

Evaluación de la eficacia, efectividad y seguridad de la ultrasonografía doppler transcraneal en pacientes con ictus isquémico agudo

Assessment of efficacy,
effectiveness and safety
of transcranial doppler
ultrasonography in acute
ischaemic stroke.

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 PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Evaluación de la eficacia, efectividad y seguridad de la ultrasonografía doppler transcraneal en pacientes con ictus isquémico agudo

Assessment of efficacy,
effectiveness and safety of
transcranial doppler
ultrasonography in acute
ischaemic stroke.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Sabalet Moya, Trinidad

Evaluación de la eficacia, efectividad y seguridad de la ultrasonografía doppler transcraneal en pacientes con ictus isquémico agudo. Trinidad Sabalet-Moya, Ana María Carlos-Gil, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, María José Domínguez-Rivas, Irene Escudero-Martínez y Soledad Benot-López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2016.

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

ISBN: 978-84-946228-2-3

1 Accidente cerebrovascular / tratamiento 2. Ultrasonografía doppler transcraneal 3. Terapia trombolítica I. Carlos Gil, Ana María II. Molina Linde, Juan Máximo III. Rosario Lozano, María Piedad IV. Domínguez Rivas, María José V. Escudero Martínez, Irene VI. Benot López, Soledad VII. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VIII. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IX. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Trinidad Sabalet-Moya, Ana María Carlos-Gil, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, María José Domínguez-Rivas, Irene Escudero-Martínez y Soledad Benot-López.

Este documento ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el marco del plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-946228-2-3

NIPO: en tramitación

Para citar este informe: Sabalet-Moya T, Carlos-Gil AM, Molina-Linde JM, Rosario-Lozano MP, Domínguez-Rivas MJ, Escudero-Martínez I y Benot-López S. Evaluación de eficacia, efectividad y seguridad de la ultrasonografía doppler transcraneal en pacientes con ictus isquémico agudo. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2017.

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

Evaluación de la eficacia, efectividad y seguridad de la ultrasonografía doppler transcraneal en pacientes con ictus isquémico agudo

Assessment of efficacy,
effectiveness and safety
of transcranial doppler
ultrasonography in acute
ischaemic stroke.

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



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.

Autoría

Trinidad Sabalet Moya. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Ana María Carlos Gil. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Juan Máximo Molina Linde. Licenciado en Psicología. Máster en Bioestadística Aplicada en Ciencia de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

María Piedad Rosario Lozano. Licenciada en documentación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Soledad Benot López. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica clínica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Asesores clínicos (por orden alfabético)

María José Domínguez Rivas. Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Puerto Real, de Cádiz.

Irene Escudero Martínez. Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Trinidad Sabalet Moya, Ana María Carlos Gil, María Piedad Rosario Lozano y Soledad Benot López.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano.
- Obtención de los datos: Trinidad Sabalet Moya y Ana María Carlos Gil.
- Análisis y presentación de resultados: Trinidad Sabalet Moya, Ana María Carlos Gil y Juan Máximo Molina Linde.
- Elaboración del manuscrito: Trinidad Sabalet Moya, Ana María Carlos Gil, Juan Máximo Molina Linde, Soledad Benot López, María José Domínguez Rivas e Irene Escudero Martínez.
- Revisión final del documento: Trinidad Sabalet Moya, Ana María Carlos Gil, Juan Máximo Molina Linde, María Piedad Rosario Lozano, Soledad Benot López, María José Domínguez Rivas e Irene Escudero Martínez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Revisores

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes profesionales (por orden alfabético):

Patricia Martínez Sánchez. Servicio de Neurología y Centro de Ictus. Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Francisco Moniche Álvarez. Unidad de Ictus. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen 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 y acrónimos.....	13
Resumen ejecutivo	15
Executive summary	17
Justificación.....	19
Introducción	21
Objetivo	33
Material y métodos.....	35
Resultados.....	43
Discusión.....	59
Conclusiones.....	65
Referencias bibliográficas	67
Anexos.....	75

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Tasas de fallo de ventana acústica	31
Tabla 2. Definición de consenso.....	41
Tabla 3. Características generales de los estudios incluidos	47
Tabla 4. Características de la población de los estudios incluidos	48
Tabla 5. Características de la intervención y el comparador	49
Tabla 6. Clasificación de los desenlaces de seguridad y eficacia/efectividad .	49
Tabla 7. Resumen de riesgo de sesgo.....	51
Tabla 8. Riesgo de sesgo: Eggers 2008	51
Tabla 9. Riesgo de sesgo: Alexandrov 2004.....	52
Tabla 10. Resultados de seguridad: hemorragia intracerebral.....	54
Tabla 11. Resultados de eficacia	56
 Figura 1: Clasificación clínica del ictus	 22
Figura 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados	44

Abreviaturas y acrónimos

ACM: Arteria cerebral media.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

CIE-10: Décima Revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.

DTC: Ultrasonografía doppler transcraneal.

EMA: *European Medicines Agency.*

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.*

IV: Intravenoso.

MHz: Megahercios.

mW: Megavatios.

mRS: *Modified Rankin Scale.*

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

rt-PA: *Recombinant tissue plasminogen activator* (activador del plasminógeno tisular recombinante).

TIBI: *Thrombolysis in brain ischemia.*

UDCT: Ultrasonografía doppler color transcraneal.

Resumen ejecutivo

Título: Evaluación de eficacia, efectividad y seguridad de la ultrasonografía doppler transcraneal en pacientes con ictus isquémico agudo.

Autores: Trinidad Sabalet-Moya, Ana María Carlos-Gil, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, María José Domínguez-Rivas, Irene Escudero-Martínez y Soledad Benot-López.

Introducción/justificación

La ultrasonografía doppler transcraneal (DTC) es una técnica accesible y no invasiva, utilizada en el diagnóstico de diversas patologías.

Se ha propuesto la DTC como tratamiento complementario de la rt-PA por vía intravenosa (IV) y su posible capacidad para aumentar el efecto del tratamiento fibrinolítico convencional con rt-PA IV en los pacientes con ictus isquémico agudo.

Objetivo

Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de la DTC aplicada junto al tratamiento fibrinolítico con rt-PA IV en pacientes adultos con ictus isquémico agudo.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, efectuando una búsqueda bibliográfica hasta abril de 2016 en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, SCI y PREMEDLINE en la que se utilizaron términos MeSH y *Emtree* completados con lenguaje natural. Además, se consultó Cochrane, CRD, INAHTA, NICE, páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales incluidas en INAHTA y POP Database (EUnetHTA). Se completó la estrategia con una búsqueda cruzada de las referencias de los estudios incluidos. Además, se establecieron alertas en Medline (mediante Pubmed), con el objetivo de identificar documentos publicados desde que se finalizó la búsqueda bibliográfica hasta la publicación de este informe (diciembre 2016).

Dos investigadores de manera independiente realizaron la selección, lectura crítica, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, resolviendo las discrepancias por discusión y consenso.

Se evaluó la calidad para cada desenlace siguiendo el método GRADE.

Resultados

Se localizaron resultados de eficacia y seguridad de calidad baja-moderada en dos ensayos clínicos publicados en 2004 y 2008. No se localizaron estudios que evaluaran la efectividad comparada de la DTC con rt-PA frente al tratamiento convencional solo con rt-PA.

No se calculó un estimador del efecto para cada uno de los desenlaces por la variabilidad clínica detectada en la intervención; el escaso número de estudios con un tamaño muestral insuficiente no permitió explorar el posible efecto de subgrupos.

Dos desenlaces claves –hemorragia intracerebral sintomática y mortalidad– fueron discordantes. El RR de hemorragia intracerebral sintomática osciló entre 1 y 2,8 y el de mortalidad entre 0,89 y 1,4.

Se detectaron diferencias importantes en el tamaño del efecto en la independencia funcional a los 3 meses (RR entre 1,5 y 4,4), recuperación importante a las 24 horas (RR entre 1,14 y 1,9) y tasa de recanalización completa al finalizar el tratamiento (RR entre 1,4 y 2,6).

Los desenlaces de recuperación completa a los tres meses (RR de 1,45; 95 % IC 0,84 – 2,51), tasa de recanalización completa a las 24 horas (RR 1,65) y recuperación importante después el tratamiento (RR 1,38) fueron favorables a la intervención, aunque solo estuvieron disponibles en uno de los dos estudios.

Conclusiones

La evidencia localizada sobre la eficacia de la DTC junto al tratamiento trombolítico con rt-PA IV, comparada con el tratamiento convencional con rt-PA en los pacientes adultos con ictus isquémico agudo, en términos de mortalidad, recuperación tras el tratamiento y tasa de recanalización, fue insuficiente para confiar en los desenlaces a favor o en contra de la intervención.

No se localizaron estudios que evaluaran la efectividad comparada de la DTC con rt-PA frente al tratamiento con rt-PA.

Los desenlaces obtenidos sobre la seguridad de la sonotrombólisis (hemorragia intracerebral sintomática) fueron contradictorios, oscilando entre la ausencia de efecto y el aumento de hemorragia intracerebral relacionada con la intervención.

Executive summary

Title: Assessment of efficacy, effectiveness and safety of transcranial doppler ultrasonography in acute ischaemic stroke.

Authors: Trinidad Sabalet-Moya, Ana María Carlos-Gil, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, María José Domínguez-Rivas, Irene Escudero-Martínez y Soledad Benot-López.

Introduction

Transcranial Doppler (TCD) ultrasound is an accessible and no invasive technology with usefulness in diagnostic of several diseases.

In ischaemic stroke acute, TCD is proposed as adjunct treatment of intravenous rt-PA and his possible ability to increase of intravenous rt-PA effect.

Objective

To assess the efficacy, effectiveness and safety of TCD as adjunct of intravenous rt-PA in adults patients with acute ischaemic stroke.

Methods

A systematic review was carried out. A structured search was performed up to April 2016 in the electronic databases MEDLINE, EMBASE, SCI and PREMEDLINE. In addition, a hand search was conducted in the Cochrane collaboration, CRD, INAHTA, NICE, web sites of nationals and internationals agencies and units of health technology assessment included in INHATA and POP Database (EUnetHTA). E- mail alerts were set up from Medline (through Pubmed), with the aim of ensure that new papers are identified from the end of the bibliographic search to the publication of this report (December 2016). Furthermore, the exploration was completed with a cross search of references of includes studies.

Two independent reviewers performed the selection of included studies, data extraction and risk of bias assessment. The reviewers resolved disagreements by discussion and consensus.

The GRADE approach was used to grading the quality of evidence.

Results

Outcomes were categorized of quality low-moderate and were localized in two clinical trials published in 2004 and 2008. Evidence of effectiveness

Estimated of effect for each outcome was not calculated because large clinic variability in the intervention was detected; few studies and small sample size did not allow an exploration of possible subgroups effects.

There was disagreeing in two critical outcomes –symptomatic intracerebral haemorrhage and mortality–. RR of symptomatic intracerebral haemorrhage was 1–2.8. RR of mortality was 0.89–1.4.

Very large differences in effects of mRS ≤ 2 at 90 days (RR 1.5 – 4.4), important recovery at 24 hours (RR 1.14 – 1.9) and complete recanalization rate at the end of transcranial ultrasonography monitoring (RR 1.4–2.6) were detected.

Complete recovery at three months (Relative risk 1.45; 95 % CI 0.84 – 2.51), recanalization rate at 24 hours (RR 1.65) and clinical recovery at the end of transcranial ultrasonography monitoring (RR 1.38) were favourable to the intervention, although this outcomes came from a single study.

Conclusions

Evidence about efficacy TCD adjunct intravenous rt-PA when compared with intravenous rt-PA alone in adults with acute ischaemic stroke, in term of mortality, recovery and recanalization, was insufficient to be certain in outcomes.

Evidence to comparative effectiveness of TCD adjunct intravenous rt-PA was not localized.

There was discordance in safety outcomes of sonothrombolysis, (symptomatic intracerebral haemorrhage), varying between absence of effect and increase of intracerebral haemorrhage related to the intervention.

Justificación

La ultrasonografía doppler transcraneal (DTC) es una técnica accesible y no invasiva, utilizada en el manejo diagnóstico de diversas patologías.

En el marco del ictus se ha propuesto la utilización de DTC como tratamiento, utilizándose de forma complementaria durante la administración de rt-PA por vía intravenosa (IV).

Las investigaciones realizadas *in vitro*^{1,2,3}, en animales⁴ y estudios clínicos preliminares en seres humanos^{5,6,7} sugieren que la DTC podría realizar una potenciación del efecto del tratamiento actualmente utilizado, la fibrinólisis IV con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA), mejorando la disolución del trombo causante de la obstrucción de los vasos sanguíneos y, por tanto, el resultado clínico de los pacientes.

