



Universidad de Valladolid

CURSO 2015-2016

Facultad de Ciencias de la Salud
Grado en Medicina

***Metanaálisis de 8 ensayos clínicos
aleatorizados sobre el empleo de
trombectomía mecánica más trombolisis
frente a trombolisis sola en ictus
isquémico agudo***

Autora: Clara Espina González
Tutores: Dra. Rosario Sarabia Herrero y Dr. Ignacio Arrese Regañón
Convocatoria: Junio de 2016

Índice

1. Resumen	2
2. Introducción	4
3. Material y métodos	5
4. Resultados	7
5. Discusión	11
6. Conclusiones	13
7. Póster científico	14
8. Bibliografía	15

1. Resumen

Introducción y objetivos. El ictus isquémico es una emergencia médica. En los últimos años el tratamiento estándar se ha basado en la fibrinólisis endovenosa. Varios ensayos clínicos recientes favorecen en casos concretos la trombectomía mecánica asociada a fibrinólisis endovenosa frente a fibrinólisis aislada. Los objetivos de este estudio son revisar y analizar comparativamente el resultado de la trombectomía mecánica asociada a trombólisis endovenosa frente a la trombólisis endovenosa aislada en el tratamiento del ictus isquémico de arteria principal de polígono de Willis anterior.

Métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, seleccionándose los estudios válidos mediante criterios de inclusión y exclusión. Se realizó un análisis de calidad de los artículos seleccionados, y se realizó un metaanálisis, análisis de heterogeneidad y análisis de subgrupos.

Resultados. al análisis de la variable principal, evolución clínica, obtenemos un OR global de 1.63, pero con un nivel de heterogeneidad significativo. Dada esta heterogeneidad, se realizó un análisis de subgrupos (estudios de 2013 vs 105), no encontrándose heterogeneidad significativa entre los estudios de cada subgrupo.

Conclusiones. En nuestro metaanálisis se muestra un beneficio del tratamiento mediante trombectomía mecánica frente al tratamiento con fibrinólisis endovenosa aislada en los pacientes con ictus isquémico de arteria principal de polígono de Willis anterior, con una heterogeneidad significativa, sobre todo ligada a la fecha de publicación de los estudios (2013 vs 2015).

Introduction and objectives. Ischemic stroke is a medical emergency. Currently the standard treatment is based on intravenous thrombolysis. Several recent clinical trials in specific cases favor mechanical thrombectomy associated with intravenous thrombolysis versus fibrinolysis alone. The objectives of this study are to review, analyse and compare the result of mechanical thrombectomy associated with intravenous thrombolysis versus intravenous thrombolysis alone in the treatment of the ischemic stroke of an anterior Willis polygon major artery.

Methods. A literature review was conducted in MEDLINE, and valid RCT were selected based in inclusion and exclusion criteria. Quality analysis of the selected RCT was done, and a meta-analysis, analysis of heterogeneity and subgroup analysis were performed.

Results. Analysing the primary outcome, clinical evolution, we obtain an overall OR of 1.63 with a significant level of heterogeneity. Given this heterogeneity, subgroup analysis was performed (studies from 2013 vs 2015), finding no heterogeneity between studies of each subgroup.

Conclusions. In our meta-analysis a benefit of treatment with mechanical thrombectomy compared to treatment with intravenous thrombolysis alone in patients with ischemic stroke of an anterior Willis polygon major artery is shown, with significant heterogeneity, especially related to the date of publication of the studies (2013 vs 2015).

2. Introducción

El ictus isquémico es una urgencia médica que puede conducir a graves secuelas neurológicas e incluso a la muerte del paciente. El tratamiento con fibrinolíticos intravenosos ha demostrado ser mejor que el manejo conservador.

Varios ensayos clínicos aleatorizados recientes que incluyen pacientes con accidentes isquémicos agudos han sido publicados favoreciendo en casos concretos la trombectomía mecánica asociada al tratamiento tradicional con trombolisis frente a la trombolisis aislada.

