser significativo. Este valor fue similar al obtenido en otros metaanálisis [87] con un valor de 1.12 (intervalo de confianza al 95% de 0.77-1.63; $p=0.56$).

Para valorar los resultados angiográficos de la trombectomía mecánica existen varias posibilidades. Debemos tener en cuenta que se variaba en los estudios entre las diferentes técnicas que existen para la trombectomía mecánica en los inicios del cambio de paradigma en el tratamiento. El tratamiento endovascular se puede realizar bien por aspiración, un dispositivo Solitaire® o el uso de diferentes ejemplos de stent retriever [51, 94, 95]. En las diferentes investigaciones que se realizaron no se ha conseguido demostrar una superioridad clara entre los diferentes abordajes, dado que existen múltiples factores que pueden influir en esta valoración. En los estudios que hemos incluido, las oscilaciones de los porcentajes van desde un 58.7 % del estudio ESCAPE [58] hasta la mayor que se obtuvo en el SWIFT PRIME [59] de un 88%.

Estas oscilaciones se pueden deber a diferentes factores, entre los cuales puede estar la experiencia de los neurorradiólogos intervencionistas, la elección de pacientes más que por la elección de técnica. Por ejemplo, los resultados en los estudios que incluyeron un 100% de pacientes con uso de aspiración (THERAPY y ADAPT FAST) es peor que en estudios de un 100% de pacientes con uso del dispositivo Solitaire® (EXTEND-IA, SWIFT PRIME y STRATIS) que estaban alrededor de un 88%. Sin embargo, el porcentaje alcanzado en otro de los estudios (PISTE) fue de un 87%, con diferentes porcentajes de uso de los dispositivos, un 68% se utilizó stent retrievers y en un 32% se usó el método de aspiración.

En esta revisión sistemática no se ha podido concluir que ninguna de las opciones disponibles para realizar el tratamiento endovascular sea superior a las demás; a pesar de que se han incluido estudios que utilizan los diferentes abordajes, pero no se ha realizado un estudio específico en este apartado.

Sí que se han publicado estudios en los que propuso demostrar cuál de los abordajes proporcionase mejor pronóstico en la bibliografía. Por ejemplo, el estudio COMPASS ^[96] concluyó que la aspiración directa con un solo pase es una alternativa al uso de stent retrievers y que no era inferior a esta. Esto hizo que la aspiración fuese considerada una elección válida y provocó un mayor desarrollo de la técnica endovascular en centros en los que no se dispusiese de dispositivos tipo stent retrievers, y por eso existieron estudios como el incluido en esta investigación, el ADAPT FAST.

El estudio publicado por *Tsang et al* ^[97] en el año 2018 realizó una revisión sistemática de dieciocho estudios con una población de 2893 pacientes comparando trombectomías realizadas primero con stent retriever o con aspiración. Tampoco se consiguió demostrar una superioridad clara de ninguno de los dos abordajes en conseguir un mejor pronóstico, pero sí que hubo diferencias significativas en una mejor recanalización vascular valorada mediante la escala mTICI. Las cifras fueron similares a las de nuestra revisión y son de un 74.9% en el stent retriever vs 66.4%, en la aspiración con un OR calculado de 1.53 (1.14-2.05), lo que le otorgaba la significación estadística.

Como se mencionaba previamente, en este estudio ^[97] no se consiguió probar que las diferentes técnicas de tratamiento endovascular del ictus isquémico resultasen en una mayor independencia funcional pero lo que si se ha demostrado es que este tratamiento sí que provoca un mejor beneficio clínico a los pacientes comparado con el tratamiento médico previo, con o sin el uso de trombolítico intravenoso.

Los resultados de nuestro estudio confirman esta hipótesis, con un Odds Ratio calculado de 2.2 y están en la misma línea que otros publicados, donde las cifras son similares, por ejemplo, como en *Badhiwala et al* ^[87] que fue de 1.71 (1.18-2.49); todos ellos con significación estadística.

Los datos de independencia funcional que proporciona este tratamiento son alentadores, ya que la incidencia del ictus continúa en ascenso, pero con la investigación y el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento permiten que los pacientes resulten en las menores secuelas posibles.