Se justifica la propuesta de elaboración de este informe por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía para elucidar la incertidumbre presente sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la DTC asociada al tratamiento fibrinolítico IV con rt-PA y evaluar la capacidad para aumentar el efecto del tratamiento actualmente disponible.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el marco del plan anual de trabajo de la Red de Agencias.

Introducción

Definición y clasificación del ictus

El ictus es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un deterioro neurológico focal o global, de inicio brusco, que dura más de 24 horas o que causa la muerte y del que se sospecha un origen vascular⁸.

El ictus o enfermedad cerebrovascular es un término genérico que incluye lesiones isquémicas y hemorrágicas. La CIE-10 (Décima Revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud) clasifica las enfermedades cerebrovasculares dentro de varias categorías y subcategorías entre las que se encuentran diferentes tipos de hemorragias cerebrales, oclusión y estenosis de las arterias cerebrales y precerebrales –productoras y no productoras de infarto cerebral–, así como accidente vascular encefálico agudo sin especificar el origen, ya sea tanto hemorrágico como isquémico⁹.

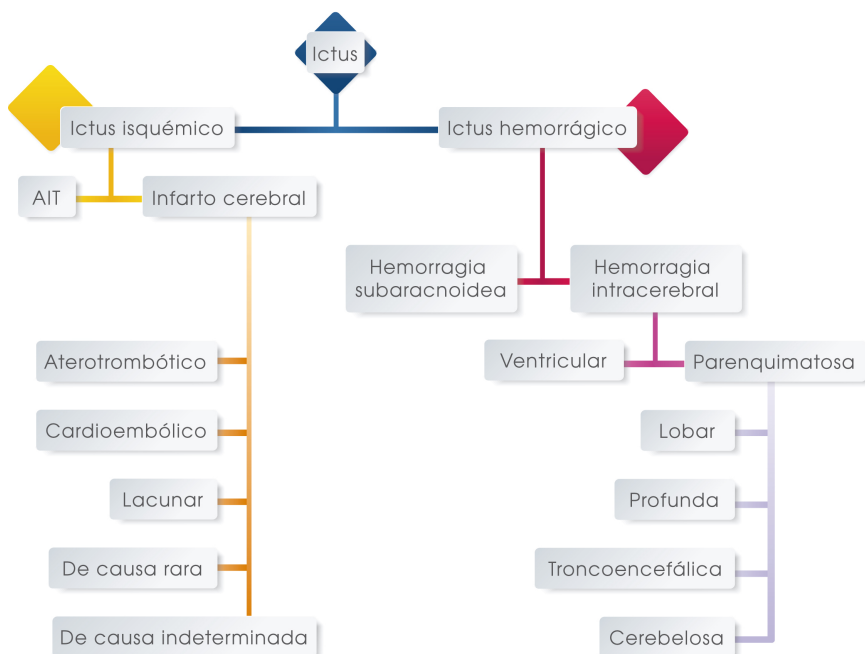
Debido a la heterogeneidad de definiciones y clasificaciones referidas a la enfermedad cerebrovascular, en este informe se adoptará la clasificación expuesta en la guía sobre ictus de más reciente publicación, elaborada dentro del programa de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud¹⁰.

La *Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con ictus en atención primaria*, publicada en 2009, define el ictus o enfermedad cerebrovascular aguda como un déficit transitorio o definitivo del funcionamiento de una o varias áreas del encéfalo producido por una alteración de la circulación cerebral¹⁰. A continuación se muestra en la Figura 1 la clasificación propuesta por esta guía.

La alteración primaria que se produce en el sistema vascular permite diferenciar dos tipos de ictus: isquémico –cuando se produce una interrupción del flujo sanguíneo– o hemorrágico –producido por una rotura de un vaso sanguíneo–. Más del 80 % de los casos de ictus son isquémicos.

Se define el ictus isquémico como un episodio de déficit encefálico focal que aparece como consecuencia de una alteración circulatoria en una zona del parénquima encefálico¹⁰.

Figura 1. Clasificación clínica del ictus



Factores de riesgo y características clínico-epidemiológicas

Entre los factores de riesgo más importantes que favorecen la aparición de ictus isquémico se encuentra la edad superior a 55 años, sexo femenino, antecedentes familiares y personales de ictus, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, cardiopatías embolígenas, estenosis asintomática de la arteria carótida, consumo de tabaco y alcohol, sedentarismo y sobrepeso¹⁰.

Los síntomas/signos más característicos que el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) ha establecido como indicativos de la presencia de ictus corresponden a los descritos a continuación¹⁰:

- Pérdida de fuerza repentina en la cara, brazo o pierna, especialmente si es un solo lado del cuerpo.
- Confusión repentina o problemas en el habla o la comprensión de lo que le dicen.
- Pérdida repentina de visión en uno o ambos ojos.

- Dificultad repentina para caminar, mareos o pérdida del equilibrio o la coordinación.
- Dolor de cabeza fuerte, repentino, sin causa conocida.

Durante todo el proceso de la enfermedad, desde el inicio de los primeros síntomas hasta que se instaura el tratamiento y en el seguimiento de los pacientes, se utilizan varias escalas para evaluar la severidad del ictus, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad y pronóstico.

A continuación se describen las escalas utilizadas con más frecuencia en las diferentes etapas de la enfermedad:

- **NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*.** Es la escala más utilizada para valorar la severidad del ictus. Valora las funciones neurológicas básicas, tanto al inicio como durante su evolución. Está constituida por 11 ítems que permiten explorar de forma rápida las funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje.
- La NIHSS clasifica la gravedad del ictus en una escala de 0 a 42 (0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2 – 5: leve; 6 – 15: moderado; 15 – 20: déficit importante; > 20: grave)¹¹. Se considera empeoramiento neurológico cuando se produce un aumento de al menos 4 puntos respecto al estado basal. Los pacientes con una puntuación entre 4 y 25 podrían ser los más beneficiados de un tratamiento trombolítico¹².
- **TIBI: *Thrombolysis in Brain Ischemia*.** Consiste en un sistema de gradación para el flujo residual que usa la ultrasonografía doppler transcraneal (DTC) para medir la señal de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media o en la arteria basilar. Esta escala es utilizada en la fase aguda del ictus para valorar el flujo residual después del tratamiento con rt-PA.

Se describen seis grados:

- Grado 0: ausente.
- Grado 1: mínimo.
- Grado 2: amortiguado.
- Grado 3: apagado.
- Grado 4: estenótico.
- Grado 5: normal.

El grado 0 y 1 (ausente o mínimo cambio) indica la ausencia de cambios en la recanalización tras tratamiento, lo que indica una oclusión arterial completa; el grado 2-3 identifica la recanalización parcial, con signos de alteración o anomalía tras tratamiento y el grado 4 o 5 ofrece

una baja resistencia circulatoria distal y se correlacionan con ausencia de obstrucción al flujo¹³.

- mRS: *modified Rankin Scale*. Es una escala que califica la discapacidad de los pacientes, con puntuaciones comprendidas entre 0 y 5. Se utiliza una puntuación de 6 para los pacientes que fallecen. A continuación se describen las características de cada grado:
 - o Grado 0: ausencia de síntomas.
 - o Grado 1: discapacidad no significativa a pesar de los síntomas. El paciente es capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
 - o Grado 2: discapacidad ligera. El paciente es incapaz de llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero capaz de cuidar de los asuntos propios sin ayuda.
 - o Grado 3: discapacidad moderada. El paciente requiere ayuda, pero es capaz de caminar sin asistencia.
 - o Grado 4: discapacidad moderadamente grave. El paciente no puede caminar ni atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
 - o Grado 5: discapacidad severa, confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
 - o Grado 6: exitus.
- Índice Barthel: cuestionario utilizado para valorar la independencia de los pacientes y su capacidad para realizar actividades básicas de la vida cotidiana. Utiliza 10 ítems, clasificados según el modelo de la escala de Likert, con un rango de valores entre 0 (dependencia total) y 100 (independencia).

La discapacidad y mortalidad asociada al ictus, junto a la prevalencia de esta enfermedad, condicionan un considerable impacto en la población y una importante carga global de la enfermedad. Del análisis de los datos de la estimación de la carga global y regional de ictus entre los años 1990 y 2010 se dedujo que, aunque la tasa de mortalidad estandarizada por edad debida a ictus ha descendido a nivel mundial en las pasadas dos décadas, el número absoluto de personas que padecen un ictus cada año, los supervivientes de ictus, las muertes relacionadas y la carga global de esta enfermedad (AVAD perdidos) han aumentado¹⁴.

Según los datos aportados en el informe de la OMS *Global Status Report on Noncommunicable Diseases* 2014, en el año 2012 el número de fallecimientos causados por ictus se estimó en 6,7 millones en todo el

mundo, siendo una de las tres principales causas de años de vida perdidos por mortalidad prematura a nivel mundial¹⁵.

En España, la enfermedad cerebrovascular ocasionó 1 049 679 estancias hospitalarias en el año 2014 y 27 579 casos de fallecimiento, con una tasa de morbilidad hospitalaria de 220/100000 habitantes y una tasa de mortalidad de 59,367/100000 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 01/08/2016).

Fisiopatología del ictus isquémico

El mecanismo por el cual se produce la interrupción u oclusión del flujo sanguíneo está relacionado con la formación de coágulos, causados por el depósito de plaquetas y fibrina –proteína depositada en forma de malla, que envuelve hematíes y plaquetas–. Los agentes terapéuticos que se utilizan actualmente actúan sobre la fibrina, favoreciendo su degradación mediante un proceso en el que interviene la plasmina, enzima proteolítica que se produce por conversión del plasminógeno a plasmina a través del activador tisular del plasminógeno, segregado por el endotelio vascular¹⁶.

En el año 2007, se publicó un meta-análisis que mostró la relevancia de la restauración del flujo sanguíneo intracerebral como determinante del resultado funcional y de la mortalidad en el ictus isquémico agudo¹⁷.

Diagnóstico y tratamiento del ictus isquémico

El procedimiento diagnóstico del ictus va a depender del ámbito clínico en el que se encuentre el paciente. Mientras que el diagnóstico prehospitalario o establecido en atención primaria se basa fundamentalmente en criterios clínicos¹⁰, para el diagnóstico en el ámbito hospitalario se utilizan, además, pruebas de imagen como la TC cerebral, RM cerebral, ultrasonografía, angiografía mediante TC (angio-TC) o angiografía mediante RM (angio-RM)¹⁸.

En relación con el tratamiento, este tiene como objetivo la disolución del trombo y la recanalización de los vasos sanguíneos afectados, para facilitar la recuperación del tejido isquémico. La administración por vía intravenosa de alteplasa está recomendada como tratamiento de primera línea por la mayoría de las asociaciones de ictus nacionales e internacionales¹⁹. El uso de este fármaco está asociado a una mejora de los resultados en un amplio grupo de pacientes que pueden ser tratados dentro de las tres horas desde el comienzo de los síntomas y en un grupo más selectivo que pueden ser tratados entre las 3 y las 4,5 horas desde el comienzo de los síntomas²⁰.

La alteplasa es un activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) que se sintetiza usando el ADN complementario del tejido humano natural, obtenido de una línea celular humana. La dosis recomendada de rt-PA intravenoso es de 0,9 mg/kg, con una dosis máxima de 90 mg. El 10 % de la medicación es administrada en un bolo y la dosis restante se infunde durante 60 minutos²¹.

La rt-PA obtuvo la licencia para uso en EEUU en 1996 y en Canadá en 1999. En la Unión europea, la licencia para el uso de rt-PA como tratamiento fibrinolítico obtenida en 2002, estuvo condicionada a la elaboración de un estudio fase IV. A instancias de la Agencia Europea del medicamento (*European Medicines Agency* EMA), se realizó un ensayo pragmático, denominado SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*), consistente en un estudio observacional realizado en la práctica clínica diaria, para analizar la seguridad y efectividad de la alteplasa¹⁹.

Además del tratamiento fibrinolítico con rt-PA, se han desarrollado otras terapias posibles para el ictus isquémico, como la sonotrombólisis, la trombólisis intra-arterial y los dispositivos endovasculares.

La guía AHA /ASA para el manejo de pacientes con ictus isquémico agudo publicada en 2013 y actualizada en 2015 estableció las siguientes recomendaciones ante las diferentes posibilidades terapéuticas en el ictus isquémico agudo^{20,22}:

a) Tratamiento fibrinolítico intravenoso:

- El tratamiento con rt-PA IV (0,9 mg/kg, dosis máxima de 90 mg) está recomendado en pacientes seleccionados que pueden ser tratados dentro de las tres horas de inicio de ictus isquémico (Clase I^a; nivel de evidencia A^b).
- El tratamiento con rt-PA IV (0,9 mg/kg, dosis máxima de 90 mg) está recomendado en pacientes idóneos que pueden ser tratados en el periodo de 3 – 4,5 horas después del inicio de los síntomas (Clase I; Nivel de evidencia B).
- Los pacientes elegidos para rt-PA IV deben recibir este tratamiento incluso si el tratamiento intra-arterial está siendo considerado (Clase I; nivel de evidencia A).