A partir de estos estudios, el manejo del ictus isquémico por grandes oclusiones arteriales ha sufrido importantes transformaciones. Estos estudios han llevado a la modificación de las guías de recomendación tanto en Estados Unidos como en Europa y Canadá, que ahora incluyen la trombectomía mecánica hasta seis horas tras la aparición del cuadro en pacientes con oclusión de la carótida interna o de la arteria cerebral media.

3. Material y Métodos

Antes de la selección de los artículos a incluir en esta revisión sistemática, se definieron los criterios de inclusión que se iban a emplear, y que se recogen en la siguiente tabla.

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">- Ensayos clínicos aleatorizados (RCT)- Tratamiento con trombectomía mecánica endovascular comparado con trombolisis venosa aislada.- Seguimiento mínimo de 90 días.- Estudios que recojan la mortalidad.- Estudios que recojan el pronóstico funcional.
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">- Estudios observacionales o cuasiexperimentales.- Estudios en los que el pronóstico funcional no se recoja según escalas reconocidas internacionalmente.- Estudios que no comuniquen la mortalidad.

Tabla 1. Criterios de inclusión y criterios de exclusión.

Se realizó en la base de datos de MEDLINE una búsqueda bibliográfica de los artículos previamente publicados sobre el tema de interés hasta Diciembre de 2015.

La estrategia de búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos: “thrombectomy”, “ischemia” y “stroke”, sin límite de idiomas. Se analizó además la bibliografía de los artículos seleccionados para identificar algún artículo no encontrado en la búsqueda inicial. La selección bibliográfica se realizó por

parte de dos revisores independientes. En caso de discordancia, un tercer revisor independiente tomaba la decisión.

Para evaluar la calidad de la información de los diferentes estudios se utilizó la declaración CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials). A cada uno de los ítems presentes se les asignó un 1, y finalmente se realizó la suma individualmente en cada estudio, siendo mayor la calidad de la información presentada a mayor valor de la guía CONSORT, hasta un máximo posible de 37 (se han incluido en la valoración los subíndices de los 25 apartados, obteniéndose un total de 37 puntos). La evaluación de la calidad fue llevada a cabo por dos revisores independientes, y las discordancias fueron analizadas por un tercer revisor independiente.

De cada estudio se han recogido las variables resumidas en la tabla 2.

Variables recogidas en los RCT
- Edad
- Sexo
- Territorio arterial afectado
- NIHSS previo
- Tiempo hasta trombectomía

Tabla 2. Variables recogidas en los ensayos clínicos aleatorizados.

En cuanto a las variables resultado estudiadas, como variable principal se analizó el pronóstico funcional mediante la escala de Rankin (≤ 2). Como variable secundaria se analizó la mortalidad tras las distintas opciones terapéuticas.

El metaanálisis de los datos obtenidos de los diferentes ensayos clínicos se realizó con EPIDAT 3.1. Se consideró como variable principal la buena evolución clínica entendida como mRs (escala de Rankin modificada) ≤ 2 comparada entre los pacientes expuestos (pacientes trombectomizados) frente pacientes no expuestos (pacientes no trombectomizados, que siguieron el tratamiento estándar).

4. Resultados

En una primera búsqueda con los términos citados se recogieron 474 artículos, de los cuales se seleccionaron, tras lectura del abstract, los que cumplían criterios de ensayo clínico aleatorizado. Se obtuvieron 48 artículos (figura 1). Tras la lectura completa de los 48 ensayos clínicos, se seleccionaron los 8 estudios a partir de los cuales se realizó esta revisión sistemática. En la tabla 3 se resumen los principales datos obtenidos a partir de los 8 estudios.

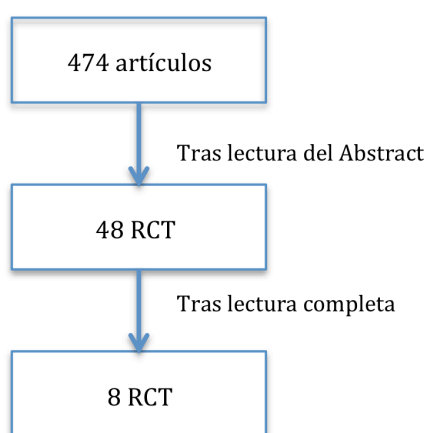


Figura 1. Selección de artículos.

