

Eficacia y seguridad del dispositivo de restauración del flujo sanguíneo Solitaire[®]

Efficacy and safety of the
Solitaire[®] flow restoration blood
device. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Eficacia y seguridad del dispositivo de restauración del flujo sanguíneo Solitaire[®]

Efficacy and safety of the
Solitaire[®] flow restoration blood
device. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

García-Esteba, Raúl

Eficacia y Seguridad del dispositivo de restauración del flujo sanguíneo Solitaire®. Raúl García-Esteba, Carmen Beltrán-Calvo, Rebeca Isabel-Gómez, Antonio Romero-Tabares — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

70 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Accidente Cerebrovascular / cirugía 2. Trombolisis Mecánica / utilización I. Beltrán-Calvo, Carmen II. Isabel-Gómez, Rebeca III. Romero-Tabares, Antonio IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Raúl García-Esteba,
Carmen Beltrán-Calvo,
Rebeca Isabel-Gómez,
Antonio Romero-Tabares.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-42-8

NIPO:

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Eficacia y seguridad del dispositivo de restauración del flujo sanguíneo Solitaire[®]

Efficacy and safety of the
Solitaire[®] flow restoration blood
device. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Contribución de los autores

Raúl García-Esteba. Doctor en Farmacia. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Planteamiento de la pregunta de investigación y metodología, búsqueda bibliográfica, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión y conclusiones.

Carmen Beltrán-Calvo. Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA). Planteamiento de la pregunta de investigación, coordinación técnica y revisión del informe final.

Rebeca Isabel-Gómez. Licenciada en Documentación. Servicio de Documentación e Información (AETSA). Búsqueda bibliográfica, documentación y revisión del informe final.

Antonio Romero-Tabares. Doctor en medicina. Jefe de Servicio de Documentación e Información (AETSA). Búsqueda bibliográfica y revisión del informe final.

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Implicaciones éticas

No se consideraron relevantes los aspectos éticos y legales relacionados con la tecnología evaluada en este informe

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los Doctores:

D. Carlos H. Castaño-Duque. Especialista en Neurocirugía y Neurorradiólogo Intervencionista. Jefe de la Unidad de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona).

D. Francisco Moniche-Álvarez. Especialista en Neurología. Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Abreviaturas	13
Resumen ejecutivo	15
Executive summary	19
Introducción	23
Descripción de la tecnología	27
Objetivo	28
Material y Métodos	29
Tipo de estudio	29
Búsqueda bibliográfica: Base de datos y estrategia	29
Selección de artículos	29
Evaluación de la calidad y síntesis de datos	31
Resultados	33
1. Resultados de la búsqueda	33
2. Resultados de la revisión	34
Discusión	49
Conclusiones	53
Recomendaciones	55
Referencias	57
Anexos	63
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	63
Anexo 2. Escalas utilizadas para la medición de resultados	65
Anexo 3. Herramienta CASPe de lectura crítica de ensayos clínicos	67

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características del ensayo clínico SWIFT.....	36-37
Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo clínico SWIFT	38
Tabla 3. Evaluación de la calidad del ensayo clínico SWIFT mediante la herramienta CASPe.....	40
Tabla 4. Características de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire®	41-42
Tabla 5. Resultados de eficacia de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire®	43-44
Tabla 6. Resultados de seguridad del ensayo SWIFT	46
Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire®	47-48
Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos.....	33

Abreviaturas

ACM: Arteria cerebral media
AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad
CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CASPe: *Critical Appraisal Skills Programme adaptada al español*
CE: Conformidad europea
CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*
ECRI: *Emergency Care Research Institute*
EEUU: Estados Unidos
FDA: *Food and Drug Administration*
HSA: Hemorragia subaracnoidea
HTA: Hipertensión arterial
IA: Intraarterial
IC: Intervalo de confianza
ICA: Arteria carótida interna (del inglés *internal carotid artery*)
INE: Instituto Nacional de Estadística
IQR: Rango intercuartílico (del inglés *interquartile range*)
IRM: Imagen por resonancia magnética
ITT: Análisis por intención de tratar (del inglés *intention to treat*)
IV: Intravenoso
kg: kilogramo
mg: miligramo
mRS: Escala Rankin modificada (del inglés *modified Rankin Scale*)
NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NIHSS: Escala del *National Institutes for Health Stroke*
OMS: Organización Mundial de la Salud
PCA: Arteria cerebral posterior (del inglés *posterior cerebral artery*)
SCA: Arteria cerebral superior (del inglés *superior cerebral artery*)
rt-PA: activador recombinante del plasminógeno tisular
SD: Desviación estándar del inglés *Standard Deviation*
TC: Tomografía computerizada
TICA: Arteria carótida interna terminal (del inglés *terminal internal carotid artery*)
TICI: Trombolisis en infarto cerebral del inglés *Thrombolysis in Cerebral Infarction*
TIMI: Trombolisis en infarto de miocardio del inglés *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

Resumen ejecutivo

Título: Eficacia y Seguridad del dispositivo de restauración del flujo sanguíneo Solitaire®

Autores: Raúl García Estepa, Carmen Beltrán Calvo, Rebeca Isabel Gómez, Antonio Romero Tabares.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El ictus engloba un grupo heterogéneo de procesos que se caracterizan por una alteración brusca del flujo sanguíneo cerebral que altera de forma transitoria o permanente la función de una determinada región cerebral. Los ictus pueden clasificarse en dos grandes grupos según su mecanismo de producción: ictus isquémico, que se debe a la falta de aporte sanguíneo, e ictus hemorrágico, que se debe a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del flujo vascular. Son numerosos los factores de riesgo que se han relacionado con el ictus, los más importantes son la hipertensión arterial y la edad. Las cifras de incidencia, prevalencia, mortalidad, discapacidad y gasto sanitario asociadas al ictus han convertido esta patología en una de las prioridades de nuestro sistema sanitario.

El objetivo del tratamiento del ictus isquémico agudo es la restauración del flujo sanguíneo de la forma más rápida y segura posible mediante la recanalización de los vasos ocluidos para salvar los tejidos amenazados. Los tratamientos del ictus isquémico aprobados por las guías y autoridades reguladoras incluyen la reperusión mediante el uso del activador del plasminógeno tisular recombinante intravenoso (rt-PA IV) hasta 3-4,5 horas después del suceso, trombolisis intraarterial (IA) hasta 6 horas y trombectomía mecánica hasta 8 horas. Entre los dispositivos de trombectomía mecánica últimamente desarrollados destaca el dispositivo Solitaire®, un stent autoexpandible y extraíble diseñado para la restauración del flujo sanguíneo en pacientes con ictus isquémico debido a la oclusión de grandes vasos intracraneales que no son elegibles o ha fallado la terapia intravenosa con rt-PA. Este dispositivo se despliega en el vaso obstruido, mediante un catéter delgado; una vez allí atrapa el trombo y cuando el stent se retira, el trombo es extraído simultáneamente con el stent. De esta forma, se consigue la recanalización del vaso obstruido. Además, aporta la novedad de los stents de la restauración inmediata del flujo.

El desarrollo de nuevos dispositivos para el tratamiento del ictus podría suponer un cambio cualitativo en la estrategia de tratamiento de estos pacientes, por ello, la Dirección del Plan Andaluz de Atención al ictus junto con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, proponen al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ofrecer a los profesionales sanitarios la mejor información disponible en la literatura científica sobre la eficacia y seguridad del dispositivo SOLITAIRE® en el tratamiento del ictus isquémico agudo.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del dispositivo de restauración del flujo sanguíneo Solitaire®, como técnica de trombectomía mecánica, en el tratamiento de pacientes con ictus isquémico agudo.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad del dispositivo Solitaire®. Para ello, se ha realizado una búsqueda en las bases de datos referenciales MEDLINE (Ovid) y EMBASE hasta abril del 2013. Esta búsqueda se ha complementado con consultas a las bases de datos CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), Cochrane Database, NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), ECRI (*Emergency Care Research Institute*) y ASERNIP-S (*Royal Australasian College of Surgeons*).

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados identificando sus limitaciones, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna de los estudios. Por último, se ha realizado la extracción y resumen de los resultados descritos en cada estudio seleccionado.

RESULTADOS

Se han localizado 10 estudios en los que se valora la eficacia y seguridad del dispositivo Solitaire® en pacientes con ictus isquémico agudo. Estos estudios poseían diferentes diseños, siendo un ensayo clínico aleatorizado, en el que se utilizó otro dispositivo de trombectomía mecánica como comparador, y nueve estudios no aleatorizados. Mientras que el ensayo clínico aleatorizado poseía una buena calidad metodológica, el resto de estudios tenían su principal limitación en la falta de un grupo control y en la falta de aleatorización en uno de ellos, que utilizó el plaminógeno tisular recombinante (rt-PA) como comparador.

En el ensayo clínico se observó que el dispositivo Solitaire® obtuvo una mayor tasa de éxitos de recanalización sin hemorragias intracraneales sintomáticas (59% vs 24%, $p=0,0001$), una mejora neurológica (58% vs 33%, $p=0,017$) y una reducción de la mortalidad (17% vs 38%, $p=0,02$) que el dispositivo Merci®. Los estudios no aleatorizados mostraron un amplio rango de éxitos de recanalización.

En cuanto a la seguridad, los estudios seleccionados mostraron que las hemorragias intracraneales sintomáticas y asintomáticas fueron los eventos adversos más frecuentes relacionados con el dispositivo Solitaire®.

CONCLUSIONES

- La evidencia recogida en este informe posee una calidad metodológica heterogénea. Se ha localizado un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad y 9 estudios no aleatorizados, de los cuales 8 no poseen grupo control, con diferentes sesgos que limitan la calidad de estos estudios.
- En el ensayo clínico se halló que:
 - + El dispositivo Solitaire® obtuvo mejores tasas de éxitos de recanalización sin hemorragias intracraneales que el dispositivo Merci®.
 - + Solitaire® logró mejores resultados neurológicos que Merci®.
 - + Solitaire® alcanzó mejores resultados disminuyendo la mortalidad frente a Merci®.
 - + Solitaire® mostró un perfil de seguridad muy similar a Merci®.
- La mayoría de los estudios no aleatorizados obtuvo altos porcentajes de recanalización y de mejoras neurológicas.
- En base a la evidencia localizada, Solitaire® es un dispositivo de trombec-tomía mecánica eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con ictus is-quémico agudo con fracaso del tratamiento trombolítico o en los pacientes no candidatos a dicho tratamiento, pudiéndose ampliar en algunos casos la ventana terapéutica hasta 8 horas.

Executive summary

Title: Efficacy and Safety of the Solitaire® flow restoration blood device

BACKGROUND AND JUSTIFICATION

The stroke includes a heterogeneous group of processes that are characterized by a sudden alteration in cerebral blood flow that alters the function temporarily or permanently a certain brain region. The strokes can be classified into two major groups according to their mechanism of action: ischemic stroke that is due to the lack of blood flow and hemorrhagic stroke is caused by the rupture of a cerebral blood vessel with extravasation of blood outside the vascular flow. There are many risk factors that have been associated with stroke, the most important are hypertension and age. The figures of incidence, prevalence, mortality, disability and health care costs associated with stroke have become this disease in one of the priorities of our health system.

The goal of treatment of acute ischemic stroke is to restore blood flow as quickly and safely as possible by recanalization of occluded vessels to save threatened tissues. The ischemic stroke treatments approved by guidelines and regulatory authorities include reperfusion using intravenous recombinant tissue plasminogen activator up to 3-4.5 hours after the event, arterial thrombolysis up to 6 hours and mechanical thrombectomy up to 8 hours. Among mechanical thrombectomy devices recently developed stands out Solitaire® device, which is a removable self-expanding stent designed to restore blood flow in patients with ischemic stroke due to occlusion of large intracranial vessels ineligible or failed intravenous therapy with recombinant tissue plasminogen activator. This device is deployed in the obstructed vessel through a thin catheter, and once there trapping thrombus and when the stent is removed, the thrombus is removed simultaneously with the stent. This helps achieve the obstructed vessel recanalization. It also provides the novelty of stents the immediate flow restoration.