^a Clase I: Condiciones para las que existe evidencia para acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es útil y efectivo.

^b Nivel de evidencia A: datos procedentes de múltiples ensayos clínicos o meta-análisis.

- La efectividad de la sonotrombólisis para el tratamiento de pacientes con ictus agudo no está bien establecida (Clase IIb^c; nivel de evidencia B^d).
- La utilidad de la administración IV de tecneplasa, reteplasa, desmoteplasa, urokinasa u otros agentes fibrinolíticos y la administración IV de ancrod u otros agentes desfibrinogénantes no está bien establecida y solo deben ser utilizados en el entorno de un ensayo clínico (Clase IIb; nivel de evidencia B).

b) Intervenciones endovasculares:

a. Trombectomía mecánica.

- Los pacientes candidatos a recibir terapia con *stent retriever* o *stent endovascular* cerebral serían aquellos que cumplan los siguientes criterios (Clase I; nivel de evidencia A):
 - Puntuación en la escala mRS 0-1 antes del ictus.
 - Ictus isquémico agudo que ha recibido rt-PA IV dentro de las 4,5 horas de inicio, de acuerdo con las guías de las sociedades médicas profesionales.
 - Oclusión de la ACM proximal (M1) o de la arteria carótida interna.
 - Edad ≥ 18 años.
 - Puntuación en la escala NIHSS ≥ 6 .
 - ASPECTS ≥ 6 .
 - El tratamiento puede ser iniciado dentro de las 6 horas de inicio de síntomas.
- El uso de *stent retrievers* es preferible al dispositivo MERCI (Clase I; nivel de evidencia A). El uso de otros dispositivos de trombectomía mecánica diferentes a *stent retrievers* puede ser razonable en algunas circunstancias (Clase IIb, nivel de evidencia B-NR^e).
- El objetivo técnico del procedimiento de trombectomía debe ser un resultado angiográfico con grado de trombólisis en infarto cerebral (TICI) de 2b/3 para maximizar la probabilidad de un

^c Clase II: condiciones para las que existen pruebas contradictorias y/o divergencia de opiniones acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento; Clase IIa: el peso de la evidencia u opinión está a favor del tratamiento; clase IIb: la utilidad/eficacia no está tan bien establecida.

^d Nivel de evidencia B: datos procedentes de un único ensayo aleatorizado o estudios no aleatorizados.

^e Moderada calidad de la evidencia de uno o más estudios no aleatorizados, bien diseñados, bien realizados, estudios observacionales o registros. Meta-análisis de los estudios mencionados.

resultado clínico funcional bueno (Clase I, nivel de evidencia A). El uso de técnicas de rescate complementarias, incluyendo la fibrinólisis intra-arterial, puede ser razonable para lograr estos resultados angiográficos, si se completan dentro de las 6 horas de inicio de los síntomas (Clase IIb, nivel de evidencia B-R^f).

b. Fibrinólisis intra-arterial

- El tratamiento inicial con fibrinólisis intra-arterial es beneficioso en pacientes cuidadosamente seleccionados con ictus isquémico importante de menos de 6 horas de duración, causados por la oclusión de la ACM (Clase I, nivel de evidencia B-R). Sin embargo, estos datos derivan de ensayos clínicos que no reflejan la práctica actual, incluyendo el uso de fármacos fibrinolíticos que no están disponibles. Una dosis clínicamente beneficiosa de rt-PA intra-arterial no está establecida y su uso intra-arterial no está aprobado por la FDA. Como consecuencia, se recomienda como primera línea de tratamiento la terapia endovascular con *stent retrievers*, por encima de la fibrinólisis intra-arterial (Clase I, nivel de evidencia E^g).
- Podría ser considerada la fibrinólisis intra-arterial iniciada dentro de las 6 horas de comienzo de los síntomas en pacientes cuidadosamente seleccionados que presentan contraindicaciones para el uso de rt-PA IV, pero las consecuencias son desconocidas (Clase IIb, nivel de evidencia C^h).

c. Angioplastia y colocación de stent

- La angioplastia y *stent* pueden ser considerados como tratamiento en la estenosis arteriosclerótica de la arteria cervical proximal o en la oclusión completa durante la trombectomía, aunque su utilidad es desconocida (Clase IIb; nivel de evidencia C). Son necesarios futuros estudios aleatorizados.

^f Moderada calidad de la evidencia de uno o más ECAs. Meta-análisis de ECAs de moderada calidad.

^g Consenso de opinión de expertos basada en la experiencia clínica, cuando la evidencia es insuficiente, imprecisa o contradictoria.

^h Estudios aleatorizados, observacionales no aleatorizados o de registros con limitaciones de diseño o ejecución. Meta-análisis de los estudios mencionados, estudios fisiológicos o mecanicistas en humanos.

Descripción y características técnicas de la DTC

La DTC, además de como técnica diagnóstica que proporciona la medida de la velocidad de flujo sanguíneo y otros parámetros hemodinámicos de vasos intracraneales, extracraneales y sistema vascular periférico, se utiliza como parte de un procedimiento terapéutico denominado sonotrombólisis, el cual consiste en la exposición a ultrasonidos durante el tratamiento trombolítico con rt-PA IV, con el objetivo de incrementar el efecto de la trombólisis en los pacientes con ictus isquémico agudo. La DTC dispone de una sonda transcraneal con un transductor que emite los ultrasonidos que son transferidos a través de una ventana ósea acústica (ventana transtemporal), que es una zona del hueso más delgada donde la sonda es aplicada para facilitar la penetración del haz de ultrasonidos²³.

El equipo ecográfico que se utiliza es el mismo que se usa habitualmente para el diagnóstico hospitalario. Se trata de un aparato de emisión de ultrasonidos que permite varios modos de imagen –modo B o bidimensional, modo M o movimiento en el tiempo– para diferentes aplicaciones. Además, con el efecto doppler, la onda de ultrasonido aparecerá en una frecuencia más alta o más baja que la frecuencia transmitida, en función de la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo.

Existen tres modalidades de tecnología doppler básicas:

- Doppler continuo: transmite y recibe señales de ultrasonidos de manera ininterrumpida.
- Doppler pulsado: se alternan fases de emisión de ultrasonidos en pulsos con fases de silencio acústico. Durante el pulso, la intensidad acústica es alta pero durante el silencio es nula.
- Doppler color: El modo doppler color (Eco-Doppler color) emplea el principio de doppler pulsado. Es especialmente útil para visualizar los patrones espaciales de flujo sanguíneo.

En pacientes con ictus isquémico agudo, tanto en la valoración de la circulación cerebral como en la monitorización de la recanalización, así como para uso terapéutico (sonotrombólisis) se utilizan diversas modalidades de imagen, como la ultrasonografía doppler transcraneal (DTC) en modo pulsado o la ultrasonografía doppler color transcraneal o dúplex transcraneal (UDCT)²⁴.

Los ultrasonidos producen dos efectos biofísicos principales²⁵:

- Efecto térmico: calentamiento tisular producido por la absorción de la energía del ultrasonido. Está relacionado con características del equipo utilizado –potencia, intensidad y frecuencia de los ultrasonidos–,

característica del tejido expuesto –volumen, densidad y flujo sanguíneo – y características de la exposición –duración en la misma localización, tamaño del punto focal del transductor y localización–. Las imágenes en modo B y doppler color (UDCT), al realizar un movimiento del haz de ultrasonidos, distribuyen la energía a través de un gran volumen y el mayor aumento de la temperatura se produce en la superficie de entrada del ultrasonido. En el modo M, el haz permanece estacionado y la energía se distribuye en un volumen mucho más pequeño de tejido que en el modo B.

- Efecto mecánico o cavitación: generación, crecimiento, vibración y posible colapso de burbujas dentro de los tejidos. El efecto de cavitación depende de factores como la presión y la frecuencia de los ultrasonidos, campo pulsado o continuo, grado de las ondas estáticas y la formación de microcorrientes dentro del tejido expuesto.

La capacidad de los ultrasonidos para mejorar la trombólisis y, por tanto, la posibilidad de un uso terapéutico, se describió en 1976 en un estudio realizado en animales, en el que se utilizó una frecuencia de ultrasonidos de 25 kHz y una amplitud de 25 μm . Este estudio partió de la hipótesis de que la viscosidad de los líquidos puede ser reducida por ultrasonidos²⁶. Otros estudios realizados en animales e *in vitro* han utilizado la DTC como parte del tratamiento fibrinolítico^{1,4,27}. En seres humanos, se han realizado ensayos clínicos en fase I y II en los que se utilizaron ultrasonidos con ondas de frecuencia de 2 MHz^{7,28}. Un ensayo clínico en fase II que utilizó ultrasonidos de baja frecuencia (300 kHz) fue suspendido al detectarse un aumento de casos de hemorragia cerebral²⁹.

Aunque el mecanismo de acción no está demostrado, se sugiere que la potenciación de la trombólisis por parte de los ultrasonidos está relacionada con efectos mecánicos y no térmicos^{30,31}. Esta aseveración está basada en la premisa de que la onda de ultrasonidos de presión negativa, en un medio líquido como la sangre crea un movimiento del fluido o microcorrientes que pueden promover la circulación del rt-PA y aumentar la superficie del trombo que está en contacto con la enzima³².

Limitaciones de la técnica

La mayor limitación que presenta la ultrasonografía transcraneal parece ser la insuficiente penetración del haz de ultrasonidos a través de la ventana acústica que ocurre en algunos pacientes. Esta atenuación de las ondas depende de varios factores, como la presencia de hiperostosis del hueso temporal, edad, género y raza del paciente³³.

A continuación en la siguiente tabla se muestran las tasas de fallo de ventana acústica en varios estudios.

Tabla 1. Tasas de fallo de ventana acústica			
Autor y año	Nº de pacientes	Frecuencia transmitida	Tasa de fallo de ventana acústica
Hashimoto, 1992	423	2.0 MHz	29 %
Seidel, 1995	84	2.5 MHz	20 %
Baumgartner, 1997	33	2.0–2.5 MHz	34 %
Marinoni, 1997	624	2.0 MHz	8 %
Postert, 1997	172	2.25 MHz	12 %
Hoksbergen, 1999	112	2.0–2.5 MHz	11 %
Gahn, 2000	171	2.0–2.5 MHz	29 %
Krejza, 2007	90	2.0 MHz (DTC 1-D)	11 %
		2.5 MHz (imagen 2-D)	

Tabla modificada de Lindsey *et al.*³⁴.

Cabe señalar que aunque se ha establecido una norma internacional de máxima intensidad de salida para dispositivos de DTC, aún no se han descrito los efectos de la exposición a largo plazo³³, del mismo modo que todavía no se ha especificado el impacto que produce en las ondas de ultrasonidos la mecánica de los fluidos y la barrera ósea que es necesario atravesar hasta alcanzar el coágulo sanguíneo³¹.

Para minimizar la posibilidad de efectos adversos derivados del uso de ultrasonidos, se recomienda aplicar el principio de ALARA (*as low as reasonably achievable*) manteniendo la intensidad de energía de salida lo más baja posible y el tiempo de duración de la exposición más corto posible.

El principio de ALARA está basado en el cálculo del índice térmico (IT) y el índice mecánico (IM), índices de seguridad que permiten determinar los potenciales efectos biológicos. El IT indica la máxima elevación de la temperatura bajo las peores condiciones razonables y el IM muestra la probabilidad de un efecto adverso debido a la cavitación o a otro efecto mecánico. Estos índices fueron especificados en una normativa desarrollada por la *National Electrical Manufacturers Association*, la FDA, la AIUM y otras sociedades científicas³⁵.

Para la aplicación del principio de ALARA se requiere información sobre el modo de imagen utilizado (modo M, modo B o doppler), la capacidad del transductor, configuración del sistema y técnicas de exploración del operador²⁵. En los equipos que no disponen de una visualización de la potencia de salida, la intensidad máxima para cada aplicación está regulada por la FDA y la información depende de otros parámetros como la intensidad, decibelios o porcentaje de potencia que proporciona el sistema.

Objetivo

Este documento ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el marco del plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016.

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de la DTC aplicada junto al tratamiento fibrinolítico IV con rt-PA en los pacientes adultos con ictus isquémico agudo.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia, efectividad y seguridad de la DTC administrada junto al tratamiento trombolítico IV con rt-PA (sonotrombólisis) cuando se compara con el tratamiento trombolítico con rt-PA convencional en pacientes adultos con ictus isquémico agudo?

Material y métodos

Tipo de estudio

Para la elaboración de este informe se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA³⁶.