Tanto la independencia funcional como las puntuaciones mRS a los 90 días de los pacientes en los que se realizó el tratamiento endovascular fueron mejores que en las que se utilizó la terapia médica, pero en otros estudios se confirmó que este beneficio fue mayor en los pacientes en los que se utilizó de forma concomitante alteplasa, que corresponde con el r-tPA intravenoso. ^[87] De forma intuitiva, parecería que el uso de un trombolítico intravenoso debería mejorar las posibilidades de los pacientes en conseguir una recanalización exitosa y, por tanto, un mejor pronóstico funcional. ^[98]

U Pero debemos tener en cuenta que las poblaciones en las que se puede dar este fármaco también son diferentes dado que las contraindicaciones son extensas, como que el tiempo de evolución puede ser mayor, y esto puede estar en relación con que las poblaciones a estudio no son comparables.

Sin embargo, los resultados de nuestro metaanálisis no fueron concluyentes a este respecto y no se encontraron diferencias significativas, lo que hace posible que las poblaciones que se sometieron al tratamiento endovascular y las que no sí que puedan ser similares.

Uno de los predictores de resultado clínico que decidimos estudiar fue la edad. Se tuvo en cuenta por la voluntad de los estudios incluidos de que existiera un límite de edad superior para ser parte de la población diana.

Se observó que este límite fue un factor significativo en una mayor puntuación mRS a los 90 días, el objetivo principal de este estudio y por tanto también en los datos de independencia funcional, con un OR de 1.83 (intervalo de confianza del 95% 1.55-2.16; $p < 0.0001$). Este resultado contrasta con el de las investigaciones consultadas como parte de la bibliografía [87] en el que no se observó una diferencia significativa, entre ambos subgrupos, aunque sí con un peso mayor al uso del abordaje endovascular como mejoría clínica.

Estas diferencias pueden ser debidas a que en este caso las poblaciones a estudio fueran más homogéneas en sus características basales y, por tanto, a pesar de una mayor edad de los pacientes, el beneficio fue similar por sus condiciones clínicas favorables.

El límite de edad no solo existió en los estudios incluidos en esta revisión sistemática, sino que de manera consistente y en múltiples estudios había una baja representación de los mayores de 85 años. Se comenzó a corregir esta tendencia con estudios pequeños como el de un único centro de Corea del Norte [99] en los que se descubrió que no existían mayores tasas de complicaciones ni de muerte en este tipo de pacientes. Pero el procedimiento sí resultaba más dificultoso bajando la tasa de revascularización hasta un 40%, cifra baja y que no eran próximas a ninguno de los estudios incluidos en esta investigación, incluso los más antiguos publicados en el 2013 NASA [68] y STAR [67] alcanzaban cifras de un 79 y 76% respectivamente.

Estos datos podían indicar que la edad era un predictor del resultado angiográfico pero la investigación llevada a cabo por Meyer *et al* en el año 2020 [100] fue por otra dirección. En este estudio se valoraron los pacientes mayores de 90 años que formaban parte del registro alemán de tratamiento endovascular, con una población de 203 pacientes. La información obtenida indicaba que la trombectomía era segura y efectiva en estos pacientes mayores, con una tasa puntuación mTICI >2b de un 75.9%, a pesar de unas mayores tasas de mortalidad. Pero en este caso, el buen resultado funcional de los pacientes fue definido como una puntuación mRS menor o igual a 3, una definición en la que difería del resto de la bibliografía consultada. Este cambio de paradigma está probablemente en relación con la mayor edad de los pacientes, que provoca que las posibles discapacidades no sean causadas por el ictus o por el tratamiento, sino solamente por la edad.

Lo que concluye esta investigación [100] es que la decisión de realizar una trombectomía mecánica a este tipo de pacientes debe ser realizada en base a otros datos, como las puntuaciones NIHSS inicial y ASPECTS y no tener en cuenta la edad como factor principal, que fue uno de los criterios de selección que se utilizó en los estudios incluidos en esta revisión sistemática, dado que un resultado clínico y funcional favorable es posible en pacientes añosos.

La trombectomía mecánica fue una técnica novedosa en el momento en el que se publicaron estos estudios, por lo que los resultados en el ámbito técnico a lo largo del tiempo de dominio y aprendizaje han ido mejorando. Esto se puede observar con los resultados de las puntuaciones mTICI de los estudios incluidos según su fecha de publicación. De esta forma, la menor tasa en la escala mTICI corresponde al estudio MR CLEAN ^[56] con un 58.7% mientras que el estudio de mayor reciente publicación, que corresponde con el DAWN ^[71] muestra una tasa más alta, de un 84,1%. La mejora de los valores puede deberse a varios factores: influyen los distintos tipos de dispositivos, pero también su continua mejora técnica, pero también la práctica constante de los que manejan estos instrumentos. Estos aspectos resultan en mejores resultados para los pacientes con mejores puntuaciones en las escalas de valoración clínica, como la utilizada en esta revisión o el valor de la escala NIHSS al alta hospitalaria.