The development of new devices for the treatment of stroke could be a qualitative change in the treatment strategy for these patients, therefore, the direction of Andalusian Plan of Stroke Care with the Andalusian Agency for Health Technology Assessment propose to Ministry of Health, Social Services and Equality provide to the healthcare professionals the best information available in the scientific literature on the efficacy and safety of the Solitaire® device to treatment of acute ischemic stroke.

OBJECTIVE

To assess the efficacy and safety of the Solitaire® flow restoration blood device, as a mechanical thrombectomy technique, in the treatment of patients with acute ischemic stroke.

METHODOLOGY

A systematic review of the literature was carried out on the efficacy and safety of the Solitaire® device. For this purpose, the reference databases MEDLINE and EMBASE were consulted up to April 2013. This search was complemented with searches in the CRD database (Centre for Reviews and Dissemination), Cochrane, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), ECRI (Emergency Care Research Institute) and ASERNIP-S (Royal Australasian College of Surgeons). A critical reading of the selected articles was made to identify the methodological problems that could affect the internal validity of the studies. Finally, the extraction and summary of the described results in each selected study was made.

RESULTS

The literature search identified 10 relevant studies which assessed the efficacy and safety of the Solitaire® device in patients with acute ischemic stroke. These studies had different designs, a randomized clinical trial that used other mechanical thrombectomy device as comparator, and nine non randomized studies. While randomized clinical trial had a high methodological quality, main limitations of the other studies were their lack of a control group and the lack of randomization in one of them, that used recombinant tissue plasminogen activator as comparator.

In the clinical trial the Solitaire® device achieved a higher successful recanalization without symptomatic intracranial hemorrhage (59% vs 24%, $p = 0.0001$), neurological improvement (58% vs 33%, $p = 0.017$) and a mortality reduction (17% vs 38%, $p = 0.02$) than the Merci® device. Non randomized studies showed a wide range of successful recanalization.

As for safety, the selected studies showed that symptomatic and asymptomatic intracranial hemorrhages were the most common adverse events related to the Solitaire® device.

CONCLUSIONS

- The evidence collected in this report has a heterogeneous methodological quality. A randomized clinical trial of good quality and 9 non randomized studies have been located. These non randomized studies have different biases that limit their quality.

- The clinical trial showed that:
 - + The Solitaire® device had better successful recanalization rates without intracranial haemorrhage than Merci® device.
 - + Solitaire® achieved better neurological outcomes than Merci®.
 - + Solitaire® achieved best results versus Merci® by reducing the mortality.
 - + Solitaire® showed a similar safety profile to Merci®.
- The majority of non randomized studies obtained high percentages of recanalizations and neurological improvements.
- Based on the localized evidence, Solitaire® is an effective and safe mechanical thrombectomy device in the treatment of patients with acute ischemic stroke with thrombolytic treatment failure or patients are not candidates for this treatment, and can be extended in some cases the therapeutic window up to 8 hours.

Introducción

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE ICTUS

El ictus es un proceso vascular agudo que constituye un problema individual y de salud pública de primer orden, tanto a nivel mundial como en el ámbito nacional por su elevada frecuencia, y por el impacto que origina tanto en el paciente como en su familia y en la sociedad¹. El ictus engloba un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por una alteración brusca del flujo sanguíneo cerebral que modifica de forma transitoria o permanente la función de una determinada región cerebral².

Los ictus pueden dividirse en dos grandes grupos según su mecanismo de producción: la isquemia cerebral y la hemorragia intracraneal. Los ictus isquémicos representan el 80-85% de todos los ictus, mientras que el 15-20% restante son hemorrágicos.

- Isquemia cerebral: se debe a la falta de aporte sanguíneo a una determinada zona del parénquima encefálico. Dentro de la isquemia cerebral se distingue:
 - + Isquemia cerebral focal: afecta a una sola zona del encéfalo.
 - + Isquemia cerebral global: afecta al encéfalo de forma difusa.
- Hemorragia intracraneal: se debe a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del flujo vascular. Dentro de los ictus hemorrágicos se diferencian la hemorragia intracerebral, la hemorragia subaracnoidea, el hematoma subdural y el hematoma epidural²⁻⁴.

Las principales arterias implicadas en el ictus son: arteria cerebral media, la arteria carótida interna, arteria cerebral anterior, sistema vertebrobasilar (arteria vertebral, arteria basilar, arteria cerebral posterior)⁵. En algunos casos, la oclusión se presenta en tándem, implicando a 2 arterias.

FACTORES DE RIESGO

Son numerosos los factores de riesgo relacionados con el ictus, los más importantes son la hipertensión arterial y la edad, pero también destacan; el tabaquismo, la diabetes mellitus, el consumo de alcohol y otras drogas, las dislipemias, la obesidad, la presencia de cardiopatías embolígenas (fundamentalmente la fibrilación auricular y las valvulopatías) y el sexo. Además, los factores de riesgo se potencian entre sí y se presentan frecuentemente asociados¹.

En la actualidad, hasta un 80% de los casos de ictus están relacionados con un determinado estilo de vida y con la presencia de determinados factores de riesgo, por lo que serían susceptibles de prevención mediante la adquisición de hábitos de vida saludables y el control de los principales factores de riesgo modificables¹.

También, se sabe que hasta un 40% de pacientes que han sufrido un ictus previo presentan un riesgo de padecer otro a los 5 años, habitualmente, con más secuelas y más mortal⁶.

EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS

Las cifras de incidencia, prevalencia, mortalidad, discapacidad y gasto sanitario asociadas al ictus han convertido esta patología en una de las prioridades de nuestro sistema sanitario. En España, los estudios epidemiológicos sobre el ictus son escasos y heterogéneos, por lo que es difícil obtener datos fiables; la mayoría de la información se basa en registros hospitalarios, registro de defunciones y encuestas por muestreo de la población general.

Prevalencia

Las tasas de prevalencia del ictus en España, al compararlas con otros estudios europeos, ocupan un lugar intermedio y siguen la misma tendencia en cuanto a la distribución por edad y sexo. La prevalencia de ictus es de un 2% en mayores de 20 años, aumentando a 6-7% en mayores de 65 años, siendo más frecuente en varones y en zonas urbanas⁷⁻⁹. La prevalencia ajustada por edad es más baja en mujeres (5,6%) que en hombres (7,3%), aunque en las edades más avanzadas la proporción aumenta más en las mujeres.

Incidencia y morbilidad hospitalaria

En cuanto a la incidencia, el Estudio IBERICTUS¹⁰, que analizó la incidencia en población española mayor de 17 años realizado en diferentes áreas de España, observó que la tasa cruda de incidencia anual para todos los eventos cerebrovasculares fue de 187 por cada 100.000 habitantes [95% intervalo de confianza (IC) 180-194; incidencia para los hombres: 202, IC 95%: 189-210; incidencia para las mujeres: 187, IC 95%: 180-194].

Estudios poblacionales previos internacionales¹¹ y nacionales² establecen una tasa bruta de incidencia anual de ictus isquémico entre 150 y 250 casos por 100.000 habitantes.

Mortalidad

Según los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la mortalidad global producida por las enfermedades cardiovasculares en el año 2002, el 32% (5,5 millones de muertes) se debieron a ictus. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) los ictus fueron, en el año

2008, la segunda causa de muerte en la población española, después de la cardiopatía isquémica, y la primera causa de muerte en la mujer⁶.

Coste y carga de la enfermedad

Al margen de la alta incidencia y prevalencia, el ictus agudo es un episodio grave, que en un elevado porcentaje de pacientes deja secuelas permanentes; de hecho es la primera causa de discapacidad aguda en mayores de 65 años y la segunda causa de demencia tras el Alzheimer¹². Muchos de los pacientes que sobreviven sufren secuelas importantes que les limitan en sus actividades de la vida diaria. Su morbimortalidad no sólo ocasiona sufrimiento a los pacientes y a sus familiares, sino que además lastra gravemente la economía de la sociedad¹³.

Estudios epidemiológicos disponibles, indican que a los 6 meses del ictus, el 26,1% de los pacientes han fallecido, el 41,5% son independientes y el 32,4% son dependientes, estimándose de forma global que entre los supervivientes del ictus, el 44% quedan con una dependencia funcional. De forma desagregada, la dependencia funcional a los 6 meses de un episodio de ictus, representa que un 20-25% de los supervivientes continúan siendo incapaces de caminar sin asistencia física, un 70% presentan una capacidad de marcha reducida, alrededor del 65% no pueden incorporar la mano afectada a la realización de las actividades de la vida diaria y más del 20% presentan déficit de lenguaje¹.

Los costes del ictus son importantes ya que es una enfermedad con gran impacto a todos los niveles: individual, familiar y social. También comportan una enorme carga económica para los sistemas sanitarios de todo el mundo^{14,15}. El coste de la enfermedad, desde una perspectiva socioeconómica, se estima entre el 3% y el 4% del gasto sanitario en los países de rentas elevadas, distribuyéndose el 76% de los costes sanitarios directos en el primer año, concentrado mayoritariamente en los costes hospitalarios¹⁶. En la revisión que analiza los estudios europeos publicados entre 1994 y 2003, se estima que el coste del ictus del primer año tras el evento se sitúa entre 20.000 y 30.000 euros. A ello hay que añadir los costes indirectos¹⁷, entendidos como los asociados a la pérdida de producción de bienes y servicios que ocasiona una enfermedad.

El ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a la carga de enfermedad en Europa, considerándose responsable del 6,8% de los AVAD¹⁸ y un 2,4% de los años vividos con discapacidad, así, la incidencia de discapacidad residual grave a los 6 meses, en pacientes mayores de 60 años, es de 75 por 10.000 personas. En España, el ictus ocupa el cuarto lugar en cuanto a carga de la enfermedad (4,4% del total los AVADs) por debajo de la depresión unipolar, demencias y cardiopatía isquémica¹⁹.

TRATAMIENTO

Los avances que se han venido produciendo desde las últimas décadas de siglo XX, tanto en el campo de la neurociencia como en el de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, han convertido al ictus en una enfermedad tratable. El ictus ha pasado de ser una enfermedad sin terapia preventiva ni curativa, hace unas décadas, a ser una enfermedad prevenible y cada vez más abordable durante el episodio agudo y en la fase de recuperación funcional¹.

El objetivo del tratamiento del ictus isquémico agudo es la restauración del flujo sanguíneo de la forma más rápida y segura posible mediante la recanalización de los vasos ocluidos para salvar los tejidos amenazados. El diagnóstico preciso del ictus realizado lo antes posible junto con la instauración del tratamiento son factores fundamentales que determinan la efectividad del mismo.

Los tratamientos del ictus isquémico aprobados por las guías y autoridades reguladoras incluyen cuidados sistemáticos en una unidad de ictus, prevención de la propagación del coágulo con aspirina y la reperusión mediante el uso del activador del plasminógeno tisular recombinante intravenoso (rt-PA IV) hasta 3-4,5 horas después del suceso, trombolisis intraarterial (IA) hasta 6 horas y trombectomía mecánica hasta 8 horas, por lo que se va aumentando el periodo ventana, definido como periodo de tiempo durante el cual la aplicación de un tratamiento puede reducir la lesión cerebral y mejorar la recuperación neurológica y funcional del paciente.

Trombolisis IV

Consiste en la administración intravenosa del activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA), que es una proteína proteolítica implicada en la disolución de coágulos de sangre. La dosis habitualmente utilizada es 0,9 mg/kg, máximo 90 mg²⁰ y hay que administrarlo lo antes posible. La trombolisis intravenosa está disponible dentro de un período de menos de 3-4,5 horas y está contraindicada en diferentes situaciones.

La principal desventaja de la trombolisis intravenosa junto a su estrecha ventana terapéutica, lo que hace que sólo una minoría de pacientes puedan ser seleccionados para dicho tratamiento, y sus contraindicaciones, es que la tasa de recanalización es menor del 50%. En pacientes con oclusión en grandes vasos, se obtienen buenos resultados clínicos (mRS ≤ 2) sólo en el 15-25% de los casos, comparado con el 40% en casos de oclusiones de pequeños vasos^{21,22}.