Para llevar a cabo dicha revisión sistemática se siguieron además, las recomendaciones metodológicas descritas en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias, elaborada dentro del marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS³⁷.

Estrategia y búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática sobre la sonotrombólisis en el tratamiento de los pacientes con ictus isquémico agudo, hasta abril de 2016. Se exploraron las bases de datos MEDLINE –a través de la plataforma OvidSP–, EMBASE, *Science Citation Index Expanded* –web of Science– y PREMEDLINE –a través de Pubmed–. Se utilizó una terminología específica para cada base de datos –MeSH y *Emtree*– que se completó con lenguaje natural. En la estrategia de búsqueda se incluyeron limitaciones por fecha –desde enero de 2004 hasta abril de 2016– y por idioma –inglés, francés, italiano, portugués y español–.

Para el desarrollo de la estrategia de búsqueda, se definió la pregunta de investigación en formato PICOd –población, intervención, comparación, *outcomes*/resultados y diseño de los estudios–.

Con los términos utilizados en la búsqueda bibliográfica se creó una alerta en la plataforma Pubmed con el objetivo de recuperar artículos relacionados con la investigación que fueran publicados durante el proceso de elaboración de este informe (diciembre 2016).

Además, se efectuó una búsqueda para localizar revisiones sistemáticas e informes de evaluación, utilizando las palabras clave *sonothrombolysis*, *ultrasound*, *ultrasonography*, *doppler transcranial*, *doppler sonography transcranial*, TCD, *ischaemic/ischemic stroke* e *infarction*. Se consultaron las bases de datos Cochrane, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE),

páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales incluidas en INAHTA (se muestran en el Anexo 1) y POP Database (EUnetHTA).

Por último, para localizar estudios adicionales, se realizó una búsqueda cruzada de las referencias de los estudios incluidos.

En el Anexo 2 se adjunta la estrategia de búsqueda realizada en las principales bases de datos consultadas.

Selección de los estudios

Para la selección de los estudios se tuvieron en cuenta unos criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente y basados en la pregunta de investigación.

La selección se realizó por dos investigadores de manera independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios se describen a continuación:

Criterios de inclusión

- Población: pacientes adultos de 18 años o más, con diagnóstico de ictus isquémico.
- Intervención: sonotrombólisis, definida como DTC más fibrinólisis IV con rt-PA.
- Comparador: tratamiento fibrinolítico con rt-PA.
- Resultados:
 - o Resultados de eficacia y efectividad.
Resultados claves: mortalidad durante los 3 meses posteriores al tratamiento, independencia funcional a los 3 meses ($mRS \leq 2$).
Resultados importantes: recuperación completa a los 3 meses ($mRS \leq 1$), recuperación importante a las 24 horas de inicio de ictus ($NIHSS < 4$), tasa de recanalización completa a las 24 horas de inicio del ictus, tasa de recanalización completa al finalizar el tratamiento con rt-PA y recuperación importante al finalizar el tratamiento con rt-PA ($NIHSS < 4$).
Resultados no importantes/poco importantes: ninguno.
 - o Resultados de seguridad:
Resultados claves: hemorragia cerebral sintomática durante los 3 meses posteriores al tratamiento.
Resultados importantes: ninguno.

- Diseño de estudio: ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos controlados no aleatorizados (ENA), ensayos clínicos pragmáticos y estudios observacionales (estudios de cohortes prospectivos).

Criterios de exclusión

Se consideraron los siguientes criterios para la exclusión de las referencias localizadas:

- Documentos que no incluyeron en el título o resumen la intervención de este informe.
- Estudios que incluyeron menos de 20 pacientes.
- Estudios fetales, en neonatos o niños.
- Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio.
- Estudios que evaluaron la DTC como prueba diagnóstica.
- Estudios que evaluaron la terapia con DTC o sonólisis sin asociar un tratamiento con fibrinolíticos o que utilizaron un tratamiento asociado diferente a rt-PA.
- Estudios que evaluaron la DTC asociada al uso de nanopartículas o microburbujas.
- Estudios que realizaron la intervención en pacientes en los que había transcurrido un periodo de tiempo superior a las 4,5 horas desde el inicio de los síntomas de ictus.
- Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos.
- Estudios escritos en un idioma diferente al español, inglés, francés, italiano o portugués.

Para la selección y clasificación de la documentación localizada en la búsqueda bibliográfica se utilizó el programa de gestión de referencias *Mendeley Desktop* versión 1.8.3. Todas las referencias localizadas fueron exportadas al programa *Excel* donde se recopilaron en una tabla *ad hoc*, clasificándolas como incluidas, excluidas o duplicadas.

El proceso de selección de los estudios fue realizado, en primer lugar, mediante la lectura del título y resumen de todos los artículos localizados. En segundo lugar se seleccionaron todos los documentos que cumplieran los criterios anteriormente descritos y aquellos que no aportaban suficiente información para determinar su exclusión. Posteriormente se realizó la lectura del texto completo de todos los artículos seleccionados y se incluyeron para la elaboración de este informe aquellos documentos que cumplieron los criterios de selección.

Extracción de datos

La extracción de información de los artículos incluidos se realizó por dos investigadores de manera independiente, resolviéndose las discrepancias por discusión y consenso.

Para la extracción de datos se utilizaron formularios diseñados de manera específica, que contenían información de cada documento: información general –fecha de extracción de los datos y nombre del investigador principal, título, autor y año del documento–, información específica –características de la población, diseño, calidad metodológica del estudio y datos de la intervención– y medidas de resultado de las variables consideradas como claves o importantes –duración del seguimiento, pérdidas/bajas producidas, datos no aportados, número de eventos totales, media, error estándar, valor p , datos de supervivencia y medidas del efecto–.

Síntesis de resultados

La información obtenida de los estudios seleccionados fue sintetizada en tablas de evidencia, utilizando la clasificación y organización propuestas por la metodología GRADE.

Se valoró la inconsistencia de las estimaciones puntuales a lo largo de los estudios en los diferentes desenlaces. Se analizó si esta inconsistencia podía ser explicada por la heterogeneidad en la población, intervención y resultados, como etapa previa a la realización de un meta-análisis y para continuar la metodología propuesta por el sistema GRADE, con el objetivo de disponer de un estimador global del efecto para cada uno de los desenlaces de interés.

Cuando los estudios no aportaron información sobre la estimación del efecto de la intervención y si se disponía de datos suficientes, se calculó dicha estimación para cada resultado. Para todas las variables –continuas y dicotómicas– se calculó el riesgo relativo (RR) y la reducción del riesgo absoluto (RRA).

Evaluación de la calidad de la evidencia

Se evaluó la calidad considerando cada desenlace o resultado de interés siguiendo el método GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Se clasificó la calidad de la evidencia en cuatro grados -alta, moderada, baja o muy baja-. En el Anexo 3 se muestra una tabla de valoración de la calidad de la evidencia, definición de los cuatro niveles que incluye y los factores que influyen en su gradación.

Para evaluar el riesgo de sesgo (validez interna) de los estudios incluidos, se utilizaron instrumentos adecuados al tipo de estudio evaluado. En concreto, para la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA se utilizó una herramienta específica elaborada por la colaboración Cochrane.

En el Anexo 4 se muestra la herramienta de la colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo.

Lagunas de conocimiento

Para la identificación de lagunas de conocimiento se utilizaron las tablas de elaboración propuestas por Puñal-Riobóo *et al.*³⁷. Estas tablas se adaptaron siguiendo los principales apartados propuestos, haciendo especial énfasis en las líneas de investigación futura y en las áreas no incluidas en este informe pero que, a juicio de los autores, podrían ser de interés para los profesionales y el SNS. Asimismo, se señalan aquellas áreas relacionadas con el tema de estudio que, aunque han sido propuestas, no han podido ser evaluadas al no haberse localizado estudios que así lo realizaran.

En el Anexo 5 se incluyen las tablas con la información identificada y que permite y justifica la elaboración del apartado lagunas de conocimiento.

Aplicación del sistema GRADE

Se propuso la incorporación del sistema GRADE a la metodología utilizada para la elaboración de este informe como parte del compromiso establecido en el contexto de la Red Española de Agencias. El objetivo de incorporar este sistema fue el de facilitar la elaboración de las conclusiones a partir de los resultados de mayor relevancia clínica.

Los documentos utilizados como apoyo metodológico fueron:

- GRADE Handbook (disponible en <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>)³⁸
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395-400³⁹.

Constitución del grupo de trabajo

Como primer paso para la realización de este informe se identificaron expertos en el tema de estudio que pudieran constituir el grupo de trabajo. Se planteó la necesidad de identificar el número ideal de participantes en el grupo ya que en los documentos metodológicos seguidos no especificaban esta información. Dado que se trataba de un grupo de expertos,

se optó por tomar la decisión según los fundamentos científicos de la técnica Delphi. El documento metodológico de referencia fue el elaborado por Landeta en 1999, donde se señala que, aunque no existe una fórmula precisa para determinar el número exacto de expertos que deben ser empleados, se sugiere un mínimo de siete⁴⁰.

Una vez identificado el número necesario de componentes del grupo de trabajo se trató de identificar el perfil de los profesionales que sería adecuado incluir. La selección de profesionales se realizó mediante la técnica de muestreo de bola de nieve, a partir de la identificación del experto clave, que se identificó por colaboraciones previas. Se identificaron además 3 expertos en el tema de estudio, se incluyó un metodólogo experto en metodología Delphi, dos técnicos que elaboraron el informe por pares y un coordinador técnico, todos ellos se consideraron miembros del grupo de trabajo.

Se contó además con la participación de una documentalista para la elaboración de estrategias de búsqueda, así como la localización de referencias bibliográficas.

Clasificación de variables

Para la clasificación de las variables de resultado, todos los participantes del grupo de trabajo recibieron las variables identificadas en la revisión de la literatura. El objetivo que se perseguía con este envío fue el de realizar un primer análisis que permitiera eliminar las variables no apropiadas (hemorragia asintomática) y se propusieran las variables ausentes que pudieran ser relevantes. Todas las variables identificadas debían responder a la pregunta de investigación planteada.

Una vez consensuadas las variables de estudio que debían incluirse en el informe, se solicitó a los 7 componentes del grupo de trabajo que clasificaran las variables identificadas y seleccionadas como potencialmente relevantes, en tres categorías excluyentes entre sí:

- Variables claves.
- Variables importantes.
- Variables no importantes.

Votaciones de variables

Esta clasificación debía realizarse considerando los resultados con mayor importancia para los pacientes y la relevancia clínica de las variables. Para ello se propuso una escala tipo Likert con valores de 1 a 9 (siendo 1 el menor valor y 9 el máximo).

A cada variable de resultado se asignaría una puntuación entre 7 – 9 si se consideraban claves, de 4 – 6 si se consideraban importantes y de 1 a 3 si se consideraban poco importantes.

Para realizar la votación o clasificación por categorías se envió a cada experto una tabla formato *Excel* que les permitiera asignar la puntuación a cada variable. Esta primera votación se denominó primera ronda o primera vuelta. Tras ella, se analizaron las votaciones realizadas mediante el cálculo de la mediana. Se optó por anonimizar los resultados y enviarlos de nuevo por vía telemática (segunda ronda) a todos los participantes. Se solicitó volver a puntuar todas las variables propuestas en la primera vuelta, incluyendo aquellas en las que existió acuerdo sobre su no idoneidad o desacuerdo. De tal modo, que se evaluaron de nuevo todas las variables, intentando conseguir el mayor consenso posible aunque sin forzar el mismo.

Después de la segunda vuelta o ronda de votaciones, se volvió a calcular el valor de la mediana con el objetivo de identificar las variables con mayor puntuación (las puntuaciones de la primera y segunda ronda se adjuntan en Anexo 6).

Se consideró que para la elaboración de las conclusiones se incluirían aquellas variables consideradas claves (según sistema GRADE) sobre la base del valor obtenido en la mediana por lo que las variables que presentaron una puntuación en la mediana igual o inferior a 3 no se incluyeron para la síntesis de resultados.

Definición de consenso

Para definir la presencia de consenso se utilizó la definición propuesta por Campbell y colaboradores basada en el llamado “método del uso apropiado de RAND” ya utilizada para el desarrollo de medidas de evaluación de la atención a pacientes con ictus^{41,42,43}. Para las dos vueltas o rondas de puntuaciones, la definición de consenso se determinó de la siguiente forma (Tabla 2).

Tabla 2. Definición de consenso
<i>Acuerdo/consenso:</i> cuando al menos el 75 % de los panelistas puntúan el indicador en el mismo tercil en el que se encuentra la mediana.
<i>Desacuerdo:</i> cuando al menos un 30 % de los panelistas están en el tercil inferior (1 – 3) y otro 30 % en el tercil superior simultáneamente (7 – 9).
<i>Indefinición:</i> no existe consenso ni desacuerdo.