Nombre estudio	Año	Edad	NIHSS mediana		Tratamiento		Tiempo mediana		RANKIN \leq 2		Muertes	
			Exp.*	Cont.**	Exp.	Cont.	Exp.	Cont.	Exp.	Cont.	Exp.	Cont.
Mr Clean	2015	\geq 18	17	18	233	267	260	NA	3	4	27 (7)	33 (7)
Escape	2015	\geq 18	16	17	165	150	241	125	2	4	17 (90)	28 (90)
Extend-IA	2015	\geq 18	17	13	35	35	210	--	1	3	3	7
Swift Prime	2015	\geq 18	17	17	98	98	224	--	2	3	35 adv (90)	30 adv (90)
Revascat	2015	18-80	17	17	103	103	269	105	--	--	19 (90)	16 (90)
Mr Rescue	2013	18-85	16+19	16+20.5	64	54			4.0/4.0	3.0/4.0 (ajust)	6+6 (90)	7+6 (90)
IMS III	2013	18-82	17	16	434	222	350-420	121.2	--	--	83 (90)	48 (90)
Synthesis	2013	18-80	13	13	181	181	225	165	--	--	14 (7)	11 (7)

*Exp: Grupo experimental (Trombectomía mecánica)
 **Cont: Grupo control (Trombolisis)

Tabla 3. Datos obtenidos de los 8 estudios.

La mediana obtenida en el análisis de calidad de los estudios por la declaración CONSORT fue 30, obteniéndose un rango de 27-32.

En cuanto al análisis de la variable principal (evolución clínica favorable con mRs ≤ 2) obtenemos un OR global de 1.63 con un nivel de heterogeneidad significativo (en métodos de prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's), con una Q (Ji-cuadrado) = 19,2992 (p 0.0073).

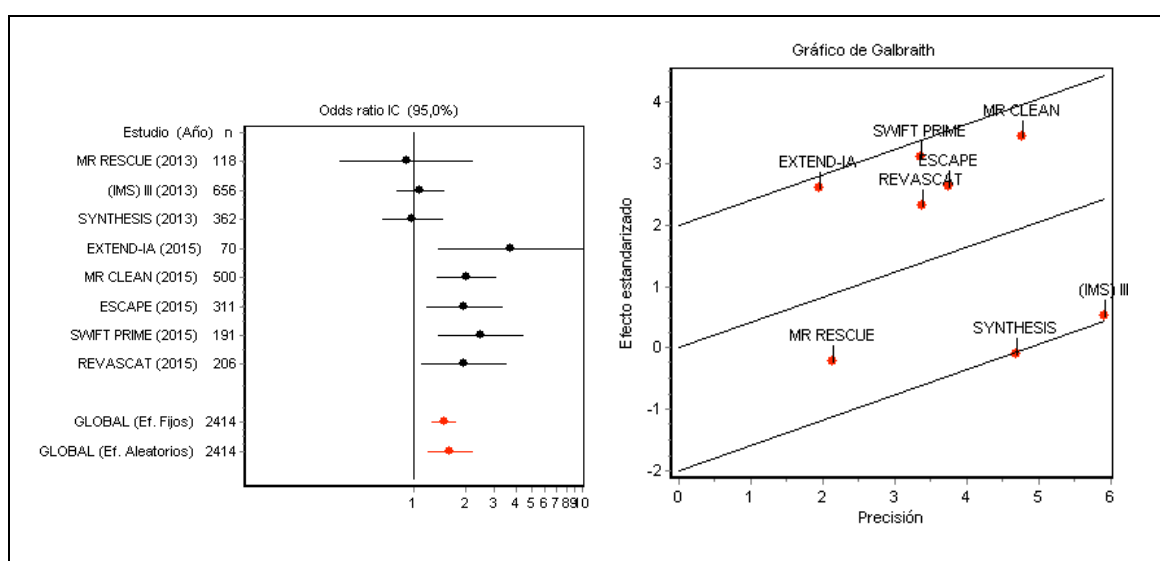


Figura 2. Análisis de la variable principal (mRs ≤ 2)

Dada esta heterogeneidad se realizó un análisis de subgrupos de todas las variables estudiadas, encontrando únicamente el año de publicación (2013 vs 2015) como significativo.