Trombolisis IA

Normalmente se utiliza el fármaco prourokinasa, aunque también se puede utilizar rt-PA y otros fármacos. La trombolisis IA presenta varias ventajas

sobre la vía intravenosa al permitir una infusión directa del agente trombolítico en el trombo (lo que consigue una mayor concentración local del fármaco), una ventana de tiempo más larga de administración, hasta 6 horas, una mayor tasa de recanalización y una menor probabilidad de reoclusión arterial²³. Los mayores inconvenientes de la administración intraarterial son la necesidad de contar con equipo de neurorradiología intervencionista, la demora adicional de 1,5 a 2 horas hasta el inicio del tratamiento y la hemorragia cerebral relacionada con el agente fibrinolítico administrado puede empeorar el pronóstico de los pacientes.

Trombectomía mecánica

Se introdujo entre las opciones de tratamiento de los pacientes con ictus isquémico para mejorar la tasa de recanalización, aumentar el periodo ventana de tratamiento y disminuir el riesgo de hemorragias intracraneales. Consiste en la extracción de trombo mediante un dispositivo mecánico. La trombectomía mecánica está indicada en pacientes en los que no está indicada la trombolisis IV, o como tratamiento de rescate en aquellos pacientes en los que no se ha conseguido la recanalización arterial con la trombolisis farmacológica.

En los últimos años, se han producido avances importantes en el desarrollo de dispositivos con mecanismos diferentes para la retirada mecánica del trombo, aumentando el número de éstos. Entre ellos podemos citar el dispositivo Merci Retriever® (dispositivo con una zona distal en forma de gancho y aprobado por la FDA en 2004), el dispositivo Penumbra® (dispositivo que retira el trombo mediante aspiración, aprobado por la FDA en 2008) y los dispositivos conocidos como stents extraíbles, que están siendo desarrollados actualmente y en los que destaca el dispositivo SOLITAIRE®, en cuyo estudio se va centrar este informe.

Descripción de la tecnología

El dispositivo **Solitaire**® FR es un stent autoexpandible y extraíble diseñado para restaurar el flujo sanguíneo en pacientes con ictus isquémico debido a la oclusión de grandes vasos intracraneales que no son elegibles o ha fallado la terapia intravenosa con rt-PA.

El dispositivo Solitaire® (ev3Inc, Irvine, CA, EE.UU.) recibió el marcado CE en 2007 para el tratamiento de las enfermedades neurovasculares, fue inicialmente diseñado para la remodelación de aneurismas de cuello ancho, para lo que se utilizó el modelo Solitaire® AB. Una vez embolizado el aneurisma, era extraído. Fue esta característica de que podía ser extraído una vez que ya estaba desplegado la que se describió como particularmente útil en el tratamiento endovascular, ya que permitía extraer trombos incrus-

trados en el stent, surgiendo el dispositivo Solitaire® FR. Por lo tanto, al principio se utilizó para la trombectomía mecánica, fuera de indicación, el Solitaire® AB²⁴ y posteriormente se ha usado el Solitaire® FR. El dispositivo Solitaire® FR cuenta con el marcado CE desde 2009 y con la aprobación de la FDA desde 2012 basándose en los resultados del ensayo *Solitaire With the Intention For Thrombectomy* (SWIFT) de Saver *et al.*²⁵, estudio incluido en este informe, en el que se compara Solitaire® FR frente a Merci Retriever®, dispositivo anteriormente aprobado por la FDA.

Este dispositivo se despliega en el vaso obstruido, mediante un catéter delgado, y una vez allí atrapa el trombo y cuando el stent se retira, el trombo es extraído simultáneamente con el stent. De esta forma, se consigue la recanalización del vaso obstruido. Además, aporta la novedad de los stents de la restauración inmediata del flujo.

Solitaire® puede utilizarse solo o en combinación con otros tratamientos farmacológicos intravenosos o intrarteriales. Las ventajas de este stent es que es totalmente recuperable por lo que se puede aplicar repetidamente, es accesible para las pequeñas arterias, no hay necesidad de terapia anticoagulante, tiene una rápida curva de aprendizaje y aumenta el periodo ventana hasta 8 horas.

Por todo lo anteriormente expuesto, los stents extraíbles, entre los que se encuentra el dispositivo Solitaire®, podrían suponer un salto cualitativo en el tratamiento endovascular del ictus.

Justificación

Como se ha expuesto en la Introducción, queda patente la importancia del ictus para la sociedad en cuanto a incidencia, mortalidad, coste y carga de la enfermedad. Esto, junto al desarrollo de nuevos dispositivos para el tratamiento del ictus que podrían suponer un cambio cualitativo en la estrategia de tratamiento de estos pacientes, hace que la Dirección del Plan Andaluz de Atención al ictus junto con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía propongan al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ofrecer a los profesionales sanitarios la mejor información disponible en la literatura científica sobre la eficacia y seguridad del dispositivo Solitaire® en el tratamiento del ictus isquémico agudo.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del dispositivo de restauración del flujo sanguíneo Solitaire®, como técnica de trombectomía mecánica, en el tratamiento de pacientes con ictus isquémico agudo.

Material y métodos

Tipo de estudio

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad del dispositivo de trombectomía mecánica Solitaire® en pacientes con ictus isquémico agudo.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se realizó una búsqueda estructurada de estudios en las bases de datos referenciales MEDLINE (Ovid) y EMBASE hasta abril del 2013. Las estrategias diseñadas para la búsqueda en MEDLINE y EMBASE se muestran en el Anexo 1 y estuvieron encaminadas a identificar estudios centrados en el objetivo del estudio, utilizándose para ello tanto términos del tesauro como texto en lenguaje libre. Esta búsqueda se ha complementado con consultas a las bases de datos CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), Cochrane Database, NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), ECRI (*Emergency Care Research Institute*) y ASERNIP-S (*Royal Australasian College of Surgeons*). Además, la búsqueda se completó con la consulta de ensayos clínicos en *Clinicaltrials.gov* (<http://clinicaltrials.gov/>).

Selección de artículos

Para la elaboración de la revisión sistemática, se realizó la selección de los artículos mediante un primer filtrado sobre título y resumen, una vez eliminadas las referencias duplicadas. Se utilizaron criterios amplios para evitar la pérdida de artículos relevantes. Se realizó una lectura a texto completo y se examinó manualmente la bibliografía de los estudios incluidos en la revisión, con la finalidad de comprobar que no se perdían artículos que pudieran estar relacionados con el objetivo de la revisión.

En la revisión se incluyeron aquellos estudios que cumplieron los criterios que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los artículos se establecieron en base al modelo PICO (Población, Intervención, Comparación, Outcomes-Resultados) de estructuración de pregunta de investigación:

- **Población:** pacientes adultos con ictus isquémico agudo que recibieron atención sanitaria en las 8 horas posteriores al evento, con obstrucción de grandes vasos no elegibles o refractarios al tratamiento con rt-PA. Se define refractarios a aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento con rt-PA IV, es decir, que presentaban la oclusión en la arteria 61 minutos después del inicio del tratamiento IV.
- **Intervención:** dispositivo Solitaire® AB o FR.
- **Comparación:** otros dispositivos de trombectomía mecánica, rt-PA o sin comparador.

- **Resultados:**

Eficacia

- Éxito de recanalización medido por:
 - TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Ischemia*), definido como la mejora de la escala TIMI a valores 2 o 3 en los vasos tratados (ver Anexo 2).
 - TICI (*Thrombolysis In Cerebral Ischemia*), definido como la mejora de la escala TICI a valores 2b o 3 en los vasos tratados (ver Anexo 2).
- Mejora de resultados neurológicos a 90 días (ver Anexo 2):
 - mRS (modified Ranking Scale) ≤ 2 .
 - mRS post-ictus igual mRS pre-ictus si este es mayor que 2.
 - Mejora de 4 o más puntos del NIHSS (Escala del National Institutes for Health Stroke).
 - Mejora de 8 o más puntos del NIHSS.
 - Mejora de 10 o más puntos del NIHSS.
- Condición neurológica a 90 días. Incluye mRS, NIHSS e índice de Barthel.
- Uso de tratamiento de rescate.
- Mortalidad.

Seguridad

- Eventos adversos relacionados con el dispositivo y/o con el procedimiento (perforación de arteria, vasoespasmos, embolia distal, desprendimiento o liberación indeseada del stent ...)
- Hemorragias intracraneales sintomáticas y asintomáticas.

- **Diseño:**

- Revisiones sistemáticas y metanálisis.
- Ensayos clínicos aleatorizados.
- Estudios no aleatorizados prospectivos o retrospectivos con un mínimo de 20 pacientes debido a su mayor potencia estadística.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- **Intervención:** se excluyeron aquellos estudios en cuya intervención se utilizara terapia combinada, es decir, Solitaire® junto a otro tratamiento, fundamentalmente rt-PA IV u otro dispositivo de trombectomía mecánica.
- **Población:** se excluyeron estudios en animales.
- **Resultados:** no se excluyó ningún estudio en base a los resultados presentados.
- **Diseño:** se excluyeron cartas, abstracts de congresos, editoriales y revisiones narrativas.

Se excluyeron los artículos en chino.

Evaluación de la calidad y síntesis de datos

Se evaluó la calidad y se identificaron las limitaciones de los estudios incluidos en la revisión como parte del proceso de lectura crítica de los estudios y se diseñaron tablas *ad-hoc* para la extracción de resultados.

Se realizó la lectura y la síntesis cualitativa de los estudios, valorando la metodología empleada en ellos. Para realizar esta valoración, se utilizó fundamentalmente una herramienta específica en función del tipo de documento analizado. En concreto, se recurrió a la herramienta propuesta por el sistema de clasificación de la evidencia científica del *Critical Appraisal Skills Programme* adaptada al español (CASPe) para los ensayos clínicos. En el caso de los estudios no aleatorizados se identificaron las principales limitaciones metodológicas de estos tipos de estudios.

Para evaluar la calidad de los estudios, valorada en función de su validez interna, se consideraron únicamente las preguntas de eliminación y detalle que la herramienta propone, es decir, las seis primeras preguntas de CASPe para ensayos clínicos.

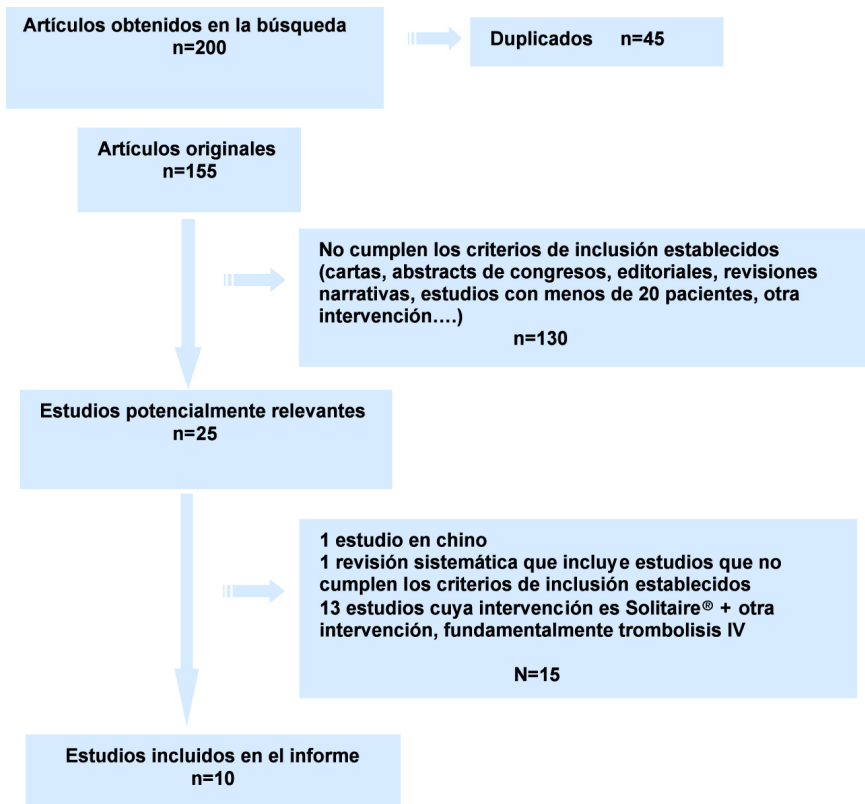
La herramienta CASPe para la evaluación de ensayos clínicos está disponible en <http://www.redcaspe.org/homecasp.asp> y se adjunta en el Anexo 3.