Este metaanálisis combina la información de múltiples estudios con diferentes poderes estadísticos. Puede indicar que hace falta más investigación y ayudarla en un futuro en una mejor valoración del éxito de la trombectomía mecánica como tratamiento del ictus isquémico. Se deben realizar nuevas búsquedas para poder entender mejor la relación entre las diferentes variables dependientes del paciente, de la enfermedad y el tratamiento con el resultado clínico y del procedimiento endovascular.

De esta forma se podrá encontrar los factores definitivos que marcan la utilización de este abordaje. Este trabajo permitiría que se delimitasen mejor los valores de variables como la edad, el uso de alteplasa o la ventana terapéutica probablemente el más importante de todos los posibles, y de esta forma poder optimizar el tratamiento.

También, la utilización en el tiempo de esta nueva técnica puede permitir el desarrollo de estudios más potentes, con mayor poder diagnóstico y poblaciones más numerosas que pueden permitir dilucidar cuál de los abordajes tiene un mejor pronóstico y menores proporciones de efectos adversos, lo cual puede influenciar las prácticas clínicas.

9. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Esta investigación tiene limitaciones tanto propias como de los estudios que incluye esta revisión sistemática. Los datos de los ensayos incluidos fueron diferentes, tanto por sus diferencias en la metodología como por las variables que decidieron incluir en lo publicado en las revistas científicas, lo que influye de forma secundaria a nuestra investigación de manera básica, dado que son estos *papers* de los que tomamos la información incluida en la base de datos efectuada.

Además, existen diferencias en la inclusión de los pacientes en las distintas investigaciones, pudiendo despreciar a aquellos pacientes más graves, sin que se puedan añadir a estos estudios.

A pesar de estas limitaciones, las pruebas de heterogeneidad no han dado valores significativos lo que indica que el metaanálisis realizado no ha presentado condiciones desfavorables en las que llevarse a cabo.

10. CONCLUSIONES

1. La terapia endovascular con trombectomía mecánica utilizada en los pacientes con ictus isquémico agudo resulta en menores secuelas, un beneficio clínico significativo y mayores tasas de revascularización en comparación con los pacientes tratados únicamente con fármacos intravenosos.

2. Las indicaciones del tratamiento endovascular son más amplias que la terapia intravenosa, pero es preciso tener demostrado la presencia de un trombo intracraneal para que la punción no sea fútil, de ahí que las técnicas de imagen hayan tomado tanta importancia.

3. La investigación y los resultados de los diferentes estudios indican que el resultado funcional de los pacientes mejora a medida que se utilizan las pruebas de imagen como criterio de inclusión en los diferentes estudios, por lo que los radiólogos y las técnicas de imagen han ido tomando importancia en el manejo del paciente que padece un ictus isquémico agudo.

4. El uso de la trombectomía mecánica como tratamiento en los pacientes con ictus isquémico agudo no presenta tasas mayores de efectos adversos de mortalidad a los 90 días, por lo que es segura y fiable.

5. El análisis de la variable de mortalidad no resultó significativo estadísticamente pero el análisis de sensibilidad específico sí que lo fue, lo que indica que el efecto de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico agudo fue positivo (con una Odds Ratio de 2.25 con un valor p menor a 0.001).

6. Tampoco se han observado mayores tasas de complicaciones hemorrágicas en los pacientes en los que se realizó trombectomía mecánica.

7. La eficacia del tratamiento con respecto al tratamiento médico previo se valoró mediante el análisis de nuestro objetivo primario, la puntuación en la escala mRS a los 90 días de los pacientes, así como la revascularización a las veinticuatro horas, uno de los objetivos secundarios. Los resultados de este metaanálisis muestran que el uso de tratamiento endovascular con trombectomía mecánica está asociado con mejoras funcionales del pronóstico de los pacientes comparado con los grupos de control.

8. Una edad menor puede ser un factor predictor de un mejor resultado, tanto angiográfico como clínico, pero debe realizarse mayor investigación a este respecto para no discriminar pacientes que se puedan beneficiar.

9. Los resultados de la variable de la revascularización a las veinticuatro horas han ido mejorando a lo largo de los años por lo que se podría inferir que existe una mejoría de los resultados a medida que ha aumentado la experiencia en el tratamiento endovascular.