Entre los estudios publicados durante el 2013 no se halla heterogeneidad significativa, ni entre los publicados en 2015.

En el análisis de subgrupos, en los estudios de 2013, se obtiene un OR global de 1,0584 y un IC al 95% (0,8241 - 1,3594). No se encuentra entre los estudios de 2013 heterogeneidad significativa según la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's, con un estadístico Q (Ji-cuadrado) de 0,1498 (p =0,9278).

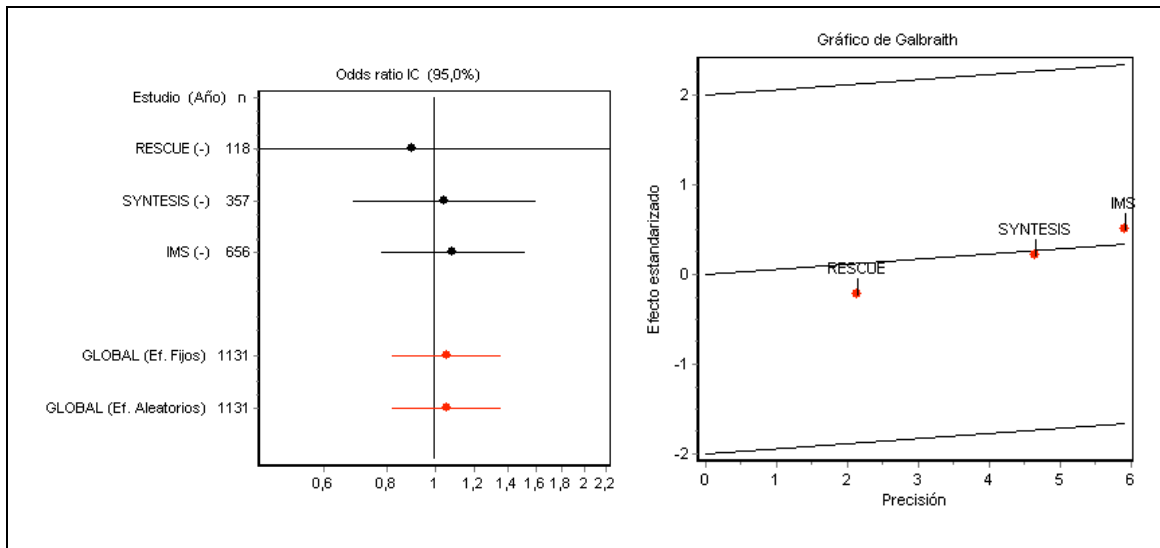


Figura 3. Análisis de subgrupos. Estudios 2013 (Mr Rescue, Synthesis, IMS III)

En el análisis de subgrupos, entre los estudios de 2015, se obtiene un OR global de 2,1766 con un IC al 95% de (1,7025 - 2,7828). De la misma manera que en el análisis del subgrupo de 2013, no se encuentra entre los estudios de 2015 heterogeneidad significativa, según la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's, con un estadístico Q (Ji-cuadrado) de 1,6487 y un valor de $p = 0,8000$.