Resultados

1. Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda realizadas en las distintas bases de datos identificaron un total de 155 referencias diferentes una vez eliminadas las duplicadas. Tras la lectura de título y resumen de las referencias recuperadas, se excluyeron 130, por no cumplir los criterios de inclusión establecidos. Se seleccionaron 25 artículos potencialmente relevantes para su lectura a texto completo. Finalmente, para la elaboración de este informe se incluyeron 10 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad del dispositivo Solitaire®.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos.



El informe incluye 1 ensayo clínico aleatorizado y 9 estudios no aleatorizados prospectivos y retrospectivos. En el ensayo clínico aleatorizado se utilizó el dispositivo Merci® como comparador, no localizándose ningún estudio en los que Solitaire® fuera comparado frente a otros tipos de dispositivos de trombectomía mecánica, como el dispositivo Penumbra® (dispositivo de aspiración) u otros dispositivos emergentes tipo stent extraíble.

2. Resultados de la revisión

2a. Eficacia

A continuación se analizan los estudios incluidos en este informe.

1. Ensayo clínico aleatorizado

El objetivo del ensayo clínico aleatorizado de Saver *et al.*²⁵ fue comparar la eficacia y seguridad del dispositivo Solitaire® FR frente al Merci® Retriever, primer dispositivo de trombectomía mecánica aprobado por la FDA. Este estudio también se conoce con el nombre de SWIFT de *Solitaire With the Intention for Thrombectomy*. Para ello, se diseñó el estudio para mostrar que la proporción de pacientes con éxito de recanalización sin hemorragia sintomática no sería inferior en el grupo tratado con Solitaire® frente al grupo tratado con Merci®, utilizando el margen clínicamente relevante de no inferioridad del 10%. El análisis de superioridad de la variable principal se realizó sólo si se lograba la no inferioridad. El ensayo contaba con un tercer brazo de pacientes formado por los pacientes que recibieron el tratamiento con Solitaire® en el proceso de aprendizaje de los profesionales con el dispositivo.

En la tabla 1 se pueden observar las principales características del ensayo clínico de Saver *et al.*²⁵ o ensayo SWIFT.

1.1. Efectos de la intervención del ensayo clínico

Saver *et al.*²⁵ obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al éxito de recanalización sin hemorragia intracraneal sintomática (variable primaria del estudio) entre el grupo tratado con Solitaire® frente al grupo tratado con Merci® tanto en el análisis por protocolo (diferencia absoluta de 37% [IC 95%: 18,5-53,4]) como en el análisis por intención de tratar, donde los resultados fueron muy similares, ya que las pérdidas fueron muy pocas. Los autores realizaron análisis de sensibilidad para ajustar los diferentes factores de estratificación (área de oclusión, NIHSS) manteniendo el grupo Solitaire® un mayor porcentaje de éxito de recanalización estadísticamente significativo frente al grupo Merci®. Además, el número de países del dispo-

sitivo en el grupo Solitaire® fue menor que en el grupo Merci® (1,7 [SD 0,9] frente a 2,2 [SD 0,9]; p=0,003).

El grupo Solitaire® necesitó menos tratamiento de rescate que el grupo Merci® (21% vs 44%; p=0,015). En el grupo Solitaire® el tratamiento de rescate incluyó a 9 pacientes con otro dispositivo de trombectomía mecánica, 1 paciente con fibrinólisis intraarterial y 2 pacientes con trombectomía mecánica junto a fibrinólisis intraarterial. Mientras que el grupo Merci®, de los 24 pacientes que necesitaron tratamiento de rescate, 17 utilizaron otro dispositivo de trombectomía mecánica, 1 fibrinólisis intraarterial y 6 otro dispositivo más fibrinólisis intraarterial. Después del tratamiento de rescate, la ventaja del grupo inicialmente tratado con Solitaire® se mantiene frente a Merci®.

La mediana de tiempo desde la colocación del catéter guía hasta la consecución de la recanalización o el final del procedimiento fue más corto en el grupo Solitaire® (36 min [IQR: 18-65]; n=47) que en el grupo Merci® (52 min [31-73], n=46; p=0,038).

En relación a las variables secundarias de resultados de eficacia relacionadas con condiciones neurológicas medidas a 90 días se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo Solitaire® frente al grupo Merci® en todas las variables medidas menos en el índice de Barthel. En la variable de mejora neurológica a 90 días, definida en la Tabla 1, se obtuvieron unos resultados de 58% vs 33%; p=0,017, a favor de Solitaire®. Estos resultados de aumento de mejora neurológica asociada a Solitaire® se mantuvieron en un análisis de sensibilidad ajustado por factores de estratificación (área de oclusión y NIHSS) y factores predictores adicionales (fibrilación auricular) (odds ratio 3,04 [1,23-7,54]; p_{superioridad}=0,02).

En la Tabla 2 se pueden observar los principales resultados de eficacia del ensayo clínico de Saver *et al.*²⁵ o ensayo SWIFT.

Tabla 1. Características del ensayo clínico SWIFT ²⁵		
Diseño	Población	Intervención
<p>Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (17 hospitales en USA y 1 en Francia) con 113 pacientes aleatorizados.</p> <p>Ensayo de no inferioridad.</p> <p>Evaluación ciega de los resultados. Un laboratorio central e independiente evalúa los grados de revascularización en función de los angiogramas y la presencia de hemorragias en función de tomografía computerizada (TC) e imagen por resonancia magnética (IRM). Cada angiograma es leído de manera independiente por dos neurólogos intervencionistas, en caso de discrepancia intervendrá un tercero totalmente independiente. Un comité central e independiente categoriza los eventos adversos según su gravedad y su relación con el dispositivo de estudio y el procedimiento de la intervención.</p> <p>Entrenamiento de los cirujanos para su familiarización con el dispositivo Solitaire® FR, para ello se contó con un grupo de 31 pacientes. Este grupo de pacientes fue analizado de forma independiente con respecto a los pacientes que fueron aleatorizados.</p> <p>Aleatorización al azar en un ratio uno a uno para recibir tratamiento con Solitaire® o Merci®. La secuencia de aleatorización fue creada por ordenador y estratificada por área y severidad del ictus (NIHSS ≤17 vs >17), en bloques de cuatro. El ocultamiento de la asignación se implementó con el uso de sobres secuencialmente numerados, opacos y sellados.</p> <p>Resultado primario de eficacia del estudio: El éxito de recanalización definido como TIMI 2 o 3 en los vasos tratados sin hemorragia intracranial sintomática¹ mediante angiograma, después de hasta 3 pases con el dispositivo asignado. Una vez medido el resultado primario se permitió tratamiento de rescate en los pacientes sin adecuada recanalización, utilizándose otros dispositivos de trombectomía o fibrinólisis intraarterial.</p> <p>Resultados secundarios de eficacia: tiempo en lograr la recanalización inicial, definido como el intervalo de tiempo desde la utilización del catéter guía hasta la visualización del flujo TIMI 2 o 3 en los vasos tratados; buenos resultados neurológicos a 90 días (Escala Rankin modificada (mRS) de 2 o menos, o igual a la mRS pre-ictus si ésta era mayor que 2, o mejora NIHSS de 10 puntos); condiciones neurológicas a 90 días utilizando NIHSS, mRS e índice de Barthel.</p>	<p>Pacientes con ictus isquémico agudo con déficit neurológico moderado o grave con oclusiones en las arterias cerebrales proximales confirmada por angiografía y tratables con trombectomía antes de las 8 horas de aparición de los síntomas.</p> <p>Criterios de inclusión de los pacientes:</p> <p>Edad³: 22-85 años</p> <p>Puntuación en la escala NIHSS: ≥8 y ≤30</p> <p>Pacientes no elegibles o que no respondieron al tratamiento con el activador recombinante del plasminógeno tisular intravenoso² (rt-PA IV) y dentro de las 8 horas de aparición de los síntomas.</p> <p>Oclusión accesible en las arterias cerebrales medias M1 y M2, arteria carótida interna, arteria basilar y arteria vertebral.</p> <p>Quedaron excluidos pacientes con hipertensión no controlada, sensibilidad a agentes radiográficos de contraste y evidencia de hemorragia intracranial por TC o IRM o infarto isquémico importante (cambio isquémico agudo en más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media o más de 100 ml de tejido en otros territorios).</p> <p>Las características basales demográficas y clínicas de los dos grupos asignados al azar fueron muy similares entre 35 variables medidas, como la edad (67,1 años) y la presentación de gravedad del accidente cerebrovascular (NIHSS) (17,3 y 17,4 en cada grupo), excepto que hubo más pacientes con fibrilación auricular, antecedentes de perturbación visual previa y presentación del ictus con confusión en el grupo Merci®. En la mayoría de los pacientes la oclusión se presentó en la arteria cerebral media M1.</p>	<p>-Grupo control o comparador: 55 pacientes aleatorizados tratados con Merci Retriever®, dispositivo en forma de sacacorchos que extrae el coágulo del vaso.</p> <p>Edad³: 67,1 ± 11,1</p> <p>NIHSS³: 17,4 ± 4,8</p> <p>mRS⁴: 0 (0-5)</p> <p>Oclusión:</p> <p>M1/M2: 70%</p> <p>ICA: 25%</p> <p>Otros: 6%</p> <p>-Grupo tratamiento: 58 pacientes aleatorizados tratados con Solitaire® FR.</p> <p>Edad³: 67,1 ± 12</p> <p>NIHSS³: 17,3 ± 4,5</p> <p>mRS⁴: 0 (0-3)</p> <p>Oclusión:</p> <p>M1/M2: 76%</p> <p>ICA: 21%</p> <p>Otros: 4%</p>

Tabla 1. Características del ensayo clínico SWIFT²⁵ (continuación)

Diseño	Población	Intervención
<p>El seguimiento se realizó a las 24 horas, 7-10 días, 30 días y 90 días. La evaluación de las 24 horas incluyó la puntuación NIHSS y una TC e IRM cerebral. Las evaluaciones posteriores incluyen la NIHSS, índice de Barthel y la mRS. Resultado primario de seguridad: la incidencia de eventos adversos serios relacionados con el dispositivo y el procedimiento. Se definió una complicación relacionada con el procedimiento clínicamente significativa aquella en la que hubo una disminución en NIHSS ≥ 4 o una complicación en el acceso al vaso que requiere cirugía o transfusión sanguínea. También incluyó mortalidad y hemorragias intracraniales.</p> <p>Se utilizó análisis por intención de tratar (ITT). Se realizó análisis de sensibilidad.</p> <p>1: se define como cualquier hematoma parenquimal, hemorragia subaracnoidea o hemorragia intraventricular asociadas con un empeoramiento de la puntuación NIHSS de 4 o más en 24 horas.</p> <p>2: se define como pacientes que no respondieron al tratamiento con activador recombinante del plasminógeno tisular intravenoso como aquellos que presentaban la oclusión en la arteria 61 minutos después del inicio del tratamiento IV. Los pacientes en los que ha fallado el tratamiento con rt-PA IV deben reunir los demás criterios clínicos de inclusión, incluyendo la puntuación NIHSS y la ausencia de la rápida mejoría de los signos neurológicos, cuando se examinaron después de la finalización de la infusión de tPA.</p> <p>3: media \pm SD 4: mediana (rango) ICA: arteria carótida interna</p>		<p>-Grupo aprendizaje dispositivo Solitaire® FR: 31 pacientes. Edad³: 65,4 \pm 14,5 NIHSS³: 17,5\pm 4,6 mRS³: 0 (0-4) Oclusión: M1/M2: 74% ICA: 22% Otros: 6%</p>

Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo SWIFT²⁵

Variables	Grupo aprendizaje dispositivo Solitaire®	Grupo Solitaire® (grupo tratamiento)	Grupo Merci® (grupo comparador o control)	Odds ratio (95 % IC) entre grupos Solitaire® y Merci®	p-Value de no-inferioridad entre grupos Solitaire® y Merci®	p-Value de superioridad entre grupos Solitaire® y Merci®
Éxito de recanalización ¹ (análisis por protocolo)	55% (16/29)	61% (34/56)	24% (13/54)	4,87 (2,14-11,10)	< 0,0001	0,0001
Éxito de recanalización ¹ (análisis por ITT)	52% (16/31)	59% (34/58)	24% (13/55)	4,58 (2,03-10,31)	< 0,0001	0,0001
Resultados de eficacia angiográfica						
Éxito recanalización (evaluado por el laboratorio central)	63% (17/27)	69% (37/54)	30% (16/53)	5,03 (2,22-13,66)	<0,0001	0,0001
Éxito recanalización (evaluado por el centro de estudio)	77% (24/31)	83% (45/54)	48% (26/54)	5,38 (2,21-13,15)	<0,0001	0,0002
Uso de tratamiento de rescate	23% (7/31)	21% (12/58)	44% (24/55)	0,34 (0,15-0,77)	< 0,0001	0,015
Éxito recanalización al final del procedimiento (evaluado por el centro de estudio)	94% (29/31)	89% (48/54)	67% (37/55)	3,89 (1,41-10,78)	< 0,0001	0,010
Resultados de eficacia clínica a 90 días						
Resultado neurológico bueno	63% (17/27)	58% (32/55)	33% (16/48)	2,78 (1,25-6,22)	0,0001	0,017
Independencia ²	44% (12/27)	36% (20/55)	29% (14/48)	1,39 (0,61-3,18)	0,0312	0,53
Discapacidad global (mRS)	3 (1-4)	3 (1-4)	4 (2-6)	-	-	0,035
Actividades de la vida diaria (índice de Barthel) ³	80 (10-100)	70 (15-100)	22,5 (0-100)	-	-	0,054
Déficit neurológico (NIHSS) ⁴	3 (1-15)	4,5 (1-12,5)	30 (2-42)	-	-	0,007

Los datos se dan en porcentaje % (n/N) o mediana (IQR: rango intercuartílico)

- 1: sin hemorragia intracraneal sintomática
- 2: variable posthoc
- 3: desenlace fatal puntuado como 0
- 4: desenlace fatal puntuado como 42

1.2. Calidad del ensayo clínico

Como se ha mencionado anteriormente en el apartado de material y métodos, la calidad del ensayo clínico fue evaluada mediante la herramienta CASPe específica de ensayos clínicos (ver Anexo 3). A continuación, en la Tabla 3 se muestra la valoración de la calidad del ensayo clínico de Saver *et al.*²⁵.

El ensayo de Saver *et al.*²⁵ es de buena calidad. La principal limitación del estudio fue que inevitablemente fue abierto, pero la posibilidad de sesgo fue limitada por el uso de un laboratorio central de imagen que realizó una evaluación enmascarada y por pares de los angiogramas, y la presencia de un comité central e independiente que categorizó los eventos adversos. Existen diferencias en determinadas características basales de las poblaciones de los grupos, sin embargo ninguno de los resultados destacados del estudio varió después del análisis estadístico multivariante. El estudio comparó el dispositivo Solitaire® frente al dispositivo Merci®, el cual fue aprobado por la FDA como dispositivo de comparación apropiado para los ensayos de trombectomía mecánica. El patrocinador del estudio fue responsable de la gestión de los datos y de los informes de seguridad. No obstante, el análisis estadístico fue validado por un estadístico externo independiente.

2. Estudios no aleatorizados

En el informe se incluyen 9 estudios no aleatorizados, de los cuales 4 son retrospectivos y 5 prospectivos, con una población total de 288 pacientes. Todos ellos, menos el estudio de Leker *et al.*²⁶, carecen de grupo control y son serie de pacientes tratados con el dispositivo Solitaire® FR y AB, utilizando como variables de resultados la obtención de TICI 2b/3, TIMI 2/3; mejoras clínicas mediante las escalas NIHSS y mRS; y mortalidad. Nosotros hemos recogido la variable mortalidad en resultados de eficacia del dispositivo. No obstante, algunos estudios como Saver *et al.*²⁵ y otros estudios no aleatorizados, la recogen en el apartado de seguridad.

Tabla 3. Evaluación de la calidad del ensayo clínico SWIFT²⁵ mediante la herramienta CASPe.

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?		
Preguntas “de eliminación”		
	Puntuación	Comentarios
Pregunta claramente definida	1	El ensayo se hizo sobre un tema bien definido. La pregunta de investigación está especificada en cuanto a la población, intervención, comparador y resultados considerados, especificando resultados primarios y secundarios.
Aleatorización del ensayo	1	El ensayo fue aleatorizado. Se generó una lista de aleatorización creada por ordenador utilizando permutación al azar. Los grupos fueron estratificados atendiendo al área de oclusión y a la severidad del ictus según NIHSS (≤ 17 frente a >17). El ocultamiento de la asignación se implementó con el uso de sobres secuencialmente numerados, opacos y sellados.
Seguimiento de los pacientes	1	Los pacientes fueron adecuadamente seguidos hasta el final del estudio, analizándose los pacientes en el grupo en el que fueron asignados. Se realizó análisis por intención de tratar y por protocolo en las variables primaria y secundarias del estudio, considerando que los pacientes que no completaron el seguimiento a los 90 días. El análisis por intención de tratar se utilizó en el análisis de sensibilidad. A los 90 días de tratamiento en el grupo Solitaire [®] hubo 3 pérdidas (5,1%) y en el grupo Merci [®] hubo 8 (14,5%).
Preguntas de detalle		
Cegamiento	0	El investigador que realiza la intervención no está cegado, ya que conoce el dispositivo que va a utilizar. No se identifica el cegamiento de los pacientes, aunque este dato no se considera relevante para la validez del estudio. Sin embargo, se realizó una evaluación ciega de los resultados, tanto de eficacia como de seguridad. Un laboratorio central e independiente, sin conocimiento de la asignación de los pacientes a los dos grupos, evaluó los grados de revascularización en función de los angiogramas y la existencia de hemorragias en función de TC e IRM. Un comité central e independiente categorizó los eventos adversos según su gravedad y su relación con el dispositivo de estudio y el procedimiento de la intervención.
Semejanza entre los grupos al inicio del ensayo	1	Los grupos fueron similares al comienzo del ensayo, tanto en sus características demográficas como en las clínicas.
Igualdad en el tratamiento de los grupos salvo la intervención	1	Al margen de la intervención de estudio, los grupos fueron tratados de igual modo.
Puntuación total	5	Ensayo con buena calidad metodológica en el que se incluyó análisis de sensibilidad. Los autores recogieron sus conflictos de intereses y el estudio fue financiado por Ev3, empresa que comercializa el dispositivo Solitaire [®] .

En la Tabla 4 se pueden observar las principales características de los estudios no aleatorizados.

Tabla 4. Características de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire®

Autor y año	Diseño	Nº pacientes	Periodo ventana	Población			
				NIHSS basal (media)	Edad (media ± SD)	Localización oclusión	Grado TIC1
Dávalos <i>et al.</i> 2012 ²⁹	Estudio retrospectivo con 141 pacientes tratados con Solitaire®, de los cuales 74 recibieron rt-PA IV antes del tratamiento endovascular y 67 pacientes no recibieron rt-PA	67	-	18 (15-20) ¹ (n=63)	66,4 ± 13,6	M1:32 (46%) ICA terminal: 13 (19%) M2: 19 (13%) ICA cervical: 5 (7%) Basilar: 8 (11%) Vertebral: 3 (4%) PCA: 1 (1%) SCA: 1 (1%) (n=70 oclusiones en 67 pacientes)	0: 164 (91%) 1: 4 (6%) 2a: 1 (1%) 2b: 1 (1%) (n=70 oclusiones en 67 pacientes)
Leker <i>et al.</i> 2012 ²⁶	Estudio prospectivo no aleatorizado con grupo control (1:3) el que se compara el dispositivo Solitaire® AB frente rt-PA (grupo control)	88 Grupo Solitaire®: 22 Grupo rt-PA: 66	-	Grupo Solitaire®: 20 ± 3,9 Grupo rt-PA: 15,4 ± 3,8	Grupo Solitaire®: 64,7 ± 15,6 Grupo rt-PA: 71 ± 14,3	ACM proximal	
Castaño <i>et al.</i> 2010 ^{*930}	Estudio prospectivo	20	<8 horas	19 (15-23) ¹	66,55 ± 12,03	ACM proximal: 11 (55%) TICA: 5 (25%) Tandem: 3 (15%) M2: 1 (5%)	0: 18 (90%) 1: 1 (5%) 2a: 1 (5%)
Park <i>et al.</i> 2013 ^{A28}	Estudio prospectivo con 28 pacientes, de los cuales 4 paciente existe terapia combinada Solitaire® + angioplastia con balón	28	<8 horas	12,57 ± 4,88	69,4 ± 9,19	M1/M2: 20 (71%) ICA: 5 (18%) Vertebral: 1 (4%) Basilar: 2 (7%)	-
De Castro-Afonso <i>et al.</i> 2012 ^{*31}	Estudio prospectivo	21	<8 horas en circulación anterior <9 horas en circulación posterior	17 ± 6,36	65 ± 16,09	ACM: 13 (61.9%) ICA distal: 3 (14,3%) Tandem: 3 (14,3%) Basilar: 2 (9,5%)	-

Tabla 4. Características de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire® (continuación)

Autor y año	Diseño	Nº pacientes	Periodo ventana	Población			
				NIHSS basal (media)	Edad (media ± SD)	Localización oclusión	Grado TICl
Machi <i>et al.</i> 2012 ³²	Estudio retrospectivo en el que 28 pacientes son tratados con Solitaire® como tratamiento primario o después de fallar el tratamiento con rt-PA IV, que coinciden fundamentalmente con los pacientes donde la oclusión fue detectada en la ACM. En el resto de pacientes se utiliza tratamiento combinado	28	<6 horas	15,8 [§] (7-26) Π	67 Σ (26-91) Π	ACM (M1/M2): 27 (48,2%) Basilar: 15 (26,7%) ICA: 9 (16%) Tandem: 5 (8,9%)	0: 56 (100%)
Miteff <i>et al.</i> 2011 ²⁷	Estudio retrospectivo con 26 pacientes, de los cuales 16 son tratados sólo con Solitaire® y los otros 10 reciben como tratamiento adicional urokinasa y otros dispositivos de trombectomía mecánica	26	-	21,42 ± 8,57	64,96 ± 14,89	ACM: 4 (15,4%) ICA: 1 (3,8%) TICA: 5 (19,2%) Basilar: 10 (38,5%) Tandem: 6 (23,1%)	-
Soize <i>et al.</i> 2013 ³³	Estudio prospectivo en el que los pacientes son tratados con dispositivo Solitaire® bajo sedación consciente y no bajo anestesia general	36	<6 horas	17,1 ± 6,6	64 ± 16,5	ACM: 21 (58,4%) TICA: 2 (5,5%) Tandem: 9 (25%) Basilar: 4 (11,1%)	0: 31 (86,1%) 1: 5 (13,9%)
Bae <i>et al.</i> 2012 ³⁴	Estudio retrospectivo	40	<6 horas	14,1 (8-26) Π	65,4 (32-89) Π	ACM M1/M2: 27 (67,5%) ICA: 11 (27,5%) Basilar: 2 (5%)	0/1: 40 (100%)

En los estudios que no se indica lo contrario se ha utilizado el dispositivo Solitaire® FR.

1: mediana (cuartiles)

ACM: arteria cerebral media

ICA: arteria carótida interna

PCA: arteria cerebral posterior

SCA: arteria cerebral superior

TICA: arteria carótida interna terminal

*: se ha utilizado el dispositivo Solitaire® AB

†: se ha utilizado el dispositivo Solitaire® AB como tratamiento de rescate en 5 casos (2 casos refractarios a plasmínogeno intraarterial y 3 casos en los que no se logró la recanalización con el dispositivo Merci®)

Δ: se ha utilizado Solitaire® AB y FR

§: 49 pacientes

Π: rango

Σ: total de pacientes (n=56)

2.1. Efectos de la intervención de los estudios no aleatorizados

El éxito de recanalización medido por la obtención de TICI 2b/3 varió entre 55,55-95%. Sólo un único estudio, Miteff *et al.*²⁷, utilizó TIMI 2/3 como variable de éxito de recanalización, consiguiéndose un resultado del 62%. En cuanto a la mejora clínica se utiliza como resultado la escala NIHSS y la mRS. En relación a la utilización de la escala NIHSS es más complicada la comparación de resultados, ya que los estudios difieren en la definición de mejoría clínica según esta escala y en el espacio temporal en la que la miden. Sin embargo, la mejoría clínica según mRS (mRS ≤ 2) entre los estudios osciló entre 42-61,9%. El estudio de Park *et al.*²⁸ utilizan como tratamiento de rescate la angioplastia con balón en 4 pacientes en los que no se han obtenido éxito en la recanalización sólo con Solitaire[®], por lo que no se pudieron recoger los resultados de las variables clínicas neurológicas, ya que no desagregaron dichos resultados por intervención. La mortalidad varió entre 5-29% según los estudios. En el estudio de Leker *et al.*²⁶ Solitaire[®] obtuvo mejores resultados clínicos (NIHSS y mRS) con significación estadística frente al rt-PA. También aumentó la mortalidad, aunque sin significación estadística. No se observaron diferencias entre los dispositivos Solitaire[®] FR o AB en los resultados de las distintas variables.