Revisión externa

Como parte del proceso de revisión del documento final, se contó con la participación de un experto en el tema de estudio que se mantuvo ajeno a todo el proceso de elaboración, incluyendo la definición de protocolo. El objetivo de contar con un experto más fue conseguir una revisión completamente externa del documento, lo que podría permitir la incorporación de comentarios y sugerencias, procedentes de un profesional sin información sobre el desarrollo del informe. Al igual que el resto de participantes en el proyecto, el revisor realizó una declaración de ausencia de conflictos de intereses.

Además de la revisión externa, el documento final recibió la revisión de todos los participantes, incluida la técnico documentalista.

Resultados

Descripción de la evidencia disponible

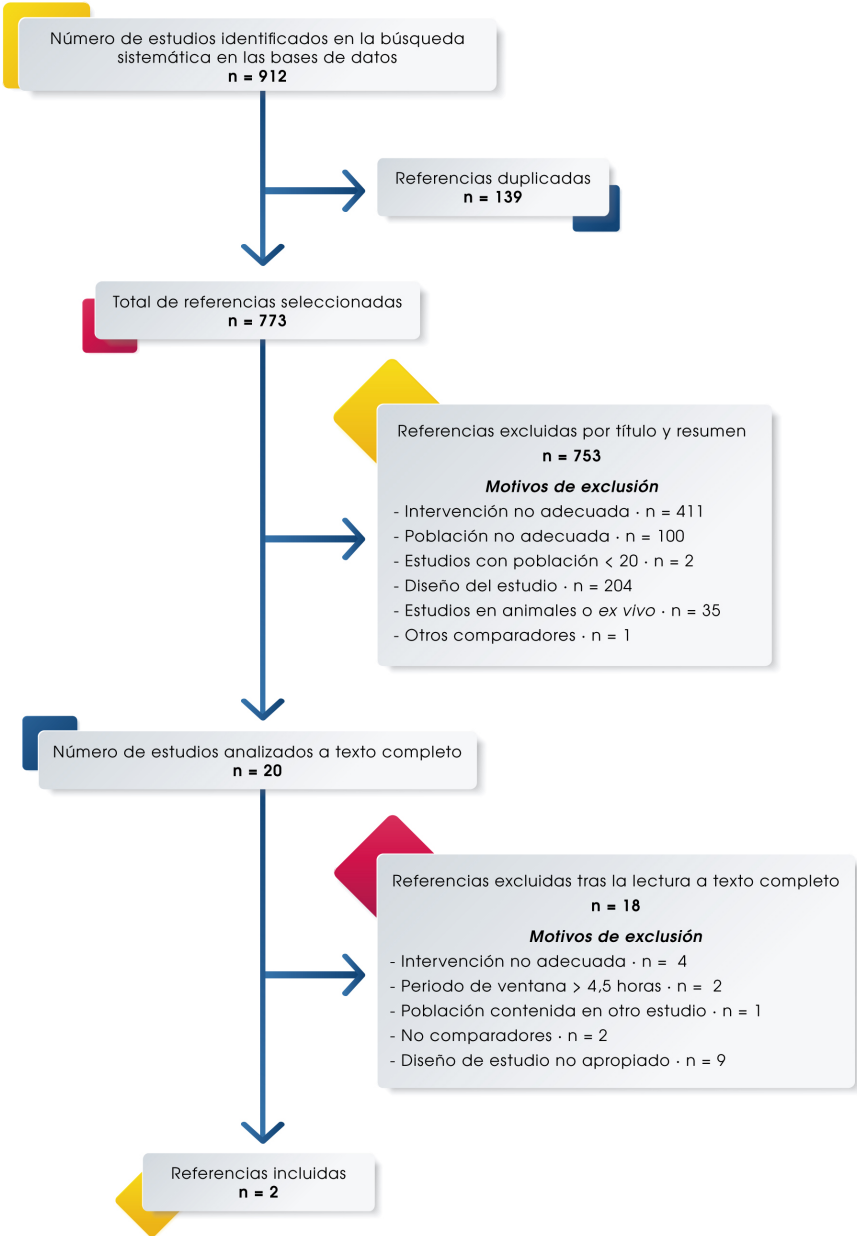
Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica realizada en las diferentes bases de datos permitió la identificación de 912 referencias, de las cuales se eliminaron 139 por tratarse de duplicados. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se filtraron y seleccionaron todos los documentos resultantes por título y resumen, obteniéndose 20 y descartándose 753. Los motivos de exclusión fueron: población que no cumplía las características descritas en la pregunta de investigación (100), intervención no relacionada con la pregunta de investigación (411), comparador no adecuado (1), estudios *in vitro* y animales (35), tamaño de la muestra inferior a 20 (2) y diseño del estudio que no cumplía los criterios de inclusión (204).

Tras la lectura a texto completo de las 20 referencias seleccionadas, se incluyeron 2 artículos para su análisis y se excluyeron 18. En el Anexo 7 se muestran los estudios excluidos y los motivos de exclusión.

En la Figura 2 que se presenta a continuación, se expone el diagrama detallado del proceso de selección de los estudios.

Figura 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados



Descripción de los estudios seleccionados

Los dos estudios seleccionados fueron dos ensayos controlados aleatorizados publicados en 2004 y 2008 que compararon la sonotrombólisis –DTC y trombólisis con rt-PA– frente a trombólisis solo con rt-PA^{28,44}.

A continuación se expone una síntesis cualitativa de los estudios incluidos:

Alexandrov 2004²⁸: ECA fase II (CLOTBUST), realizado en cuatro centros hospitalarios, uno de España, otro de EE UU y dos de Canadá. Su objetivo fue determinar si la DTC podía mejorar de forma segura la actividad fibrinolítica de la rt-PA en pacientes diagnosticados de ictus isquémico agudo.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les realizó una DTC para valorar el grado de flujo vascular y se utilizó la escala TIBI para su clasificación. La oclusión pudo estar localizada en el tronco principal y/o en las ramas colaterales de la ACM (M1, M2). Los pacientes que presentaron una oclusión de grado 0,1, 2 o 3, fueron seleccionados para la administración de tratamiento fibrinolítico. La severidad del ictus fue valorada con la escala NIHSS. El grupo de intervención fue monitorizado de manera continua con DTC durante el tratamiento con rt-PA. En el grupo control se utilizó una sonda inactiva como placebo y recibió la misma terapia fibrinolítica que el grupo de intervención.

Las variables de resultado evaluadas fueron la mortalidad, la independencia funcional ($mRS \leq 2$) y la recuperación completa con discapacidad no significativa ($mRS \leq 1$) a los tres meses. También se midió la recuperación importante a las 24 horas, definida como una reducción de 10 o más puntos en la escala NIHSS o una puntuación ≤ 3 . La tasa de recanalización completa se valoró dentro de las dos horas de monitorización con DTC mediante el sistema TIBI. A los pacientes en los que no se observó una rápida recanalización, se les facilitó la posibilidad de realizar trombólisis intra-arterial (9 del grupo de intervención y 11 del grupo control).

Para valorar la seguridad de la intervención se investigó la aparición de hemorragia intracraneal sintomática ($NIHSS \geq 4$) en las 72 horas posteriores al tratamiento.

Eggers 2008⁴⁴: ECA realizado en el Hospital Universitario de Schleswig-Holstein (Alemania) con el objetivo de probar el efecto de la ultrasonografía doppler color transcraneal (UDCT) en la recanalización arterial en los pacientes a los que se administró tratamiento intravenoso con rt-PA. Se incluyeron enfermos a los que se les realizó un diagnóstico clínico de ictus agudo y/o mediante TAC, con una obstrucción del flujo en la rama principal de la ACM (M1) confirmada con UDCT y clasificada con la escala TIBI. El grupo de intervención fue monitorizado de manera

continúa con UDCT durante el tratamiento con rt-PA. El grupo control recibió la misma terapia fibrinolítica que el grupo de intervención aunque sin ser sometido a monitorización con ultrasonografía.

Se diagnosticó la presencia de hemorragia intracraneal sintomática mediante la detección de sangrado en la TAC acompañado de deterioro clínico (NIHSS ≥ 4). Se evaluó la mortalidad para todas las causas, la independencia funcional (mRS ≤ 2) y la recuperación completa con discapacidad no significativa a los tres meses (mRS ≤ 1). A las 24 horas se valoró a los pacientes con la escala NIHSS, considerando una mejoría cuando la puntuación basal se modificó ≥ 4 puntos. La tasa de recanalización completa se valoró después de una hora de monitorización con UDCT y a las 24 horas, mediante el sistema TIBI.

A continuación, en la Tabla 3 se resumen las características de los dos estudios.

El estudio de Alexandrov no aporta los datos del periodo de reclutamiento y la fecha de incorporación de los pacientes al ensayo. En el estudio de Eggers, se hace referencia a resultados preliminares de un estudio que reclutó 25 pacientes entre abril de 2000 y marzo de 2002⁴⁵; la frecuencia utilizada en el estudio mencionado es de 2 MHz, no habiéndose podido confirmar que estos pacientes se hayan incluido en el estudio posterior, ya que, al igual que el estudio de Alexandrov, no se aporta información sobre el periodo de reclutamiento de los pacientes. Las características de la población de los dos estudios se muestran en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se resumen las características de la intervención y el comparador y en la Tabla 6 las variables de resultado investigadas en cada ensayo clínico y su clasificación.

Tabla 3. Características generales de los estudios incluidos			
Autor Año	Diseño del estudio Duración	Intervención Comparador	Variable de resultado
Eggers 2008	ECA Duración desconocida	Intervención UDCT + rt-PA	Variables principales: - mRS a los 90 días (≤ 1 vs. ≥ 2) - Índice de Barthel a los 90 días - Mortalidad por cualquier causa durante los 3 meses de seguimiento después del ictus
		Comparador rt-PA	Variables secundarias: - Grado TIBI de recanalización (parcial/completa) después de 1 hora - Mejoría en NIHSS en el día 1 y 4 después del inicio de los síntomas - Hemorragia intracraneal sintomática
Alexandrov 2004	ECA. Fase II Duración desconocida	Intervención (n) DTC + rt-PA	Variables principales: -Recanalización completa (TIBI 5) dentro de las 2 horas de inicio del tratamiento - Recuperación clínica dentro de las 2 horas de inicio del tratamiento - Hemorragia intracraneal sintomática dentro de las 72 horas de inicio del ictus
		Comparador (n) Placebo + rt-PA	Variables secundarias: - Recuperación clínica a las 24 horas de inicio del tratamiento - Resultado favorable a los tres meses (mRS 0-1) - Mortalidad dentro de los 3 meses después del tratamiento

Tabla 4. Características de la población de los estudios incluidos					Severidad del ictus antes del tratamiento
Autor Año	Población (n)		Criterios de inclusión y exclusión		
	Intervención (n) Edad, sexo	Comparador (n) Edad, sexo			
Eggers 2008	n = 42 Excluidos = 5 - Ventana acústica insuficiente (4) - No consentimiento informado (1)	n = 18 Edad = 59,8 años Mujeres = 4 (22,2 %) Hombres = 14 (77,8 %)	Criterios de inclusión: - Diagnóstico clínico y/o TAC de ictus isquémico - Oclusión en 1/3 o menos de la ACM (M1) diagnosticado con UDCT dentro de las 3 horas de inicio de síntomas - TIBI grado 0 - Consentimiento informado Criterios de exclusión: - <18 o >80 años - Embarazo o lactancia- Premorbilidad (mRS > 1) - Ventana acústica insuficiente	Intervención: NIHSS = 18 (*RIC 6) Comparador: NIHSS = 18 (*RIC 5,5)	
	n = 19 Edad = 61,6 años Mujeres = 4 (21,1 %) Hombres = 15 (78,9 %)				
Alexandrov 2004	n = 126 Excluidos = 0		Criterios de inclusión: - Obstrucción del flujo sanguíneo en ACM (M1, M2) y/o ACI diagnosticado con DTC dentro de las 3 horas de inicio de síntomas - TIBI grado 0-3 - Consentimiento informado	Intervención: NIHSS = 16 [†] Comparador: NIHSS = 17 [†]	
	n = 63 Edad = 67 ± 12 Sexo = dato no aportado	n = 63 Edad = 70 ± 13 Sexo = dato no aportado			
*RIC: rango intercuartil; [†] p = 0,37.					

Tabla 5. Características de la intervención y el comparador					
Autor Año	Modalidad de imagen	Frecuencia (MHz)	Intensidad (W/cm ²)	Duración del tratamiento	Características del comparador
Eggers 2008	Ultrasonografía doppler color transcraneal en modo pulsado	1,8 MHz	179 mW/cm ²	60 minutos	rt-PA*
Alexandrov 2004	Ultrasonografía doppler transcraneal en modo pulsado	2 MHz	Dentro de los límites permitidos por FDA: menos de 750 mW/cm ²	120 minutos	rt-PA*

*Dosis de rt-PA: 0,9 mg/kg durante 1 hora con administración del 10 % de la dosis en bolo al inicio del tratamiento.