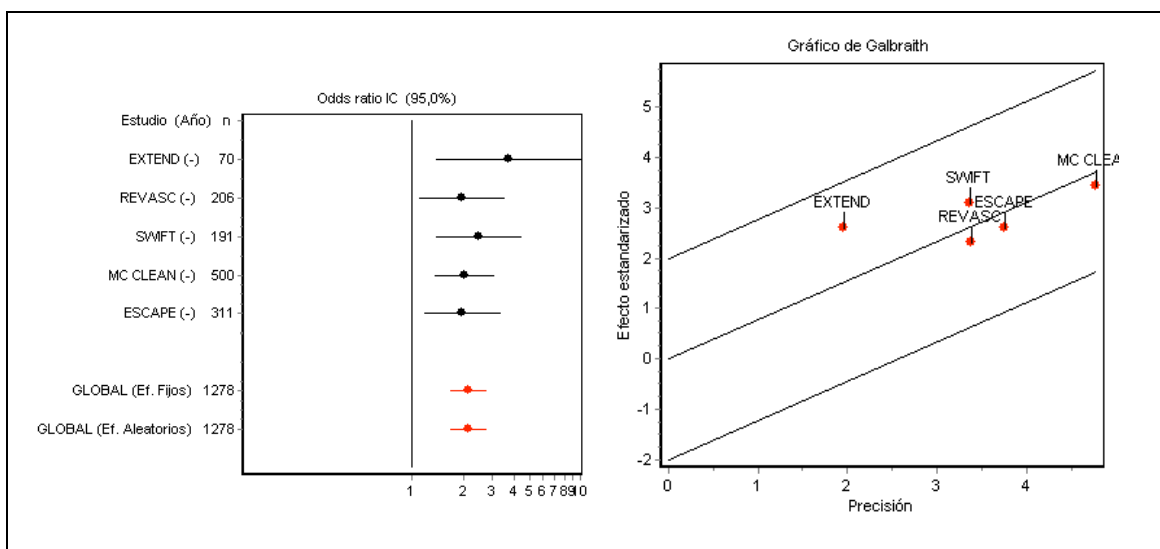


Figura 4. Análisis de subgrupos. Estudios 2015 (Extend-IA, Swift prime, Mr Clean, Revascát, Escape).

En cuanto a la mortalidad, que fue analizada como variable secundaria del estudio, en este estudio no se alcanzó beneficio del tratamiento con trombectomía, con un OR 0.9, y un IC al 95% (0,7-1.1).

La heterogeneidad en los resultados de mortalidad no alcanzó niveles significativos, con un estadístico Q (Ji-cuadrado) de 8,7031 con un valor de $p= 0,2747$.

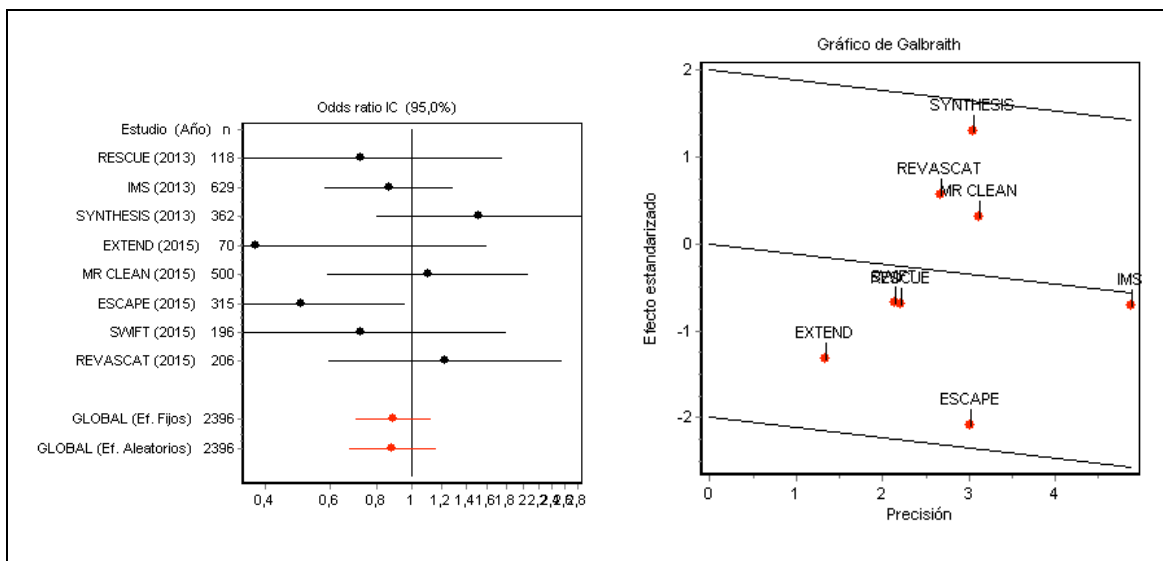


Figura 5. Análisis de la mortalidad en los 8 estudios.