10. Se deben realizar más estudios y nuevas investigaciones sobre el tratamiento con trombectomía mecánica en el ictus isquémico agudo para poder concluir más afirmaciones de una forma claramente significativa.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedad Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. ISBN 84-8124-225-X.
2. Sempere A, Duarte J, Cabezas C, Claveria LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke*. 1996; 27: 667-671.
3. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG for the TIA Working Group. Discussion and Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology*. 2004; 62 (8 suppl 6): S29-S34.
4. Lacruz F, Herrera M, Bujanda M, Erro, E, Gallego, J. Clasificación del ictus. *ANALES Sis San Navarra*. 2000; 23(3):59-65.
5. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):272-81.
6. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega-Q S, Díaz-Guzmán J, Rivera-Navarro J, Molina JA, Olazarán-Rodríguez J, Morales-González JM. The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and main neurological findings. *Neurología*. 2008;46 (7):416-423.
7. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminofen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 1995; 333:1581-1587.
8. Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jun 14;7(7):400-409.
9. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981;54(6):773-782.
10. Powers WJ, Grubb RL Jr, Darriet D, et al. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5(4): 600-608.
11. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology*. 2002;222(1):227-36.

12. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of Stroke: Part 2, Pathophysiology at the Molecular and Cellular Levels and Corresponding Imaging Changes. *AJR*. 2012; 198:63–74.
13. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–725.
14. Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007; 87:179–197.
15. Sánchez-Chávez JJ. El área de penumbra. *Rev Neurol*. 1999; 28 (8): 810-816.
16. Vicente Bártulos A, Martínez San Millán JS, Carreras Aja M. TC multimodal en el diagnóstico del código ictus. *Radiología*. 2011;53(1):16-22.
17. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010;17(3):197-218.
18. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368:914–23.
19. Liu YW, Tang ER, Allmendinger AM, Spektor V. Evaluation of CT Perfusion in the Setting of Cerebral Ischemia: Patterns and Pitfalls. *Am J Neuroradiol*. 2010; 31 (9):1552–1563.
20. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7): e46-e215.
21. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale A Cautionary Tale. *Stroke*. 2017; 48: 513-519
22. Turner R, Vink R, Inhibition of neurogenic inflammation as a novel treatment for ischemic stroke *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. 2007 Oct 1;11: E24.
23. Desai SM, Ortega-Gutiérrez S, Sheth SA, Farooqui M, et al. Clinically Approximated Hypoperfused Tissue in Large Vessel Occlusion Stroke *Stroke*. 2021; 52:2109–2114.

24. Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *Journal of the American Medical Association*. 1958; 167:1705-9.

25. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke*. 1992; 23:1826-39.

26. Broderick, JP, Lu, M, Kothari, R, et al. Finding the most powerful measures of the effectiveness of tissue plasminogen activator in the NINDS tPA stroke trial. *Stroke*. 2000; 31(10): 2335-2341.

27. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 276:1017-1025.

28. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998; 352:1245-51.

29. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-774.

30. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317-29.

31. Lee KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695-703.

32. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379:2364-72.

33. Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7: 400-409.

34. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke.

PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998; 29: 4–11.

35. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282: 2003–11.

36. Powers WJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke: is intra-arterial better than intravenous? A treatment effects model. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(5): 401-403.

37. Wikholm G. Mechanical intracranial embolectomy: A report of two cases. *Interv Neuroradiol*. 1998; 4:159-64.

38. Wikholm G. Transarterial embolectomy in acute stroke. *Am J Neuroradiol*. 2003; 24:892-4.

39. Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann HJ. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: necessity of flow reversal. *Stroke*. 2002; 33:2232-2235.

40. Nesbit GM, Luh G, Tien R, Barnwell SL. New and future endovascular treatment strategies for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15: S103-10.

41. Felten RP, Odgen NR, Peña C et al. The Food and Drug Administration medical Device review process: clearance of a clot retriever for use in ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 404-6.

42. Smith WS, Sung G, Starkman S et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36: 1432-8.

43. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al., for the Multi MERCI investigators. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke final results of the Multi MERCI Trial. *Stroke*. 2008; 39:1205–12.

44. Boyle K, Joundi RA, Aviv RL. An historical and contemporary review of endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Neurovascular Imaging*. 2017; 3:1

45. The Penumbra Pivotal Stroke Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009; 40:2761-8.

46. Henkes H, Flessler A, Brew S, et al. A novel microcatheter-delivered, highly-flexible and fully-retrievable stent, specifically designed for intracranial use. *Interv Neuroradiol*. 2003;

9:391-3.