En la tabla 5 se pueden observar los principales resultados de eficacia de los estudios no aleatorizados.

Tabla 5. Resultados de eficacia de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire [®]					
Autor y año	TIMI 2/3	TICI 2b/3	Mejor NIHSS ≥ 4 puntos a 3 meses	Cambios mRS ≤ 2 a 3 meses	Mortalidad
Estudios prospectivos					
Leker <i>et al.</i> 2012 ²⁶	-	Grupo Solitaire [®] : 95% Grupo rt-PA:-	- Φ	Grupo Solitaire [®] : 60% Grupo rt-PA ^b : 37,5%	Grupo Solitaire [®] : 29% Grupo rt-PA: 17%
Castaño <i>et al.</i> 2010 ³⁰		90%	- Γ	45%	20% (4 pacientes) ¹
Park <i>et al.</i> 2013 ²⁸	-	87,5% ⁹	-	-	-
De Castro-Afonso <i>et al.</i> 2012 ³¹	-	90,4%	-	61,9%	9,5% (2 pacientes)
Soize <i>et al.</i> 2013 ^{*33}	-	55,55%	50% ⁸	61,1%	22,2% (8 pacientes) ¹
Estudio retrospectivos					
Dávalos <i>et al.</i> 2012 ²⁹	-	81% (n=69 oclusiones en 67 pacientes)	45% 54% ² 33% ³ 15% ⁴	42%	24% ⁵

Tabla 5. Resultados de eficacia de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire® (continuación)

Autor y año	TIMI 2/3	TICI 2b/3	Mejor NIHSS ≥4 puntos a 3 meses	Cambios mRS ≤2 a 3 meses	Mortalidad
Estudio retrospectivos					
Machi <i>et al.</i> 2012 ³²	-	93% (26/28) ^{††}	-	59,2% ^Ψ (16/27) ^Ω	-
Miteff <i>et al.</i> 2011 ²⁷	62% (16/26)	-	-	43,75% (7/16) ^α	-
Bae <i>et al.</i> 2012 ³⁴		90% ^χ	32,5% ^ε	42,5%	5% (2 pacientes)

1: a 90 días

2: a las 24 horas

3: mejora de la puntuación NIHSS ≥10 puntos

4: NIHSS 0-1

5: incluye 3 pacientes que se perdieron en el seguimiento

δ: diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos

Δ: no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos

Φ: hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medidas basales y finales de las puntuaciones NIHSS del grupo Solitaire® frente al grupo rt-PA (11,6±5,7 vs 6,4±5,3; p<0,001)

Γ: 10 pacientes (50%) con buenos resultados neurológicos a 7 días

ϑ: TICI 2/3

*: pacientes tratados bajo sedación consciente y no bajo anestesia general

††: sólo 28 pacientes fueron tratados como tratamiento primario con Solitaire® o como tratamiento de rescate en pacientes refractarios al rt-PA

Ψ: mRS ≤2 al alta y no a los 3 meses

Ω: 27 con oclusión en la arteria cerebral media y que fueron tratados con Solitaire® como tratamiento primario o como tratamiento de rescate en pacientes refractarios al rt-PA

α: sólo los 16 pacientes tratados sólo con Solitaire®

β: puntuación NIHSS ≤1 o una mejora de al menos 8 puntos con respecto a la puntuación basal

χ: se entiende como éxito de revascularización TICI 2a/2b y 3

ε: puntuación NIHSS ≤1 o una mejora de al menos 10 puntos con respecto a la puntuación basal al alta

2.2. Calidad de los estudios no aleatorizados

Entre los estudios no aleatorizados nos encontramos con:

- Estudios cuasiexperimentales prospectivos sin grupo control, también denominados antes-después, en el que los investigadores comparan los resultados del efecto del dispositivo Solitaire® en el mismo grupo de individuos antes y después de recibir la intervención. Este tipo de estudios, al no poseer grupo control tienen el problema de la validez interna que se precisa para atribuir el efecto observado a la intervención bajo estudio. Además, los investigadores no suelen estar cegados, lo que aumenta los sesgos de estos tipos de estudios. El escaso número de pacientes suele ser otra de sus limitaciones importantes.

- Estudios prospectivos con grupo control como el de Leker *et al.* ²⁶ que es un estudio prospectivo no aleatorizado con grupo control el que se compara el dispositivo Solitaire® AB (n=22) frente rt-PA (n=66), en una proporción de 1:3. Es un estudio en el que no hay aleatorización, ni enmascaramiento y aunque algunas de las características basales de la población de cada grupo son similares difieren de forma significativa en la puntuación de la escala NIHSS y el tiempo entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, siendo en ambos casos mayor en el grupo tratado con el dispositivo Solitaire® AB. Además, la obtención de la imagen vascular para la evaluación de la recanalización se realizó solo en el grupo tratado con Solitaire®.
- Estudios observacionales retrospectivos en el que el estudio se ha iniciado *a posteriori*. Se trata de reconstruir el seguimiento de los pacientes a través de la información recogida en registros históricos. Lógicamente en estos estudios no es posible obtener información que no esté recogida en los registros utilizados. Por ello, el factor limitante es la calidad de las fuentes de información utilizadas. En muchas ocasiones los pacientes fueron tratados en centros diferentes atendiendo a sus propios protocolos clínicos, variabilidad en cuanto al tiempo de aparición de los síntomas para el tratamiento endovascular y los paradigmas que se utilizaron para identificar a un cerebro salvable. Además, los evaluadores de los resultados clínicos no suelen estar cegados.

En definitiva, las principales limitaciones localizadas en los estudios no aleatorizados es la falta de un grupo control, la calidad de la información, el escaso número de pacientes, la variabilidad de la población participante y que muchos de los estudios fueron financiados por la compañía fabricante del dispositivo Solitaire®, lo que nos hace ser prudentes con los resultados recogidos en estos estudios.

2b. Seguridad

1. Ensayo clínico aleatorizado

Los principales eventos adversos detectados, además de las hemorragias, fueron los relacionados con el dispositivo y/o procedimiento. Entre estos destacan la embolia gaseosa (1,7% grupo Solitaire® vs 1,8% grupo Merci®), separación de algún elemento del dispositivo (1,7% vs 0%), dificultad en la liberación del dispositivo (3,4% vs 3,6%), migración del trombo a otra localización (1,7% vs 5,5%), disección del vaso (3,4% vs 1,8%), vasoespasma (19% vs 16,4%) y perforación de los vasos (1,7% vs 5,5%). La frecuencia de eventos adversos relacionados con el dispositivo y el procedimiento entre los grupos tratados con Solitaire® y Merci® no difiere de forma significativa,

de los cuales muchos de ellos no conllevaron secuelas clínicas. Sin embargo, ocurren menos hemorragias intracraneales en el grupo Solitaire® que en el grupo Merci® (*Odds ratio* 0,37 [0,15-0,88]; $p_{\text{superioridad}}=0,02$), difiriendo en el tipo de hemorragia más frecuente, ya que en el grupo Solitaire® fue la hemorragia intracraneal tipo I (pequeñas petequias en la periferia de la isquemia) (7%; 4/58), mientras que el grupo Merci® fue la hemorragia subaracnoidea (HSA) (16%; 9/55). Es importante señalar este resultado, ya que cada tipo de hemorragia tiene una fisiopatología diferente, mientras que la hemorragia tipo I puede ser como consecuencia de una transformación hemorrágica del infarto, la HSA puede ser consecuencia de una perforación del vaso por el dispositivo. Hubo menos muertes a 90 días en el grupo Solitaire® que en el grupo Merci®, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (17% vs 38%; $p=0,02$).

En la Tabla 6 se pueden observar los principales resultados de seguridad del ensayo clínico de Saver *et al.*²⁵.

Tabla 6. Resultados de seguridad del ensayo SWIFT ²⁵					
Variables	Grupo aprendizaje dispositivo Solitaire®	Grupo Solitaire® (grupo tratamiento)	Grupo Merci® (grupo control o comparador)	Odds ratio (IC 95%) entre grupos Solitaire® y Merci®	p-Value de superioridad entre grupos Solitaire® y Merci®
Eventos adversos serios					
Relacionados con el dispositivo	13% (4/31)*	9% (5/58)†	16% (9/55)‡	0,48 (0,15-1,54)	0,26
Relacionados con el procedimiento	19% (6/31)§	14% (8/58)¶	16% (9/55)	0,82 (0,29-2,30)	1
Hemorragia intracraneal					
Sintomática	0% (0/31)	2% (1/58)	11% (6/55)	0,14 (0,02-1,23)	0,057
Hematoma parenquimal tipo 2	0% (0/31)	0% (0/58)	2% (1/55)	NA	1
Todas la hemorragias diagnosticadas radiológicamente	23% (7/31)	17% (10/58)	36% (22/55)	0,37 (0,15-0,88)	0,002
Muerte por cualquier causa a los 90 días	16% (5/31)	17% (10/58)	38% (21/55)	0,34 (0,14-0,81)	0,02
Los datos se dan en porcentaje % (n/N). NA: No aplicable *: 5 eventos; †: 7 eventos; ‡: 13 eventos; §: 9 eventos; ¶: 17 eventos; : 12 eventos					

2. Estudios no aleatorizados

Al igual que en el ensayo clínico de Saver *et al.*²⁵ las hemorragias intracraneales son los eventos adversos más frecuentes del uso del dispositivo Solitaire®, distinguiendo entre sintomáticas cuyo rango osciló entre 0-16,7% y las asintomáticas que varió entre 0-62%. En algunos estudios indican el número de eventos hemorrágicos encontrados pero no identifican cuando los localizaron.

Los eventos adversos relacionados con el dispositivo y el procedimiento son muy heterogéneos. No en todos los estudios se han localizado. Los más frecuentes suelen estar relacionados con la migración del trombo hacia otra localización y con el enredo o la rotura por diferentes sitios del dispositivo Solitaire®, llegando a producir la liberación indeseada de éste.

En la Tabla 7 se pueden observar los principales resultados de seguridad de estudios no aleatorizados incluidos en esta revisión.

Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios no aleatorizados del dispositivo Solitaire®			
Autor y año	Hemorragias intracraneales asintomáticas % (nº pacientes)	Hemorragias intracraneales sintomáticas % (nº pacientes)	Eventos adversos relacionados con el procedimiento o dispositivo
Estudios prospectivos			
Leker et al. 2012 ²⁶	-	Grupo Solitaire 5% Grupo rt-PA: 8%	-
Castaño et al. 2010 ³⁰	30% (6)	10% (2)	Embolia distal a territorios de la arteria cerebral media: 10% (2)
Park et al. 2013 ²⁸	-	0% (0)	Embolia distal: 8,33% (2)
De Castro-Afonso et al. 2012 ³¹	-	14, 2% (3)	-
Soize et al. 2013 ³³	19,4% (7)	8,3% ¹ (3) 16,7% ² (6)	Complicación relacionada con el dispositivo (disección): 2,8% (1)
Estudios retrospectivos			
Dávalos et al. 2012 ²⁹	62% ³	5% ³	- ⁴
Machi et al. 2012 ³²	-	3,5% (1/28)	-
Miteff et al. 2011 ²⁷	0	0	Enredo del dispositivo: 9% (1/16) Vasoespasmio seguido de hemorragia subaracnoidea: 9% (1/16)
Bae et al. 2012 ³⁴	2,5% (1/40)	-	Migración del trombo: 2,5% (1/40) Rotura del stent: 5% (2/40) Edema cerebral: 7,5% (3/40)

1: a las 24 horas

2: a los 3 meses, de las cuales 5 provocaron la muerte y un resultado clínico pobre (mRS=5) en un caso

3: a las 24 horas. Se realizaron 58 exámenes

4: eventos adversos relacionados con el dispositivo y/o procedimiento en los 141 pacientes tratados con Solitaire® con o sin rt-PA IV. Disección de vasos (1%), pseudoaneurisma (1%), vasoespasma (4%) y embolia distal (6%)

Discusión

El Solitaire® es un nuevo dispositivo de trombectomía mecánica indicado para el tratamiento de pacientes con ictus isquémico agudo provocado por la oclusión de grandes vasos, ampliando el periodo ventana hasta las 8 horas desde la aparición de los síntomas. La trombólisis IV no está asociada a grandes tasas de recanalización de grandes vasos^{22,35}, el estudio PROACT II demostró una tasa de recanalización del 66% en la arteria cerebral media con trombólisis intraarterial²³, mientras que estudios previos con varios dispositivos de trombectomía mecánica mostraron unas tasas de recanalización más elevadas. Debido a estos resultados y a la importancia y repercusión social y económica que tiene una enfermedad como el ictus isquémico agudo, en los últimos años está aumentando la investigación en diferentes dispositivos capaces de extraer, de forma mecánica, el trombo que obstruye la arteria en pacientes con ictus isquémico que no han sido tratados con éxito con tratamiento farmacológico.