5. Discusión

Los datos de nuestro metaanálisis muestran un beneficio en la recuperación funcional de pacientes con ictus isquémico de arteria principal de polígono de Willis anterior tratados mediante trombectomía mecánica frente al tratamiento con fibrinólisis endovenosa aislada, basándonos en la variable principal analizada ($mRs \leq 2$), pero nos encontramos con una heterogeneidad significativa entre estudios.

Entre las causas de esta heterogeneidad podríamos nombrar la diferencia entre resultados de los estudios publicados en 2013 y los publicados en 2015. Si analizamos estadísticamente los estudios de 2013 y 2015 por separado obtenemos que no existe heterogeneidad significativa. Entre las posibles razones de estas diferencias, y analizando cada uno de los subgrupos, encontramos algunas que pudieran ser determinantes en cuanto a los resultados. Una de ellas es la técnica utilizada como tratamiento trombolítico: trombolisis intraarterial, fragmentación del trombo, dispositivos de tipo MERCI, Penumbra, o stent-retrievers, siendo estos últimos los más utilizados en los ensayos clínicos aleatorizados publicados en 2015 y los que mejores resultados ofrecen.

Otra de las posibles causas de heterogeneidad entre los estudios es el criterio de inclusión basado en la imagen, que en los estudios de 2013 se limitaba a un TC sin contraste y la escala ASPECTS, mientras que en los estudios de 2015 se utiliza AngioTC, de forma que puedan evidenciarse mejor los pacientes con una oclusión intracraneal proximal identificable en territorio anterior. Se utilizan también TC de perfusión (técnica muy utilizada en EXTEND-IA y SWIFT-PRIME) que permite valorar mejor la zona de tejido isquémico, así como las áreas en riesgo, y RMN de difusión, aunque esta última técnica es menos utilizada debido a la importancia de ganar tiempo desde la instauración del cuadro hasta el tratamiento. Los métodos de imagen

utilizados en los ensayos clínicos de 2015 ayudan además a programar mejor la intervención desde el punto de vista anatómico, pudiendo mediante algunas de las técnicas obtener imágenes dinámicas que dan una información mucho más veraz sobre el grado de oclusión, su situación y la presencia de colaterales.

El tercer elemento que podríamos tener en cuenta como posible causa de la heterogeneidad entre los estudios es el tiempo de reclutamiento, que fue mucho mayor en los estudios publicados en 2013 (por ejemplo el tiempo de reclutamiento en el estudio ESCAPE fue de 2004 a 2011), lo que provocó que los nuevos dispositivos de trombectomía salieran al mercado, que las recomendaciones sobre la dosis de t-PA endovenosa cambiaran y que los métodos de imagen cada vez fueran más precisos, con lo que la variabilidad de manejo entre pacientes en estos estudios ha podido ser mayor que en los estudios de 2015, donde ha sido más uniforme.

En cuanto a la mortalidad, podemos decir que no varía significativamente entre los dos modos de tratamiento y no hemos encontrado que en los estudios más recientes (subgrupo de 2015) haya sido menor que en el subgrupo de estudios de 2013.

En algunos de los estudios recientes se plantean dudas respecto al manejo postprocedimiento de los pacientes en el sentido de si el empleo de determinados procedimientos (por ejemplo el empleo de anestesia local - sedación frente a anestesia general o el grado de experiencia del intervencionista) pueden influir en estos resultados.