47. Pérez MA, Miloslavski E, Fischer S, Bazner H, Henkes H. Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *J Neurointerv Surg.* 2012;4: e32.

48. Castaño C, Serena J, Davalos A. Use of the New Solitaire (TM) AB Device for Mechanical Thrombectomy when Merci Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot. A Case Report. *Interv Neuroradiol.* 2009; 15:209-14.

49. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke.* 2010; 41:1836-40.

50. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafe A, Andersson T, Gralla J. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012; 43:2699-705.

51. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallelgroup, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380:1241-9.

52. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 2012; 380:1231-40.

53. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368:914-923.

54. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368:904-913.

55. Broderick JP, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Executive Committee. Reimbursement for thrombectomy devices in patients who are ineligible for intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke.* 2013 May;44(5):1215-6.

56. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372:11-20.

57. Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15:343.

58. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:1019-1030.
59. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2285-2295.
60. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015; 372:1009-1018.
61. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2296-2306.
62. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016 Oct;15(11):1138-47.
63. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, Frei D, Shownkeen H, Budzik R, Ajani ZA, Grossman A, Altschul D, McDougall C, Blake L, Fitzsimmons BF, Yavagal D, Terry J, Farkas J, Lee SK, Baxter B, Wiesmann M, Knauth M, Heck D, Hussain S, Chiu D, Alexander MJ, Malisch T, Kirmani J, Miskolczi L, Khatri P; THERAPY Trial Investigators. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2331-8.
64. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, Brown MM, Madigan J, Lenthall R, Robertson F, Dixit A, Cloud GC, Wardlaw J, Freeman J, White P; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(1):38-44.
65. Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, Spiotta A, Mokin M, Dewan M, Quarfordt S, Battenhouse H, Turner R, Chaudry I. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(4):260-4.
66. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, Saver JL, Hellinger FR Jr, Yavagal DR, Yao TL, Liebeskind DS, Jadhav AP, Gupta R, Hassan AE, Martin CO, Bozorgchami H, Kaushal R, Nogueira RG, Gandhi RH, Peterson EC, Dashti SR, Given CA 2nd, Mehta BP, Deshmukh V, Starkman S, Linfante I, McPherson SH, Kvamme P, Grobelny TJ, Hussain MS, Thacker I, Vora N, Chen PR, Monteith SJ, Ecker RD, Schirmer CM, Sauvageau E, Abou-Chebl A, Derdeyn CP, Maidan L, Badruddin A, Siddiqui AH, Dumont TM, Alhajeri A, Taqi MA, Asi K, Carpenter J, Boulos A, Jindal G, Puri AS, Chitale R, Deshaies EM, Robinson DH, Kallmes DF, Baxter BW, Jumaa MA, Sunenshine P, Majjhoo A, English JD, Suzuki S, Fessler RD, Delgado Almandoz JE, Martin JC, Haussen DC;

STRATIS Investigators. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke*. 2017;48(10):2760-2768.

67. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke [published correction appears in *Stroke*. 2013 Dec;44(12):e239. Moreno, Alfredo [corrected to Moreno, Antonio]] [published correction appears in *Stroke*. 2021 Jan;52(1): e48]. *Stroke*. 2013; 44(10):2802-2807.

68. Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin C, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Linfante I, Dabus G, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi MA, Abraham MG, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Yoo AJ, Abou-Chebl A, Chen PR, Britz GW, Kaushal R, Nanda A, Issa MA, Nogueira RG. North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke registry: post-marketing revascularization and clinical outcome results. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(8):584-8.

69. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. NICE Guideline, No. 128. National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 May. ISBN-13: 978-1-4731-3386-0.

70. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535

71. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.

72. Pexman JH, Barber PA, Hill MD et-al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol*. 2001;22 (8): 1534-42.

73. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19:604–607

74. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P et-al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44 (9): 2650-63.

75. Gerber JC, Miaux YJ, von Kummer R. Scoring flow restoration in cerebral angiograms after endovascular revascularization in acute ischemic stroke patients. *Neuroradiology*. 2015;57(3):227-40.

76. Molina Arias M. Aspectos metodológicos del metaanálisis (1). *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018; 20:297-302.

77. Escrig Sos VJ, Lluca Abella JA, Granel Villach L, Bellver Oliver M. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2021; 34: 44-51.

78. Clarke M, Brice A, Chalmers I. Accumulating Research: A Systematic Account of How Cumulative Meta-Analyses Would Have Provided Knowledge, Improved Health, Reduced Harm and Saved Resources. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e102670.