Tabla 6. Clasificación de los desenlaces de seguridad y eficacia/efectividad					
Autor Año	Desenlaces de seguridad		Desenlaces de eficacia/efectividad		
	Claves	Claves	Importantes	No importantes	
Eggers 2008	Hemorragia intracerebral sintomática	Tasa de mortalidad durante los 3 meses	Recuperación importante a las 24 horas: NIHSS < 4	Recanalización parcial: TIBI 2–3	
		Independencia funcional a los 3 meses: mRS ≤ 2	Recanalización completa a las 24 horas: TIBI 4-5		
		Recuperación completa a los 3 meses: mRS ≤ 1			
Alexandrov 2004	Hemorragia intracerebral sintomática	Tasa de mortalidad durante los 3 meses	Recuperación importante a las 24 horas: NIHSS < 4	Recuperación clínica dentro de las 2 horas	
		Independencia funcional a los 3 meses: mRS ≤ 2	Recanalización completa a las 2 horas: TIBI 5		
		Recuperación completa a los 3 meses: mRS ≤ 1			

Valoración de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia por desenlace fue incorporada en una columna en las tablas de evidencia de seguridad y eficacia (Tablas 10 y 11). La calidad de la evidencia, en general, fue baja. La justificación para subir o bajar la gradación de la calidad se aporta en las notas al pie en las tablas citadas.

A continuación se presenta el riesgo de sesgo (validez interna) de los dos estudios en la Tabla 7. Una información más detallada de cada estudio con la justificación de la valoración se muestra en las Tablas 8 y 9. Además, se elaboró un gráfico y una figura con los datos de riesgo de sesgo que son presentados en el Anexo 8.

Tabla 7. Resumen de riesgo de sesgo							
Autor Año	Generación de secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Eggers 2008	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Alexandrov 2004	Riesgo poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro

Tabla 8. Riesgo de sesgo: Eggers 2008		
Sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de secuencia aleatorizada: sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: lanzamiento de moneda para la aleatorización Comentario: descripción de un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia
Ocultamiento de la asignación: sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: el lanzamiento se realizó por una persona no relacionada con el examen del paciente Comentario: los participantes y los investigadores no podían prever la asignación
Cegamiento de los participantes y del personal: sesgo de realización	Bajo riesgo	Cita: el examinador clínico estaba cegado de los resultados de la ultrasonografía. Se realizó un análisis posterior de los datos Comentario: no hubo cegamiento de los pacientes, aunque debido a la gravedad del cuadro clínico es probable que no fuera determinante para los resultados
Cegamiento de la evaluación de los resultados: sesgo de detección	Riesgo poco claro	Cita: el resultado de la intervención fue ocultado al médico que realizó el examen a los 3 meses Comentario: no se considera relevante este sesgo para los resultados claves pero sí puede ser importante para la evaluación de la tasa de recanalización
Datos de resultados incompletos: sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva: sesgo de notificación	Riesgo poco claro	No hay información suficiente para permitir una evaluación de bajo o alto riesgo No se dispone de protocolo y el resultado de hemorragia no se definió antes del inicio del estudio
Otros sesgos	Riesgo poco claro	No es posible emitir un juicio

Tabla 9. Riesgo de sesgo: Alexandrov 2004		
Sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Cita: la aleatorización no fue estratificada por centro. La aleatorización 1:1 fue realizada en bloques de 10 pacientes en cada centro Comentario: no hay información suficiente acerca del proceso de generación de secuencia para realizar una evaluación de bajo o alto riesgo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: después de colocado el casco en cada paciente, el ecografista abrió un sobre cerrado que contenía la asignación aleatoria al grupo de tratamiento o al grupo control Comentario: los participantes y los investigadores no podían prever la asignación
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: en los pacientes del grupo control se utilizó una sonda inactiva. Se silenció el dispositivo para que ni el médico ni el enfermo supieran si estaba funcionando Comentario: se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Cita: el médico que evaluó los resultados neurológicos no conocía a qué grupo pertenecía cada paciente. La determinación de la recanalización la realizó el ecografista, con cegamiento de la evaluación Comentarios: se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Cita: se realizó un seguimiento del 99 % de los pacientes en la primera hora y del 96 % a las dos horas. Al 97 % de los pacientes se les realizó seguimiento a los 3 meses Comentario: no hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo está disponible y todos los desenlaces de interés están previamente especificados
Otros sesgos	Riesgo poco claro	No es posible expresar una evaluación

Resultados clínicos

Se detectó una variabilidad clínica en los dos estudios incluidos relacionada con la intervención. En el estudio de Alexandrov se utilizó DTC mientras que en el estudio de Eggers se utilizó UDCT. Además, se utilizó una frecuencia de 2 MHz durante 2 horas en el primer estudio y una frecuencia de 1,8 MHz durante una hora en el segundo. Al localizar diferencias en las estimaciones del efecto para todos los desenlaces claves e importantes, se generaron hipótesis *a priori* para explicar la magnitud de las diferencias en la estimación del efecto encontradas. Se analizó la inconsistencia con la aplicación de los criterios que recomienda la metodología GRADE para juzgar la credibilidad del análisis de subgrupos⁴⁵. El pequeño tamaño muestral y los pocos estudios disponibles impidieron la realización de un análisis de subgrupos que justificara la variabilidad en los desenlaces y no fue posible el cálculo de un estimador del efecto total para cada uno de ellos.

La evaluación de la heterogeneidad mediante pruebas estadísticas no ha sido realizada. La potencia del test de heterogeneidad general en este informe es considerada baja debido a que el número de estudios incluidos es escaso y un resultado no significativo no puede ser interpretado como una evidencia de homogeneidad. La valoración de la heterogeneidad mediante la prueba I^2 tampoco fue realizada al no disponer de estudios suficientes para un análisis de subgrupos.

Resultados de seguridad

Los resultados obtenidos en la población estudiada respecto a la seguridad de la DTC asociada a rt-PA muestran como eventos adversos el aumento de hemorragia intracerebral sintomática.

A continuación se muestra, en la Tabla 10 los resultados localizados sobre seguridad.

Cabe señalar que el estudio elaborado por Eggers *et al.*, fue interrumpido por los investigadores debido a la baja frecuencia de inclusión y por detectar una fuerte tendencia al incremento de la tasa de hemorragia intracraneal sintomática en el grupo de intervención (tratado con UDCT+ rt-PA). La presencia de hemorragia fue confirmada mediante tomografía computarizada. Cuando analizaron el número de hemorragias en general, sin diferencias por tipos, observaron similares resultados en ambos grupos (8/19 (42,2 %) en el grupo intervención frente a 8/18 (44,4 %) en el grupo control; $p = 1,0$; OR 1,40; IC 0,14 – 18,87)⁴⁴.

Resultados de eficacia y efectividad

No se localizaron estudios que evaluaran la efectividad clínica de forma comparada.

En la Tabla 11 se muestra un resumen de la evidencia de los resultados de eficacia.

Además de los resultados mostrados en la Tabla 11, en el estudio de Alexandrov *et al.*²⁸, se determinó la tasa de reoclusión dentro del periodo de dos horas después del inicio del tratamiento en todos los pacientes que presentaron recanalización, ya fuera completa o parcial. La reoclusión se produjo en 11 pacientes del grupo de intervención (18 %) y 14 pacientes del grupo control (22 %, $p = 0,7$).

Estudios en marcha

Se ha localizado el protocolo del ensayo clínico en fase III denominado CLOTBUST-ER (NCT01098981), finalizado y pendiente de publicar resultados.

Tabla 11. Resultados de eficacia

Autor Año		Evaluación de la calidad						Efecto				Calidad		
		Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Evento n/ Intervención n	Evento n/ Comparator n	Efecto relativo IC 95 % (RR)	Efecto absoluto (IC 95 %)			
											Riesgo Intervención		Riesgo Comparador	Diferencia de riesgo IC 95 % (RRA)
Mortalidad														
Alexandrov 2004	ECA	Bajo	NV	No serio	Serio ^a	No detectado ^c	8/63 ^d	9/63 ^d	0,89 ^{e,f}	15 % ^{e,h,j}	18 % ^{h,j}	3 % ^{e,f,h,j}	Moderada ^o	
Eggers 2008	ECA	Bajo	NV	No serio	Serio ^a	No detectado ^c	3/19 ^d	2/18 ^d	1,4 ^{e,g}	15,8 % ^{h,k}	11,8 % ^{h,k}	4 % ^{e,h,g}		
mRS ≤ 2														
Alexandrov 2004	ECA	Bajo	NV	No serio	Serio ^a	No detectado ^c	27/63 ^d	18/63 ^d	1,5 ^{e,f}	51 % ^h	37 % ^h	14 % ^{e,f,h}	Moderada ^o	
Eggers 2008	ECA	Bajo	NV	No serio	Serio ^a	No detectado ^c	5/19 ^d	1/18 ^d	4,4 ^{e,f}	26,3 % ^{h,i}	6 % ^{h,i}	20,3 % ^{e,f,h}		
mRS ≤ 1														
Alexandrov 2004	ECA	Bajo	NV	No serio	Muy serio ^b	No detectado ^c	22/63 ^d	14/63 ^d	1,45 ^f 0,84 – 2,51	42 % ^h	29 % ^h	13 % ^{e,f,h}	Baja ^a	
Eggers 2008	ECA	Bajo	NV	No serio	Serio ^a	No detectado ^c	4/19 ^d	0/18 ^d	ND	21,1 % ^{h,m}	0 ^{h,m}	21 % ^{e,f,h}	Baja ^a	
Recuperación importante a las 24 horas														
Alexandrov 2004	ECA	Bajo	NV	No serio	Serio ^a	No detectado ^c	24/63 ^d	21/63 ^d	1,14 ^{e,d,f}	44 % ^h	40 % ^h	4 % ^{e,f,h}	Moderada ^o	
Eggers 2008	ECA	Bajo	NV	No serio	Serio ^a	No detectado ^c	10/19 ^d	5/18 ^d	1,9 ^{d,e,f}	55,6 % ^{h,n}	27,8 % ^{h,n}	27,8 % ^{e,f,h}	Moderada ^o	

Tabla 11. Resultados de eficacia (continuación)													
Autor Año	Evaluación de la calidad						Evento n/ Intervención n	Evento n/ Comparador n	Efecto			Calidad	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación			Efecto relativo IC 95 % (RR)	Riesgo Intervención	Riesgo Comparador		Diferencia de riesgo IC 95 % (RRA)
Tasa de recanalización completa a las 24 horas													
Alexandrov 2004	ECA	–	–	–	–	–	ND	ND	ND	ND	ND	–	
Eggers 2008	ECA	Bajo	NV	Serio ^p	Serio ^a	No detectado ^c	14/19 ^d	1,65 ^{d,e,f}	77,8 % ^h	47,1 % ^h	30,7 % ^{a,h}	Baja ^a	
Recuperación importante después del tratamiento													
Alexandrov 2004	ECA	Bajo	NV	Serio ^a	Serio ^a	No detectado ^c	18/63 ^{d,i}	1,38 ^{d,i}	28,5 %	20,6 %	7,9	Baja ^a	
Eggers 2008	ECA	–	–	–	–	–	ND	ND	ND	ND	ND	–	
Tasa de recanalización completa al finalizar el tratamiento													
Alexandrov 2004	ECA	Bajo	NV	Serio ^p	Serio ^a	No detectado ^c	29/63 ^d	2,6 ^{d,i}	46,03	17,46	28,57	Baja ^a	
Eggers 2008	ECA	Bajo	NV	Serio ^p	Serio ^a	No detectado ^c	3/19 ^d	1,41 ^{a,i}	15,8	11,1	4,59	Baja ^a	
Abreviaciones: NV no valorable; ND: no disponible; RRA: reducción de riesgo absoluto.													
* _a : pequeño tamaño de la muestra; * _b : pequeño tamaño de la muestra y un rango de los estimadores del efecto que incluye el efecto nulo; * _c : estudios de pequeño tamaño y menos de 10 estudios, por lo que el gráfico funnel plot no fue aplicable; * _d ALT: análisis por intención de tratar; * _e datos calculados por las autoras a partir de los resultados aportados por el estudio; * _f : efecto favorable de la intervención; * _g : efecto desfavorable de la intervención; * _h APP: análisis por protocolo; * _i : baja un grado por imprecisión; * _j : evidencia indirecta; * _k : baja dos grados por imprecisión y por evidencia indirecta de los resultados.													