6. Conclusiones

En nuestro metaanálisis se muestra un beneficio del tratamiento mediante trombectomía mecánica frente al tratamiento con fibrinólisis endovenosa en los pacientes con ictus isquémico de arteria principal del polígono de Willis en su porción anterior.

En el análisis de la variable principal nos encontramos con una heterogeneidad entre estudios significativa, principalmente ligada a su fecha de publicación (2013 vs 2015).

Esto podría explicarse por los cambios en los dispositivos empleados para la trombectomía (stent-retrievers) y las técnicas de imagen utilizadas para valorar la inclusión en el estudio.

7. Póster científico



Universidad de Valladolid

"Metaanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados sobre el empleo de trombectomía mecánica más trombolisis frente a trombolisis en ictus isquémico agudo."

Autora: Clara Espina González. 6º Curso Grado en Medicina 2015/2016
Tutores: Dra. Sarabia Herrero, Dr. Arrese Regañón. HURH Valladolid.

1. INTRODUCCIÓN

El ictus isquémico es una emergencia médica. En los últimos años el tratamiento estándar se ha basado en la fibrinólisis endovenosa.

Varios ensayos clínicos recientes favorecen en casos concretos la trombectomía mecánica asociada a fibrinólisis endovenosa frente a fibrinólisis aislada.

Los objetivos de este estudio son revisar y analizar comparativamente el resultado de la trombectomía mecánica asociada a trombolisis endovenosa frente a la trombolisis endovenosa aislada en el tratamiento del ictus isquémico de circulación anterior.

2. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, seleccionándose los estudios válidos mediante criterios basados en un protocolo previamente establecido.

Se realizó un análisis de calidad de los artículos seleccionados, y se realizó un metaanálisis, análisis de heterogeneidad y análisis de subgrupos.

3. RESULTADOS

Al análisis de la variable principal, evolución clínica con la escala de Rankin modificada (mRs) ≤ 2 , obtenemos un OR global de 1.63 con un nivel de heterogeneidad significativo.

Dada esta heterogeneidad, se realizó un análisis de subgrupos (estudios de 2015 vs 2013), no encontrándose heterogeneidad significativa entre los estudios de cada uno de los subgrupos.

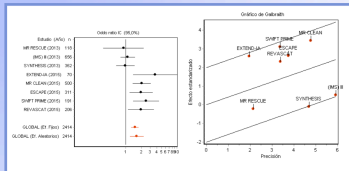
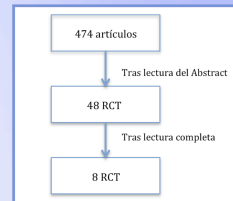


Figura 1. Análisis de la variable principal (mRs ≤ 2)

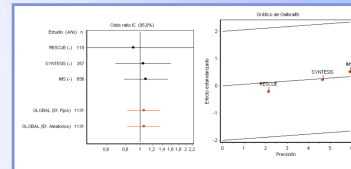


Figura 2. Análisis de subgrupos. Estudios 2013 (Mr Rescue, Synthesis, IMS III)

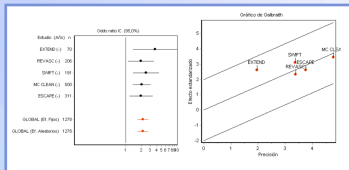


Figura 3. Análisis de subgrupos. Estudios 2015 (Extend-IA, Swift prime, Mr Clean, Revascat, Escape)

4. CONCLUSIÓN

El estudio muestra un beneficio del tratamiento mediante trombectomía mecánica frente al tratamiento con fibrinólisis endovenosa en los pacientes con ictus isquémico de arteria principal de polígono anterior.

Se objetiva heterogeneidad significativa, sobre todo ligada a la fecha de publicación de los estudios (2013- 2015).

5. BIBLIOGRAFÍA

- Berkhemer OA, Fransen PS, Brouwer D, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-1018.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-1030.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-2306.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295.
- Cicccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoffio A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904-913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
- Broderick JP, Pallesch VY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri R, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demmaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzenla J, Ryckkors KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomiack TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke [published correction appears in *N Engl J Med.* 2013;368:1265]. *N Engl J Med.* 2013;368:893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914-923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.