79. Walker E, Hernández AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 75: 431-439

80. Ruano-Raviña A, Figueiras A, Barros-Dios JM. El metaanálisis a debate. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(11): 435-439.

81. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis. *Cad Aten Primaria*. 2005; 12(2): 109-112.

82. Guallar E, Banegas JR, Martín-Moreno JM, Del Río A. Metaanálisis: su importancia en la toma de decisiones clínicas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 509-517.

83. Molinero Casares LM. Metaanálisis: claves para interpretar una herramienta de investigación controvertida. *Hipertensión*. 2001; 18(5): 232-240.

84. Egger M, Smith GD. Meta-analysis bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998; 316: 61-66.

85. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(10):724-728.

86. Fau, C, Nabzo S. Metaanálisis: bases conceptuales, análisis e interpretación estadística. *Rev Mex Oftalmol*. 2020; 94(6):260-273.

87. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, Kulkarni

AV, Singh S, Alqahtani A, Rochweg B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Metaanalysis. *JAMA*. 2015 ;314(17):1832-43.

88. Puñal Riobóo J, Atienza Merino G. Seguridad y eficacia de la trombectomía mecánica mediante stent retrievers en el tratamiento del ictus isquémico agudo. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. NIPO: 680-14-077-X. Depósito legal: C-1162-2014

89. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.

90. Rengel MD, Gil Romero J, De Freitas Rodriguez A et al. Trombectomía mecánica en el ictus: análisis retrospectivo en un año de experiencia. *Intervencionismo*. 2018;18(3):89-97.

91. Zaidat OO, Liebeskind DS, Jadhav AP, et al. Impact of Age and Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score 0 to 5 on Mechanical Thrombectomy Outcomes: Analysis from the STRATIS Registry. *Stroke*. 2021;52(7):2220-2228.

92. Qureshi AI, Singh B, Huang W, Du Z, Lobanova I, Liaqat J, Siddiq F. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients Performed Within and Outside Clinical Trials in the United States. *Neurosurgery*. 2020;86(1): E2-E8.

93. Jiang SW, Wang HR, Peng Y, Sun H, Chen M, Fei AH, Pan SM. Mechanical thrombectomy by Solitaire stent for treating acute ischemic stroke: A prospective cohort study. *Int J Surg*. 2016; 28:2-7.

94. Touma L, Filion KB, Sterling LH, Atallah R, Windle SB, Eisenberg MJ. Stent Retrievers for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2016;73(3):275-81.

95. Khatri P. Assess the Penumbra System in the Treatment of Acute Stroke (THERAPY). Paper presented at the European Stroke Organization (ESO) Conference 2015; April 20, 2015; Glasgow, Scotland.

96. Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, Levy EI, Snyder KV, Hanel RA, Aghaebrahim A, Woodward BK, Hixson HR, Chaudry MI, Spiotta AM, Rai AT, Frei D, Almandoz JED, Kelly M, Arthur A, Baxter B, English J, Linfante I, Fargen KM,

Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):998-1008.

97. Tsang COA, Cheung IHW, Lau KK, Brinjikji W, Kallmes DF, Krings T. Outcomes of Stent Retriever versus Aspiration-First Thrombectomy in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(11):2070-2076.

98. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, et al; RECANALISE investigators. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):802-809.

99. Kim DH, Kim SU, Sung JH, Lee DH, Yi HJ, Lee SW. Significances and Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Acute Infarction in Very Elderly Patients: A Single Center Experience. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(6):654-660.

100. Meyer L, Alexandrou M, Flottmann F, Deb-Chatterji M, Abdullayev N, Maus V, Politi M, Bernkopf K, Roth C, Kastrup A, Hanning U, Brekenfeld C, Thomalla G, Gerloff C, Mpotsaris A, Papanagiotou P, Fiehler J, Leischner H; German Stroke Registry–Endovascular Treatment (GSR-ET) †. Endovascular Treatment of Very Elderly Patients Aged ≥ 90 With Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 3;9(5): e014447

12. ANEXOS

12.1 ANEXO I: ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasa de letalidad por cada 100 altas en adultos de edad ≥ 45 años entre 2009-2011. Fuente: Stroke Alliance for Europe, King's College Hospital, 2012. (CC BY-NC 3.0 ES).

Figura 2: Representación gráfica de los estados vasculares por los que pasa el tejido cerebral según el valor de flujo sanguíneo cerebral (FSC) que recibe. La normalidad por minuto es una cifra de FSC de 50-80 mL por cada 100 gramos de tejido cerebral, la oligohemia es de 20-50 mL, la penumbra es de 10-20 mL y el infarto, el tejido que ya no es viable, le corresponde un flujo menor de 10 mL.