Este informe recoge la evidencia científica existente sobre la eficacia y seguridad del Solitaire® cuando se utiliza como tratamiento primario o en pacientes no candidatos o refractarios al rt-PA, por lo que se han excluido muchos estudios en los que se utiliza este dispositivo como terapia combinada, fundamentalmente con rt-PA IV.

De los estudios incluidos en esta revisión hay que destacar el ensayo SWIFT de Saver *et al.*²⁵ por su calidad metodológica y por ser el primer ensayo aleatorizado en el que se compararon dos dispositivos de trombectomía mecánica (Solitaire® vs Merci®), mientras que el resto de estudios incluidos, salvo uno, son estudios de seguimiento donde hay un único brazo en el que los pacientes son tratados sólo con Solitaire®. La aleatorización del estudio de Saver *et al.*²⁵ minimizó el sesgo de selección de pacientes asignados a ambos grupos. Además, la evaluación cegada en un laboratorio central y por pares de la variable primaria de resultado hace que cualquier diferencia observada en los resultados entre los dos grupos no se deba a la evolución de la técnica intervencionista ni a los cuidados de apoyo sino al dispositivo utilizado en cada grupo³⁶. Los autores consideraron un éxito de recanalización para el grupo Merci® de un 54% y obtuvieron solo un 24%, mientras que en el grupo Solitaire® coincidieron los resultados esperados con los obtenidos, por lo que no sólo demostraron la no inferioridad del dispositivo Solitaire® (margen de no inferioridad del 10%) frente a Merci®, sino su superioridad frente a éste. La interrupción temprana del ensayo SWIFT dio lugar a un número de participantes en el estudio menor de lo previsto, lo que limitó

la precisión de las estimaciones del efecto del tratamiento. Sin embargo, la gran magnitud de las diferencias encontradas y el desequilibrio sustancial de la mortalidad a favor del dispositivo Solitaire® impidió la continuación del estudio. El estudio SWIFT fue diseñado para un tamaño muestral de 174 pacientes y se aleatorizaron 113 pacientes.

Existen al menos siete versiones diferentes de la escala TIMI que se han utilizado en los estudios de ictus³⁷. De todas ellas, Saver *et al.*²⁵ utilizaron la más estricta, que requiere la revascularización de todos los vasos tratable y no sólo en los más próximos al vaso diana. La utilización de la escala TIMI más estricta junto con la evaluación cegada de un laboratorio central explica que se obtuvieran unas tasas de recanalización más baja comparada con estudios previos. Para el dispositivo Solitaire®, la tasa de éxitos de recanalización por el laboratorio central fue del 69%, inferior a las tasas de recanalización de 88-92% recogidas en estudios de seguimiento previos^{27,30,32,38,39}, algunos de ellos combinándolo con el rt-PA, que no difirieron del 83% recogida por el centro de estudio. No obstante, el 69% recogido en el ensayo SWIFT está dentro del intervalo de éxitos de recanalización de los estudios no aleatorizados incluidos en este informe (55,55 - 95%), señalando que el porcentaje menor de éxito proviene de Soize *et al.*³³ donde utilizan Solitaire® bajo sedación consciente y no bajo anestesia general, aunque se desconoce si este factor podría influir. Además, Park *et al.*²⁸ y Bae *et al.*³⁴ obtuvieron unos porcentajes de recanalización de 87,5% y 90%, respectivamente, pero estos estudios incluyen el resultado 2a de TICI como éxito, por lo su tasa de éxitos de recanalización (TICI \geq 2b) sería menor. Lo mismo ocurre con el dispositivo Merci®, cuya tasa de recanalización obtenida en el ensayo SWIFT (30%) fue menor que la obtenida en el ensayo multi MERCI (57,3%)⁴⁰ que son más parecidas a la obtenida por el centro de estudio (48%).

Los resultados pueden tener cierto sesgo a favor del dispositivo Merci®, ya que 17 de los 18 centros que participaron en el estudio SWIFT no habían utilizado el dispositivo Solitaire® antes de la breve fase de aprendizaje del estudio, mientras que los centros tenían experiencia en el uso del dispositivo Merci®.

En el estudio de Saver *et al.*²⁵ se observó que el dispositivo Solitaire® obtuvo una mayor consecución de éxitos de recanalización sin hemorragias intracraneales sintomáticas, una mejora en las variables de discapacidad y una reducción de la mortalidad que el dispositivo Merci®. Existen diferentes razones potenciales por la que el dispositivo Solitaire® tendría una mayor eficacia de recanalización y menos hemorragias que el dispositivo Merci®. El dispositivo Solitaire® empuja el trombo hacia la pared y posee múltiples puntos de contacto y adhesión con el trombo, lo que permite la recuperación

e integridad estructural del trombo, además del hecho de ser un stent lo que permite recuperar de forma inmediata el flujo cerebral al abrir el stent, disminuyendo el tiempo en isquemia del cerebro y mejorando los resultados finales, ya que el tiempo es un aspecto prioritario en el tratamiento del ictus. En relación con las hemorragias, el dispositivo Solitaire® ejerce menos presión radial en el vaso que el Merci®, limitando el daño de la integridad vascular; además, Solitaire® necesita un menor número de pases para realizar la recanalización por lo que la lesión de la pared vascular es menor. Por último, Solitaire® necesita menor tiempo para conseguir la recanalización, lo que disminuye el tamaño de la lesión isquémica final, reduciendo a su vez las transformaciones hemorrágicas del infarto, que son la principal causa de hemorragia en el ictus agudo.

La principal limitación del informe es la escasa calidad de los estudios incluidos, a excepción del ensayo SWIFT, ya que éstos no poseen grupo control, su población es escasa y heterogénea. Además, los estudios incluidos en el informe difieren en algunas de las variables medidas. Por ejemplo, la mayoría de los estudios incluyen TICI como variable primaria, que es una adaptación del TIMI, utilizada en Saver *et al.*²⁵ y Miteff *et al.*²⁷. Normalmente se define el éxito de recanalización cuando se obtiene un TICI $\geq 2b$, sin embargo algunos estudios como Soize *et al.*³³, Bae *et al.*³⁴ lo definen como un TICI $\geq 2a$. También ocurre en la variable mejora clínica utilizando la escala NIHSS donde algunos estudios recogen como mejora clínica una mejora ≥ 4 puntos²⁹, ≥ 8 puntos³³ o ≥ 10 puntos^{25,34}. Además, la variable primaria en el estudio de Saver *et al.*²⁵ es una variable compuesta y es una novedad en los estudios de reperfusión neurovascular. Estudios anteriores han utilizado la consecución de la recanalización como variable primaria. Sin embargo, el estudio SWIFT y a propuesta de la FDA, se modificó esa variable utilizando el éxito de recanalización sin hemorragia intracraneal sintomática, disminuyendo el porcentaje de resultados positivos a un 59% por ITT. Esta medida combinada sólo cuenta como resultado positivo los casos en los que: (1) se alcanzó éxito de recanalización y (2) no se desarrolla posteriormente hemorragia sintomática³⁶. Es una única medida que está ajustada por el efecto del tratamiento y aparición de eventos adversos.

La recanalización está fuertemente asociada con resultados clínicos⁴¹ pero desafortunadamente, la reperfusión no siempre está garantizada, incluso si ocurre la recanalización. La evidencia creciente sugiere que una combinación de factores tales como la cantidad de tejido cerebral dañado, características principales de los pacientes, el patrón de flujo colateral, la ubicación y características del coágulo, y otros factores, determinan quienes responderán al tratamiento de recanalización o reperfusión⁴²⁻⁴⁴. El ensayo clínico de Saver *et al.*²⁵ obtuvo un porcentaje de pacientes con buenos resultados

neurológicos a 90 días (58%) que está dentro del intervalo de los resultados encontrados de los estudios no aleatorizados (45-61,9%), al igual que ocurre con la mortalidad (17%; 5-29%). Sin embargo, Saver *et al.*²⁵ identificaron un porcentaje bajo de hemorragias intracraneales sintomáticas y un porcentaje alto de eventos adversos relacionados con el dispositivo y el procedimiento respecto a los estudios no aleatorizados.

Leker *et al.*²⁶ y Castaño *et al.*³⁰ mostraron una correlación entre el valor inicial de NIHSS, edad y la obtención de resultados clínicos positivos. Los resultados de los diferentes estudios dependen mucho del periodo ventana en el que los pacientes son intervenidos, siendo esos resultados aplicables a esos tipos de pacientes.

En el estudio retrospectivo de Dávalos *et al.*²⁹ fue más frecuente hallar buenos resultados clínicos (mRS ≤ 2) en el grupo de pacientes tratados con rt-PA que sin él (66% vs 42%, $p < 0,01$), al igual que en Leker *et al.*²⁶. Estos resultados son recogidos con precaución por las limitaciones metodológicas de los estudios. Sin embargo, en el estudio de Möhlenbruch *et al.*⁴⁵ con 25 pacientes tratados con Solitaire[®], 13 con plasminógeno y 12 sin él, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a tasas de éxitos de recanalización, resultados funcionales, hemorragias intracraneales sintomáticas y mortalidad, aunque el número de pacientes es pequeño.

Tanto en las variables de eficacia como de seguridad no se observaron diferencias importantes en la utilización de los dispositivos Solitaire[®] FR o AB entre los diferentes estudios seleccionados.

El aumento de las tasas de recanalización acompañado del beneficio clínico de los pacientes junto con el descenso de la mortalidad frente al dispositivo Merci[®] hacen del dispositivo Solitaire[®] una de las primeras opciones para la técnica de trombectomía mecánica cuando ésta sea requerida. No obstante, se necesitan mayor número de estudios de calidad del dispositivo Solitaire[®] frente a otros dispositivos de trombectomía mecánica que están surgiendo en el mercado, además de estudios de Solitaire[®] en comparación o tratamiento combinado con rt-PA. En la página web (<http://clinicaltrials.gov/>), concerniente a los ensayos clínicos, se han localizado 5 estudios en curso en los que se evaluará el tratamiento combinado rt-PA IV + trombectomía mecánica (2 de los cuales utilizarán Solitaire[®] y los otros 3 usarán Solitaire[®] y otros dispositivos) frente a rt-PA IV. Además, se ha localizado un estudio en el que comparará Solitaire[®] frente al tratamiento médico estándar incluido rt-PA IV.

Conclusiones

- La evidencia recogida en este informe posee una calidad metodológica heterogénea. Se ha localizado un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad y 9 estudios no aleatorizados, de los cuales 8 no poseen grupo control, con diferentes sesgos que limitan la calidad de estos estudios.
- En el ensayo clínico se halló que:
 - El dispositivo Solitaire® obtuvo mejores tasas de éxitos de recanalización sin hemorragias intracraneales que el dispositivo Merci®.
 - Solitaire® logró mejores resultados neurológicos que Merci®.
 - Solitaire® alcanzó mejores resultados disminuyendo la mortalidad frente a Merci®.
 - Solitaire® mostró un perfil de seguridad muy similar a Merci®.
- La mayoría de los estudios no aleatorizados obtuvo altos porcentajes de recanalización y de mejoras neurológicas.
- En base a la evidencia localizada, Solitaire® es un dispositivo de trombectomía mecánica eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con ictus isquémico agudo con fracaso del tratamiento trombolítico o en los pacientes no candidatos a dicho tratamiento, pudiéndose ampliar en algunos casos la ventana terapéutica hasta 8 horas.