Abreviaciones: NV no valorable; ND: no disponible; RRA: reducción de riesgo absoluto.

^a: pequeño tamaño de la muestra; ^b: pequeño tamaño de la muestra y un rango de los estimadores del efecto que incluye el efecto nulo; ^c: estudios de pequeño tamaño y menos de 10 estudios, por lo que el gráfico funnel plot no fue aplicable; ^dALT: análisis por intención de tratar; ^edatos calculados por las autoras a partir de los resultados aportados por el estudio; ^f: efecto favorable de la intervención; ^g: efecto desfavorable de la intervención; ^hAPP: análisis por protocolo; ⁱp=0,2; ^jp=0,4; ^kp=1; ^lp=0,18; ^mp=0,106; ⁿp=0,17; ^o: baja un grado por imprecisión; ^p: evidencia indirecta; ^q: baja dos grados por imprecisión y por evidencia indirecta de los resultados.

Discusión

La DTC aplicada junto al tratamiento fibrinolítico se ha utilizado en ensayos clínicos para potenciar el efecto del tratamiento intravenoso con rt-PA, basándose en un posible aumento de la exposición al fármaco fibrinolítico por efecto de las ondas de ultrasonidos.

Se localizaron 2 ensayos controlados que compararon la seguridad y eficacia de la sonotrombólisis frente a trombólisis con rt-PA IV en pacientes con ictus isquémico agudo^{28,44}.

La búsqueda de documentación se realizó sobre la intervención referida, aunque no se pudo realizar una búsqueda específica de artículos relacionados con la seguridad de dicha intervención por lo que es posible una pérdida potencial de información sobre este aspecto.

No se localizaron artículos de reciente publicación. Los ECA seleccionados fueron publicados en los años 2004 y 2008. Además, no se detalló la fecha de incorporación de los pacientes en ninguno de los estudios incluidos.

Al considerar que la tecnología de ultrasonidos está en constante actualización, uno de los criterios de selección incorporados en este informe excluyó los estudios publicados con anterioridad a 2004, para no incluir en la evaluación de la tecnología dispositivos obsoletos.

Se definieron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios relacionados con las características de la **población** y el periodo de ventana recomendado para realizar la intervención, siguiendo las directrices aprobadas para la práctica clínica y recomendadas por las asociaciones y sociedades nacionales e internacionales^{10,20,22,47}. Asimismo, solo se consideró como comparador el tratamiento fibrinolítico intravenoso con rt-PA, al estar actualmente recomendado en la práctica clínica en nuestro medio.

Además, se consideró que los estudios en los que se utilizaba alguna terapia adicional junto a la DTC y el rt-PA no fueran incluidos para la elaboración de este informe, por el riesgo de añadir factores confusores que disminuyeran la rigurosidad de la evaluación de la intervención.

El diseño de los dos estudios incluidos fue de calidad alta, al tratarse de ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo hubo algunos factores que podrían disminuir la calidad de estos estudios. En Alexandrov *et al.*, se realizó una aleatorización en bloques de 10 pacientes, aunque no se aporta la información sobre el orden de asignación. La variable de resultado principal del estudio fue una variable combinada en la que se suman los eventos que aporta cada uno de los componentes. El uso de variables combinadas

o compuestas podría aumentar la frecuencia del resultado principal por lo que el cálculo del tamaño muestral mostraría un resultado inferior que si se utiliza una variable simple⁴⁸. En Eggers *et al.*, pudo existir sesgo relacionado con el cegamiento puesto que no se realizó un cegamiento de los pacientes y además no se expresó con claridad si el médico examinador estaba cegado respecto al grupo al que pertenecía cada paciente. Por el contrario, una de las intervenciones positivas del estudio de Alexandrov *et al.*, fue el uso de un placebo en el grupo control, de manera que hubo cegamiento para los pacientes respecto a la intervención.

Información relevante sobre los pacientes –además de la edad– como el periodo de reclutamiento, el sexo e información relacionada con factores de riesgo se muestra en el estudio de Eggers *et al.*, pero no está completa en Alexandrov *et al.* En los dos ensayos se aportaron los datos sobre los niveles de glucosa e información sobre la presión arterial previa de la población incluida, aunque el estudio de Alexandrov solo mostró la presión sistólica. Solo en uno de los estudios se aportaron datos sobre otros factores de riesgo, como tabaquismo⁴⁴.

Se observó heterogeneidad en las características de los pacientes de ambos estudios con inclusión de pacientes de mayor gravedad en el estudio de Eggers *et al.* que en el estudio de Alexandrov *et al.* Los pacientes incluidos en Eggers *et al.*, presentaron una obstrucción completa del flujo sanguíneo cerebral (TIBI grado 0), siendo excluidos todos los pacientes con cualquier grado de flujo localizado en cualquier localización del segmento M1 de la ACM. Sin embargo, en el estudio de Alexandrov, se incluyeron pacientes con un grado de flujo en la ACM clasificado como 0, 1, 2 o 3 en la escala TIBI. Además, en el estudio de Eggers *et al.*, los pacientes con una oclusión simultánea de ACM y ACI fueron distribuidos entre los dos grupos de manera equitativa (6 en cada grupo). Sin embargo, en el estudio de Alexandrov *et al.*, la distribución no fue homogénea, con un 38 % de pacientes con este tipo de obstrucción en el grupo de intervención frente al 27 % en el grupo control ($p = 0,25$).

En cuanto a la **intervención** y los **comparadores**, ambos estudios utilizaron el mismo tipo de intervención, comparándola con el mismo tratamiento, aunque existió variación respecto a la modalidad de imagen y los parámetros descriptores de las ondas de ultrasonidos utilizadas, por ello, los resultados de cada uno de los estudios no fueron extrapolables ni combinables ni agrupables entre sí. La heterogeneidad se ha observado en varios aspectos de la intervención, al utilizarse diferentes dispositivos en cada uno de los ensayos –uno de ellos utilizó un ecógrafo de modalidad doppler²⁸ y el otro un doppler color⁴⁴–, con distintas frecuencias de ondas –2 MHz vs. 1,8 MHz–, diferente intensidad

–menos de 750 mW/cm² vs. 179 mW/cm² – y diferente duración del tratamiento –120 minutos vs. 60 minutos –. Variaciones, como la intensidad de energía emitida o la duración de la exposición no han sido evaluadas como posibles factores relacionados con la aparición de eventos adversos. Además, para un uso terapéutico de la DTC podría requerirse la estandarización de parámetros como la frecuencia y longitud de onda, el ciclo de trabajo, intensidad acústica, potencia de salida y duración del tratamiento.

Los **resultados** de seguridad, eficacia y efectividad considerados en este informe como claves se hallaron en los dos estudios, pero no así todos los resultados considerados importantes.

Los resultados de seguridad mostraron una amplia variabilidad del efecto entre los dos estudios (RR entre 1 y 2,8).

Los resultados de mortalidad expuestos en el estudio de Alexandrov presentaron una estimación del efecto relativo de la intervención de 0,89 cuando se realizó un análisis por intención de tratar, aunque se incluyeron pacientes a los que se les realizó otro tratamiento (trombólisis intra-arterial) lo que puede constituir un factor de confusión para los resultados. Los resultados de este análisis indicaron un efecto favorable de la intervención del 11 % respecto a la mortalidad. Los resultados descritos por Eggers *et al.*, mostraron un efecto negativo de la intervención (RR = 1,4), debido probablemente al aumento de eventos adversos –hemorragia intracerebral– que, junto a la baja intensidad en el reclutamiento de pacientes, precipitó la interrupción del ensayo. En el estudio de Eggers *et al.*, los resultados de mortalidad contrastaron con la estimación del efecto respecto a la independencia funcional, con un RR de 4,4, muy superior al estudio de Alexandrov (RR 1,5). Los datos de independencia funcional (mRS ≤ 2) son concordantes con los datos de recuperación completa con discapacidad no significativa (mRS ≤ 1) en ambos estudios, aunque ninguno de los resultados mostrados fue estadísticamente significativo.

En la valoración de la recuperación importante a las 24 horas, el estudio de Alexandrov mostró una estimación relativa del efecto de 1,1. Este resultado no pudo ser comparado con los resultados de Eggers *et al.* (RR 1,9), puesto que el criterio utilizado para valorar la recuperación de los pacientes fue diferente en ambos estudios.

Por último, respecto a los resultados de recanalización completa, en el estudio de Alexandrov *et al.*, se mostraron los resultados de recanalización a las dos horas de administrar el bolo de rt-PA pero no se describieron los pacientes que mantuvieron la recanalización a las 24 horas. En este estudio, se mostraron unos datos de reoclusión a las dos horas de 18 % en el grupo de intervención y de 22 % en el grupo control ($p = 0,7$). En el estudio de Eggers *et al.*, no se produjo ningún caso de reoclusión.

Los resultados de eficacia de los dos estudios, al igual que los resultados de seguridad, estuvieron condicionados, entre otros factores, al pequeño tamaño de la muestra de los dos estudios (126 en Alexandrov *et al.* y 37 en Eggers *et al.*). Los autores del ensayo CLOTBUST fase II calcularon, sobre la base de los resultados de la tasa de recuperación completa a los tres meses, que serían necesarios 274 pacientes en cada grupo para poder demostrar una mejoría de la trombólisis por la ultrasonografía, para una potencia del 90 % y un error α de 0,05²⁸. Además, en una revisión sistemática sobre la sonotrombólisis en ictus agudo, se calculó el NNT bajo la hipótesis de una reducción del riesgo relativo del 20 % respecto a la mortalidad y discapacidad severa en el grupo de intervención –ultrasonidos junto a trombólisis IV con rt-PA– frente al grupo control –solo rt-PA–. Cada brazo del estudio no debía ser menor de 300 participantes (error α = 0,05; error β = 0,1; potencia 90 %) para poder demostrar el efecto clínico beneficioso de la sonotrombólisis⁴⁹. En cuanto al estudio de Eggers *et al.*, los investigadores no definieron previamente el tamaño muestral del ensayo al no disponer de datos de eficacia y seguridad de la intervención investigada y los investigadores expusieron como razón para interrumpir el estudio la pequeña frecuencia de inclusión de pacientes, además del aumento de episodios de hemorragia intracerebral.

Los resultados de los dos estudios carecieron de significación estadística, debido al pequeño tamaño de la muestra. Este pequeño tamaño muestral y el subsiguiente bajo número de eventos condicionaron también la imprecisión de los estimadores del efecto para todos los desenlaces. Los intervalos de confianza son otro factor determinante para la precisión de los resultados. Los autores del estudio de Alexandrov mostraron el amplio intervalo de confianza en un desenlace importante ($mRS \leq 1$) y que incluía el valor del efecto nulo. Se mostró una dirección del efecto a favor y en contra de la intervención, aunque el límite superior fue mucho mayor que el límite inferior. Además, se localizó el dato del IC respecto al desenlace de hemorragia intracerebral sintomática, que fue el mismo en el grupo de intervención y en el grupo control (IC 1–13,3) en un artículo que no cumplía los criterios de inclusión pero que aportaba información sobre los resultados obtenidos en el ensayo CLOTBUST fase II⁵⁰.

No se ha considerado apropiado agrupar los desenlaces de los dos estudios incluidos. Las razones para esta decisión incluyen, en primer lugar, la heterogeneidad clínica referida tanto a la población como a la intervención de los dos estudios incluidos y la imposibilidad de realizar análisis de subgrupos.

La diferencia en el efecto relativo de la intervención de los dos estudios incluidos fue importante en todos los desenlaces y por ello, se ha realizado una síntesis de los resultados de cada estudio de manera independiente.

En general, los resultados aportados por los dos estudios incluidos tuvieron escasa fortaleza y la variabilidad de la estimación del efecto mostrada en todos los desenlaces disminuyó la confianza en los hallazgos.

Son requeridos nuevos ensayos clínicos con un mayor número de participantes que aporten desenlaces de mayor potencia y precisión.

Este informe tiene como limitaciones principales el no haber podido calcular la potencia y el tamaño del efecto, así como los intervalos de confianza de las estimaciones de riesgo correspondientes.

Lagunas de conocimiento

Tras la elaboración del informe, los autores identificaron y propusieron diversas líneas de investigación futura que podrían generar evidencia científica que ayudase a la toma de decisiones en la práctica clínica. La principal línea detectada se centró en el tipo de estudio, por este motivo serían necesarios ensayos controlados aleatorizados, ensayos controlados no aleatorizados, ensayos clínicos pragmáticos y estudios observacionales comparativos (como estudios de cohortes prospectivos) que evaluaran la eficacia y efectividad comparadas en nuestro entorno tanto en condiciones ideales como en condiciones reales. Asimismo, sería conveniente identificar parámetros que permitan realizar los proyectos con mayor homogeneidad (sondas, ventana ósea acústica...) y la extrapolación de resultados obtenidos en la evaluación de la sonotrombólisis como tratamiento del ictus agudo.