Figura 3: Hiperdensidad de la arteria cerebral media izquierda, signo indirecto de infarto agudo (flecha roja). Créditos al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

Figura 4: Hiperseñal en secuencias de difusión del territorio irrigado por la arteria cerebral media izquierda, en relación con ictus isquémico (señalado por la flecha verde en la imagen de RM). Créditos al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

Figura 5: Un hombre de 64 años acudió a urgencias por un déficit focal que le provocaba una paresia del brazo izquierdo. Se le realizó un TC cerebral sin contraste y estudio TC de perfusión. El TC cerebral (A) no mostró signos de infarto agudo ni de hemorragia. En el estudio TC de perfusión (imágenes B, C y D), el mapa de flujo sanguíneo cerebral (B) nos evidencia un área de disminución en el segmento anterior del territorio de la ACM derecha. Existe una prolongación correspondiente en el mapa de TTM (C) y similar en el TP (D). Créditos al Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

Figura 6: Representación con su autorización del sistema Penumbra® usado para la trombectomía mecánica. Autorización para el uso de la figura 6 por parte de la empresa Penumbra incluida en el Anexo I.

Figura 7: Diagrama de flujo con representación de la revisión sistemática llevada a cabo para la realización de este metaanálisis.

Figura 8: Categorías y definición de cada una de las categorías de la escala mRS.

Figura 9: Escala mTICI. En Entre los diferentes grados, en los últimos años se ha propuesto añadir el grado 2c que todavía está pendiente de aprobación por el consenso previo

Figura 10: Representación gráfica del análisis global de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 11: Representación gráfica del análisis acumulado de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.

Figura 12: Representación gráfica del análisis de sensibilidad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 13: Representación gráfica del gráfico de embudo para el sesgo de publicación.

Figura 14: Representación de los resultados por subgrupos según el límite de edad utilizando el modelo de efectos fijos.

Figura 15: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el límite de edad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 16: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 17: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el uso de alteplasa de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 18: Representación gráfica del análisis global, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 19: Representación gráfica del análisis acumulado de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.

Figura 20: Representación gráfica del análisis de sensibilidad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.

Figura 21: Representación gráfica del análisis del sesgo de publicación.

Figura 22: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el límite de edad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 23: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y

aleatorios.

Figura 24: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el uso de alteplasa de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 25: Representación gráfica del análisis global, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 26: Representación gráfica del análisis acumulado, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.

Figura 27: Representación gráfica del análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos aleatorios.

Figura 28: Representación gráfica del análisis del sesgo de publicación.

Figura 29: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el límite de edad de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 30: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 31: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el uso de alteplasa de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Figura 32: Representación gráfica del análisis por subgrupos, teniendo en cuenta el tiempo de clínica permitido de los OR de los diferentes artículos según el modelo de efectos fijos y aleatorios.

12.2 ANEXO II: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE LA FIGURA

AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE FIGURAS POR PARTE DE PENUMBRA



LICENSE AGREEMENT

This License Agreement (“**Agreement**”) is entered into as of December 9, 2022, (the “**Effective Date**”) by and between Penumbra, Inc. with its principal place of business at One Penumbra Place, Alameda, CA 94502 (“**Penumbra**” or “**Licensor**”), Alexandra Maestro a medical doctor at complejo hospitalario “Juan Canalejo” de la Coruña, Spain and José Manuel Pumar a medical doctor at Universidad de Santiago de Compostela (Alexandra Maestro and José Manuel Pumar together referred to “**Licensee**”).

WHEREAS, Penumbra is the legal owner (or licensee with a right to sublicense) of certain proprietary, promotional, educational and informational materials, images, and other copyrightable works available on Licensor’s website, specifically Images of Penumbra’s Mechanical Neuro Thrombectomy – Penumbra System (the “**Works**”); and

WHEREAS, Licensee desires to use the Works as set out in this Agreement.