Recomendaciones

Los resultados localizados hacen del dispositivo Solitaire® una de las primeras opciones para la técnica de trombectomía mecánica cuando ésta sea requerida en pacientes con ictus isquémico agudo.

Referencias

1. Jiménez Hernández MD, Alés Otón E, Fernández García E, Terol Fernández E, coords. Plan andaluz de atención al ictus 2011/2014. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 2011.
2. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor E, ed. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2006; p. 133-83.
3. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Ictus en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Ictus en Atención Primaria. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social, Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-2.
4. Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2008;7:256-67.
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke.* 1990;21:637-76.
6. Matías-Guiu J, coord. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
7. Bermejo F, Vega S, Morales JM, Diaz J, Lopez L, Parra D, *et al.* Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurología.* 1997;12:157-61.
8. Díaz-Guzman J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology.* 2008;30:247-53.
9. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo A, *et al.* Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurology.* 2006;6:1-15.

10. 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;34:272-81.
11. Sudlow CLM, Warlow CP, for the International stroke incidence collaboration. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from a International Collaboration. *Stroke.* 1997;28:491-9.
12. Durán MA. Informe sobre el impacto social de los enfermos dependientes por ictus. Madrid: Editorial Luzón; 2004.
13. Vivancos J, Gil Núñez A, Mostacero E. Situación actual de la atención al ictus en fase aguda en España. En: Gil Núñez A, coord. Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. [Madrid]: GEECV de la SEN; 2003. p. 9-26.
14. Bergman L, van der Meulen J, Limburg M, Habbená DF. Costs of medical care after first-ever stroke in the Netherlands. *Stroke.* 1995;26:1830-6.
15. Isard P, Forbes J. The cost of stroke to the National Health Service in Scotland. *Cerebrovasc Dis.* 1992;2:47-50.
16. Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coord. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Cataluña: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2006/15.
17. Abilleira S, Ribera A, Sánchez E, Roquer J, Duarte E, Tresserras R, *et al.* La Atención hospitalaria al paciente con ictus en Cataluña. Resultados del "Primer audit. Clínic de l'Ictus. Catalunya, 2005/2006". *Gac Sanit.* 2008;22:565-73.
18. Álvarez-Sabín J, Alonso de Leciana M, Gallego J, Gil-Peralta A, Casado I, *et al.* Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología.* 2006;21:717-26.
19. Génova-Maleras R, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C. Carga de enfermedad y tendencias de morbilidad de la población española. En: Abellán-García A, Puyol-Antolín R. Envejecimiento y dependencia. Una mirada al panorama futuro de la población española. Madrid: Mondial Assistance; 2006. p. 107-24.

20. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998;352:1245-51.
21. Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Coscojuela P, Rodríguez-Luna D, Maisterra O, *et al.* Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study. *Stroke.* 2011;42:993-7.
22. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, *et al.* Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke.* 2010;41:2254-8.
23. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, *et al.* Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:2003-11.
24. Castaño C, Serena J, Dávalos A. Use of the New Solitaire™ AB Device for mechanical thrombectomy when Merci Clot Retriever has failed to remove the clot. A case report. *Interv Neuroradiol.* 2009;15:209-14.
25. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, *et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380:1241-9.
26. Leker RR, Eichel R, Gomori JM, Ramirez de Noriega F, Ben-Hur T, Cohen JE. Stent-base thrombectomy versus intravenous tissue plasminogen activator in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2012;43:3389-91.
27. Miteff F, Faulder KC, Goh AC, Steinfort BS, Sue C, Harrington TJ. Mechanical thrombectomy with a self-expanding retrievable intracranial stent (Solitaire AB): experience in 26 patients with acute cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1078-81.
28. Park JH, Park SK, Jang KS, Jang DK, Han YM. Critical use of balloon angioplasty after recanalization failure with retrievable stent in acute cerebral artery occlusion. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;53:77-82.
29. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J, *et al.* Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43:2699-705.

30. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Pérez de la Ossa N, *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.
31. de Castro-Afonso LH, Abud TG, Pontes-Neto OM, Monsignore LM, Nakiri GS, Cougo-Pinto PT, *et al.* Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:1379-86.
32. Machi P, Costalat V, Lobotesis K, Maldonado IL, Vendrell JF, Riquelme C, *et al.* Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients. *J Neurointerv Surg*. 2012;4:62–6.
33. Soize S, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Bakchine S, Pierot L. Mechanical thrombectomy in acute stroke: prospective pilot trial of the solitaire FR device while under conscious sedation. *Am J Neuroradiol*. 2013;34:360-5.
34. Bae GS, Kwon HJ, Kang CW, Choi SW, Kim SH, Koh HS. Mechanical thrombectomy using a solitaire stent in acute ischemic stroke; initial experience in 40 patients. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2012;14:164-9.
35. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, *et al.* Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38:948-54.
36. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira R, *et al.* SOLITAIRE™ with the intention for thrombectomy (SWIFT) trial: design of a randomized, controlled, multicenter study comparing the SOLITAIRE™ Flow Restoration device and the MERCI Retriever in acute ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2012. En prensa.
37. Soares BP, Chien JD, Wintermark M. MR and CT monitoring of recanalization, reperfusion, and penumbra salvage: everything that recanalizes does not necessarily reperfuse!. *Stroke*. 2009;40:S24–27.
38. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, *et al.* Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke*. 2010;41:2559–67.
39. Mpotsaris A, Bussmeyer M, Loehr C, Oelerich M, Buchner H, Weber W.

- Mechanical thrombectomy in severe acute stroke: preliminary results of the Solitaire stent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:117–8.
40. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, *et al*. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39:1205–12.
 41. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967–73.
 42. Albers GW, Goldstein LB, Hess DC, Wechsler LR, Furie KL, Gorelick PB, *et al*. Stroke treatment academicindustry roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies. *Stroke*. 2011;42:2645–50.
 43. Balucani C, Grotta JC. Selecting stroke patients for intra-arterial therapy. *Neurology*. 2012;78:755–61.
 44. Gorelick PB. How baseline severity affects efficacy and safety outcomes in acute ischemic stroke intervention trials. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1268:85-94.
 45. Möhlenbruch M, Seifert M, Okulla T, Wüllner U, Hadizadeh DR, Nelles M, *et al*. Mechanical thrombectomy compared to local-intraarterial thrombolysis in carotid T and middle cerebral artery occlusions: a single center experience. *Clin Neuroradiol*. 2012;22:141-7.

Anexos

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

Ovid-MEDLINE (hasta abril 2013)

1	exp stroke/ or exp brain infarction/
2	brain ischemia/
3	1 and 2
4	((((acute or isch?emic) and stroke*) or (cerebrovascular and accident*) or CVA).ti,ab.
5	Cerebral Revascularization/
6	3 or 4 or 5
7	cerebral ischemia.ti,ab.
8	6 or 7
9	embolectomy/ or thrombectomy/ or Endovascular Procedures/
10	(mechanical adj3 (thrombectom* or thromboembolectom* or thromboembolectom* or thrombolys* or remov* or disrupt* or clot* or embolectom* or recanaliz* or recanaliz* or retriev*)).ti,ab.
11	9 or 10
12	8 and 11
13	comment/ or letter/ or editorial/
14	animals/ not (animals/ and humans/)
15	13 or 14
16	12 not 15
17	exp Aortic Diseases/
18	exp Coronary Disease/
19	exp Myocardial Ischemia/
20	exp Coronary Artery Disease/
21	17 or 18 or 19 or 20
22	16 not 21
23	solitaire.ti,ab. or stent?.ti. or *stents/
24	22 and 23

EMBASE (hasta abril 2013)

1	'cerebrovascular accident'/exp/mj AND 'brain ischemia'/de
2	cerebrovascular:ab,ti AND accident*:ab,ti OR cva:ab,ti OR (acute:ab,ti OR isch\$mic:ab,ti AND (stroke\$:ab,ti OR ictus:ab,ti))
3	1 OR 2
4	'mechanical thrombectomy'/exp OR 'embolectomy'/de OR 'endovascular surgery'/de
5	(mechanical NEAR/3 (thrombectom* OR thrombo\$embolectom* OR thrombolys* OR remov* OR disrupt* OR clot* OR embolectom* OR recanali* OR retriev*)):ab,ti
6	4 OR 5
7	'self expanding stent'/de OR 'stent'/de
8	stent\$:ab,ti
9	7 OR 8
10	solitaire\$:ab,ti OR covidien:ab,ti OR 'ev3':ab,ti
11	9 AND 10
12	6 AND 11

Anexo 2. Escalas utilizadas para la medición de resultados

Escala del National Institutes of Health Stroke (NIHSS)

Se utiliza para medir la gravedad del ictus. La NIHSS está compuesta por 11 ítems, cada uno de los cuales puntúa una capacidad específica entre 0 y 4. Se evalúa el nivel de conciencia, la visión, la sensibilidad, el movimiento, el habla y el lenguaje con un máximo de 42 puntos, que representan los síntomas más severos. Los niveles de gravedad del ictus en la escala del NIHSS se clasifican en:

0: no hay déficit neurológico

1-4: ictus menor

5-15: ictus moderado

16-20: ictus moderado/severo

21-42: ictus grave

Escala mRS (Modified Ranking scale)

Se trata de una escala de evaluación funcional que mide el grado de discapacidad o dependencia de las personas que han sufrido un ictus. La escala va desde la no sintomatología hasta la muerte.

0: no hay sintomatología

1: no hay discapacidad significativa. La persona es capaz de realizar todas las actividades habituales, a pesar de los síntomas.

2: discapacidad leve. La persona no necesita ayuda, pero no puede realizar todas las actividades anteriores.

3: discapacidad moderada. Requiere un poco de ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda.

4: discapacidad moderadamente severa. No puede asistir a sus propias necesidades personales sin ayuda y no puede caminar sin ayuda.

5: discapacidad severa. Requiere atención y cuidados constantes de enfermería. Está postrado en la cama y tiene incontinencia.

6: muerte

Trombolisis en infarto de miocardio (TIMI)

El grado de flujo TIMI es un sistema que puntúa el nivel de flujo sanguíneo coronario, pero también se aplica a la trombolisis intracraneal.

Flujo TIMI 0 (sin perfusión): se refiere a la ausencia de cualquier flujo anterógrado más allá de una oclusión coronaria.

Flujo TIMI 1 (penetración sin perfusión): el flujo anterógrado coronario más allá de la oclusión es débil, con llenado incompleto del lecho coronario distal.

Flujo TIMI 2 (repercusión parcial): se retrasa el flujo anterógrado con llenado completo del territorio distal.

Flujo TIMI 3 (perfusión completa): es el flujo normal, que llena el lecho coronario distal completamente.

Trombolisis en isquemia cerebral (TICI)

La puntuación TICI está basada en criterios TIMI modificados para definir la perfusión cerebral.

Grado 0: no hay perfusión más allá de la oclusión.

Grado 1: penetración pero no perfusión. Existe entrada de contraste pasada la obstrucción inicial pero con un mínimo relleno del territorio normal.

Grado 2a: perfusión parcial con llenado incompleto de la ramificación distal de menos del 50% del territorio esperado.

Grado 2b: perfusión parcial con llenado incompleto de la ramificación distal del 50-99% del territorio esperado.

Grado 3: perfusión completa con relleno normal de todas las ramas distales del territorio previsto en forma hemodinámica normal.

Anexo 3. Herramienta CASPe de lectura crítica de ensayos clínicos

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas “de eliminación”	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - <i>La población de estudio</i> - <i>La intervención realizada</i> - <i>Los resultados considerados</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? - <i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - <i>¿El seguimiento fue completo?</i> - <i>¿Se interrumpió precozmente el estudio?</i> - <i>¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron asignados?</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
Preguntas de detalle	
4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? a. <i>Los pacientes</i> b. <i>Los clínicos</i> c. <i>El personal del estudio</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