8. Bibliografía utilizada

- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-1018.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-1030.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-2306.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelster ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators.

Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke [published correction appears in N Engl J Med. 2013;368:1265]. N Engl J Med. 2013;368:893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.

- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med. 2013;368:914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46:3020–3035.
- Mocco J, Fiorella D, Fargen KM, et al. Endovascular therapy for acute ischemic stroke is indicated and evidence based: a position statement. J Neurointerv Surg. 2015;7(2):79-81.
- Fisher M, Wakhloo A. Understanding and Applying the Endovascular Trials: Dawning of a New Era for Acute Stroke Therapy. Stroke. 2015;STROKEAHA.115.009303published online before print May 5 2015, doi:10.1161/STROKEAHA.115.009303
- Grotta JC, Hacke W. Understanding and Applying the Endovascular Trials: Stroke Neurologist’s Perspective on the New Endovascular Trials.

MSTROKEAHA.115.008384 Published online before print May 5, 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008384

- Menon BK, Campbell BCV, Levi C, Goyal M. Understanding and Applying the Endovascular Trials: Role of Imaging in Current Acute Ischemic Stroke Workflow for Endovascular Therapy. *Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009160.
- Pierot L, Derdeyn C. Understanding and Applying the Endovascular Trials: Interventionalist Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008416.
- Smith EE, Schwamm LH. Understanding and Applying the Endovascular Trials: Endovascular Clot Retrieval Therapy. Implications for the Organization of Stroke Systems of Care in North America. *Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008385.
- Tatlisumak T. Understanding and Applying the Endovascular Trials: Implication of the Recent Positive Endovascular Intervention Trials for Organizing Acute Stroke Care European Perspective. *Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008386.
- Toyoda K, Koga M, Hayakawa M, Yamagami H. Understanding and Applying the Endovascular Trials: Acute Reperfusion Therapy and Stroke Care in Asia After Successful Endovascular Trials. *Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008781.
- Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, Roy D, Thornton J, Dorado L, Bonafe A, Levy EI, Diener HC, Hernández-Pérez M, Mendes Pereira V, Blasco J, Quesada H, Rempel J, Jahan R, Davis SM, Stouch BC, Mitchell PJ, Jovin TG, Saber JL, Goyal M. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy Individual

Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*. 2016;47:798-806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012360.

- Mullen MT, Pisapia JM, Tilwa S, Messe SR, Stein SC. Systematic Review of Outcome After Ischemic Stroke Due to Anterior Circulation Occlusion Treated With Intravenous, Intra-Arterial, or Combined Intravenous+Intra-Arterial Thrombolysis . *Stroke*. 2012;43:2350-2355.
- Bing F, Jacquin G, Poppe A, Roy D, Raymond J, Weill A. The cost of Materials for Intra-Arterial Thrombectomy. *Interventional Neuroradiology* 2013; 19: 83-86.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Grech R, Galvin PL, Power S, O'hare A, Looby S, Brennan P, Thornton J. Outcome Prediction in Acute stroke Patients Considered for Endovascular Treatment: a novel Tool. *Interventional Neuroradiology* 20: 312-324, 2014 - doi: 10.15274/INR-2014-10029.
- Gimenez A. ¿Qué es un metaanálisis y cómo leerlo?. *BIOMEDICINA*, 2012, 7 (1). 16-27. ISSN 1510-9747.
- Andrés Esteban EM. Sesión de metaanálisis. Instituto de investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid, España.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869 doi: 10.1136/bmj.c869.

- Oliveira Filho J, Samuels OB. Reperfusion therapy for acute ischemic stroke. In UpToDate. Ed. Biller J: UpToDate 2016. Available in <http://www.uptodate.com/>
- Lutsep HL. Mechanical Thrombolysis in Acute Stroke. In Medscape. Ed. Berman SA. Medscape 2015. Available in <http://www.medscape.com/>