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties hereto hereby agree as follows:

TERMS OF AGREEMENT

1. **License Grants.** Penumbra hereby grants to Licensee a non-exclusive, worldwide, non-transferrable, non-sublicensable, license to use, reproduce, and display the Works, including to digitally manipulate, crop, or resize the Works, and to use, reproduce, and display the resulting materials for the following purpose(s) only: for publication on a Doctoral Thesis.
2. **Representations and Warranties.** Licensee represents and warrants that:
 - a. Licensee shall ensure that all potential risks and benefits of procedures depicted in the Works are appropriately disclosed based on the audience of the publications, in particular when the Works are intended for a patient audience; and
 - b. Licensee shall not:
 - i. sublicense, sell, assign, convey or transfer Licensee’s rights to use the Works or any other rights provided under this Agreement;
 - ii. use, reproduce, distribute, or display the Works in any manner that is defamatory;
 - iii. take any action in connection with the Works that violates any applicable law; or
 - iv. materially modify or alter the Works without the advance written permission of Penumbra.
3. **Ownership.** Except as expressly granted in this Agreement, Penumbra retains all rights, title and interest in and to the Works. No title or ownership interest in or to the Works is transferred to Licensee by virtue of this Agreement. Licensee hereby acknowledges that nothing

in this Agreement is meant or shall be deemed to give Licensee any rights in any Penumbra Trademarks even if such Penumbra Trademarks are incorporated into the Works (except for the right to display the Works in accordance with this Agreement). The Works and all Penumbra Trademarks are proprietary to Penumbra and its licensors and shall remain the sole and exclusive property of Penumbra and/or its licensors.

4. Termination. Penumbra may terminate this Agreement immediately in the event of Licensee's breach of this Agreement. Upon termination for breach of this Agreement, Licensee shall cease using the Works and destroy all copies of the Works. Penumbra may also terminate this Agreement without cause at any time upon ten (10) days' written notice to Licensee.

5. Limitation of Liability.

UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL PENUMBRA BE LIABLE FOR ANY DAMAGE CAUSED BY THE USE OR MISUSE OF THE WORKS, OR ANY PORTION THEREOF. UNDER NO CIRCUMSTANCES, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO NEGLIGENCE, SHALL PENUMBRA BE LIABLE FOR ANY SPECIAL OR CONSEQUENTIAL DAMAGES THAT RESULT FROM THE USE OF THE WORKS OR ANY PORTION THEREOF, EVEN IF PENUMBRA OR ITS AUTHORIZED REPRESENTATIVE HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES.

5. Indemnification. Licensee shall defend, indemnify, and hold harmless Penumbra and its operating divisions, affiliates, and subsidiaries, including the officers, employees, and agents of each (collectively, the "Penumbra Entities"), from and against any and all suits, proceedings, claims, losses, and damages (including reasonable attorneys' fees) related to any claim by a third party related to the Licensee's use or modification of the Works.

6. Miscellaneous. This Agreement shall be governed by the laws of the State of California. Any notice necessary under this Agreement shall be in writing and shall be considered delivered three days after mailing if sent certified mail, return receipt requested, or when received if sent by telecopy, prepaid courier, express mail or personal delivery, to the addresses provided at the beginning of this Agreement. The invalidity or unenforceability of any provision of this Agreement shall not affect the validity or enforceability of the remaining provisions, and this Agreement shall be construed as if such invalid or unenforceable provisions were omitted, unless the omission of such provision would deprive one of the parties of a material benefit of its bargain hereunder. This Agreement shall be binding on and inure to the benefit of the parties and their respective successors and permitted assigns. This Agreement constitutes the entire Agreement and understanding of the parties hereto in respect of the subject matter contained herein and supersedes all prior agreements, consents and understandings relating to such subject matter. The parties agree that there is no oral or other Agreement between the parties which has not been incorporated into this Agreement. This Agreement may be modified or amended only by a duly authorized written instrument executed by the parties hereto.


(Signatures Follow)



IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto acknowledge that they have read, understood and executed this Agreement, by their respective duly authorized representatives, on the dates indicated below to be effective as of the date first indicated above.

Penumbra, Inc.

Licensee

By: 
Printed Name: Johanna Roberts
Title: EVP and General Counsel
Date: 12.9.2022

By: MAESTRO  Firmado digitalmente
por MAESTRO DURAN
Printed Name: DURAN MARIA ALEJANDRA -
Title: ALEJANDRA - 45906851R
Date: 45906851R Fecha: 2022.12.13
18:38:26 +01'00'

Licensee

By: Firmado por PUMAR CEBREIRO
JOSE MANUEL - ***0687** e1
Printed Name: José Manuel Pumar
Titled: _____
Date: _____



El propósito de este estudio es analizar los resultados del tratamiento endovascular en una revisión sistemática y consecuente metaanálisis de una serie de estudios que incluyen pacientes que han presentado infarto cerebral agudo con estenosis de la arteria carótida interna, con cambios isquémicos mínimos en la TAC.