Se requieren estudios que evalúen la eficacia de la sonotrombólisis en pacientes con ictus agudo, con una población adecuada en cuanto a tamaño muestral y previamente calculado.

Se necesitan estudios que evalúen el impacto que produce en las ondas de ultrasonidos la mecánica de los fluidos y la capacidad de penetración del haz de ultrasonidos a través de la ventana acústica.

Se ha identificado la necesidad de proponer estudios que presenten variables de resultado relevantes para los pacientes con ictus, evitando así las variables subrogadas o secundarias. Durante la elaboración de este informe no se han localizado resultados de algunas de las variables relacionadas con el paciente, como la mortalidad específica relacionada con el ictus y la hemorragia cerebral asintomática tras el tratamiento del ictus mediante sonotrombólisis.

Asimismo se han considerado necesarios estudios que evalúen o describan la seguridad de la sonotrombólisis, sobre todo en relación con

la hemorragia cerebral sintomática, asintomática y la mortalidad específica relacionada. Además, sería de gran interés, plantear estudios sobre seguridad de la sonotrombólisis, que evalúen la posible relación entre la intensidad de energía del dispositivo y la duración del tratamiento, con los eventos adversos señalados.

Por último señalar que como límite marginal y por tanto no abordado en este informe, se han identificado áreas que sería conveniente evaluar, dada su incorporación a la práctica clínica y la detección de áreas de incertidumbre por los autores del informe. En este sentido, se ha detectado la necesidad de evaluar la utilización del tratamiento del ictus mediante sonotrombólisis con potenciadores (microburbujas).

Conclusiones

La evidencia localizada sobre la eficacia de la DTC junto al tratamiento trombolítico IV con rt-PA (sonotrombólisis) cuando se comparó con el tratamiento trombolítico con rt-PA convencional en los pacientes adultos con ictus isquémico agudo, en términos de mortalidad, recuperación tras el tratamiento y la tasa de recanalización fue insuficiente para confiar en los desenlaces a favor o en contra de la intervención.

No se localizaron estudios que evaluaran la efectividad comparada de la DTC con rt-PA (sonotrombólisis) frente al tratamiento con rt-PA.

Los desenlaces obtenidos sobre la seguridad de la sonotrombólisis (hemorragia intracerebral sintomática) fueron contradictorios, oscilando entre la ausencia de efecto y el aumento de hemorragia intracerebral relacionada con la intervención.

Referencias bibliográficas

1. Braaten J V, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost.* 1997;78(3):1063-8.
2. Sakharov DV, Barrertt-Bergshoeff M, Hekkenberg RT, Rijken DC. Fibrin-specificity of a plasminogen activator affects the efficiency of fibrinolysis and responsiveness to ultrasound: comparison of nine plasminogen activators in vitro. *Thromb Haemost.* 1999; 81(4):605-12.
3. Everbach EC, Francis CW. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated thrombolysis at 1 MHz. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(7):1153-60.
4. Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhata H. Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? *Stroke.* 2002;33(5):1399-404.
5. Alexandrov A V, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke.* 2000;31(3):610-4 .
6. Alexandrov AV, Demchuk AM, Hill MD, et al. CLOTBUST: phase I data on ultrasound enhanced thrombolysis for stroke. *Stroke* 2002;33:354-5.
7. Alexandrov A V, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC, Investigators C. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging.* 2004;14(2):113-7.
8. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
9. Organización Panamericana de la Salud. CIE-10 : clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud [Internet]. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2008 [citado 1 de agosto 2016]. URL:https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_2008.html

10. 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. 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.
11. Montaner J, Alvarez-Sabín J. NIH stroke scale and its adaptation to Spanish. *Neurología*. 2006;21(4):192-202.
12. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR; VISTA Collaborators. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010;41(11):2612-7.
13. Saqqur M, Molina CA, Salam A, Siddiqui M, Ribo M, Uchino K, et al. and CLOTBUST Investigators. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke*. 2007;38(1):69-74.
14. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54.
15. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO; 2015.
16. Yeo LLL, Tan BYQ, Yee W, Kulkarni A, Sharma VK. Reperfusion therapies in acute ischemic stroke. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2015;10(1):45-5.
17. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967-73.
18. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere D, Boucher S, Brown K, Goddard T, et al. Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke*. 2015;10(6):924-40.

19. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et al; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369(9558):275-82. Erratum in: *Lancet*. 2007 Mar 10;369(9564):826.
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
21. Asadi H, Yan B, Dowling R, Wong S, Mitchell P. Advances in medical revascularisation treatments in acute ischemic stroke. *Thrombosis*. 2014;2014:714218.
22. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 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. *Stroke*. 2012;46(10):3020-35.
23. American College of Radiology (ACR); Society for Pediatric Radiology (SPR); Society of Radiologists in Ultrasound (SRU). AIUM practice guideline for the performance of a transcranial Doppler ultrasound examination for adults and children. *J Ultrasound Med*. 2012;31(9):1489-500.
24. Fernández Domínguez J, Martínez Sánchez P, García Rodríguez R, Mateos Marcos V, Valdueza JM. El eco-doppler color transcraneal en el estudio vascular cerebral. *Neurol Argentina*. 2012;4(3):132-43.
25. American Institute of Ultrasound in Medicine. Medical ultrasound safety. Laurel, MD: American Institute of Ultrasound in Medicine; 2009.
26. Trübestein G, Engel C, Etzel F, Sobbe A, Cremer H, Stumpf U. Thrombolysis by ultrasound. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1976; 3:697s-698s.

27. Kimura M, Iijima S, Kobayashi K, Furuhashi H. Evaluation of the thrombolytic effect of tissue-type plasminogen activator with ultrasonic irradiation: in vitro experiment involving assay of the fibrin degradation products from the clot. *Biol Pharm Bull.* 1994;17(1):126-30.
28. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2170-8.
29. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke.* 2005;36(7):1441-6.
30. Rubiera M, Alexandrov A V. Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(1):5-10.
31. Lapchak PA, Kikuchi K, Butte P, Holscher T. Development of transcranial sonothrombolysis as an alternative stroke therapy: incremental scientific advances toward overcoming substantial barriers. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10(2):201-13.
32. Polak JF. Ultrasound energy and the dissolution of thrombus. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2154-5.
33. Edmonds HL Jr, Isley MR, Sloan TB, Alexandrov AV, Razumovsky AY. American Society of Neurophysiologic Monitoring and American Society of Neuroimaging joint guidelines for transcranial doppler ultrasonic monitoring. *J Neuroimaging.* 2011;21(2):177-83.
34. Lindsey BD, Nicoletto HA, Bennett ER, Laskowitz DT, Smith SW. Simultaneous bilateral real-time 3-d transcranial ultrasound imaging at 1 MHz through poor acoustic windows. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(4):721-34.
35. National Electrical Manufacturers Association, American Institute of Ultrasound in Medicine. Standard for Real-Time Display of Thermal and Mechanical Acoustic Output Indices on Diagnostic Ultrasound Equipment, Revision 2. Rosslyn, VA: NEMA; 2009.

36. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11.
37. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; 2016.
38. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach*. Updated October 2013. The GRADE Working Group.
39. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):395-400.
40. Landeta, J. *El método Delphi: Una técnica de previsión del futuro*. Barcelona: Editorial Ariel, 1999.
41. Campbell SM, Cantrill JA, Roberts D. Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. *BMJ*. 2000;321(7258):425-8.
42. Campbell SM, Shield T, Rogers A, Gask L. How do stakeholder groups vary in a Delphi technique about primary mental health care and what factors influence their ratings? *Qual Saf Health Care*. 2004;13(6):428-34.
43. Holloway RG, Vickrey BG, Benesch C, Hinchey JA, Bieber J. Development of performance measures for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2058-74.
44. Eggers J, König IR, Koch B, Händler G, Seidel G. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke*. 2008;39(5):1470-5.

45. Eggers J, Koch B, Meyer K, König I, Seidel G. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol*. 2003;53(6):797-800.
46. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence–inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302.
47. Ministerio de Sanidad y política social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y política social; 2009.
48. Rada Gabriel, Roa Macarena. Qué son y cómo se interpretan los outcomes compuestos. *Rev Med Chil*. 2009;137(11):1523-6.
49. Ricci S, Dinia L, Del Sette M, Anzola P, Mazzoli T, Cenciarelli S, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):CD008348.
50. Alexandrov AV. Ultrasound identification and lysis of clots. *Stroke*. 2004;35(11 Suppl 1):2722-5.
51. Segura T, Calleja S, Jordan J. Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(7):1071-85.
52. Larrue V. Acute ischemic stroke: time is brain!. *Rev Prat*. 2006;56(13):1418-23.
53. Barreto AD, Alexandrov AV, Shen L, Sisson A, Bursaw AW, Sahota P, Peng H, et al. CLOTBUST-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(12):3376-81.
54. Sanák D, Herzig R, Skoloudík D, Horák D, Zapletalová J, Köcher M, et al. The safety and efficacy of continuous transcranial duplex Doppler monitoring of middle cerebral artery occlusion in acute stroke patients: comparison of TCDD and thrombolysis in MCA recanalization. *J Neuroimaging*. 2010;20(1):58-63.
55. Ross KB. Advances and advocacy in the treatment of acute ischemic stroke. *J Med Speech Lang Pathol*. K.B. 2005;13(3):ix-xii.
56. Eggers J. Sonothrombolysis for treatment of acute ischemic stroke: Current evidence and new developments. *Perspect Med*. 2012;1(1–12):14-20.

57. Skoloudík D, Fadrná T, Roubec M, Bar M, Zapletal O, Blatný J, et al. Changes in hemocoagulation in acute stroke patients after one-hour sono-thrombolysis using a diagnostic probe. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(7):1052-9.
58. Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, Skoloudik D, Sharma VK, Larrue V, et al. The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies. *J Neuroimaging*. 2014;24(3):209-20.
59. Kramer C, Aguilar MI, Hoffman-Snyder C, Wellik KE, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis in the treatment of acute middle cerebral artery infarction: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2011;17(6):346-51.
60. Bor-Seng-Shu E, Nogueira Rde C, Figueiredo EG, Evaristo EF, Conforto AB, Teixeira MJ. Sonothrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review of randomized controlled trials. *Neurosurg Focus*. 2012;32(1):E5.
61. Sharma M, Clark H, Armour T, et al. *Acute Stroke: Evaluation and Treatment*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005 Jul. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 127.
62. Barlinn K, Tsivgoulis G, Barreto AD, Alleman J, Molina CA, Mikulik R, et al. Outcomes following sonothrombolysis in severe acute ischemic stroke: subgroup analysis of the CLOTBUST trial. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1006-10.
63. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, Perren F, Saqqur M, Rubiera M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke*. 2010;41(2):280-7.
64. Tsivgoulis G, Alleman J, Katsanos AH, Barreto AD, Kohrmann M, Schellinger PD, et al. Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive benefit-risk analysis of clinical trials. *Brain Behav*. 2014;4(6):789-97.

Anexos

Anexo 1. Sitios WEB de agencias consultadas

- POP Database (EUnetHTA)
- Páginas web de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
- AETS del Instituto de Salud del Carlos III
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Osteba)
- Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Cataluña (AQuAS)
- Agencia de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud
- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)
- French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé, HAS)
- German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI)
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care I (IQWiG)
- Health Information and Quality Authority (HIQA)
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Regione Emilia Romagna ASSR (Agenas)
- The National Health Care Institute (ZIN)
- Norwegian Knowledge Center for the Health Services (NOKC)
- National Authority of Medicines and Health Products (INFARMED)
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)

- Healthcare Improvement Scotland (HIS)
- Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre (NETSCC-NIHR)
- Hungarian Office for Health Technology Assessment (HunHTA).

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Las estrategias de búsqueda efectuadas en las bases de datos referenciales MEDLINE y EMBASE fueron las editadas por Ovid. La correspondiente a *Science Citation Index Expanded*, fue la editada por *Web of Science* (WOS). Los criterios específicos utilizados para cada búsqueda se muestran a continuación.

Búsqueda MEDLINE

Límites: 2004- abril 2016

1. cerebrovascular disorders/ OR basal ganglia cerebrovascular disease/ OR brain ischemia/ OR brain infarction/ OR brain stem infarctions/ OR cerebral infarction/ OR infarction, anterior cerebral artery/ OR infarction, middle cerebral artery/ OR infarction, posterior cerebral artery/ OR hypoxia-ischemia, brain/ OR intracranial arterial diseases/ OR cerebral arterial diseases/ OR Intracranial Arteriosclerosis/ OR "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ OR stroke/ or carotid artery thrombosis/ OR Cerebral Infarction/ OR Intracranial Embolism/
2. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ OR apoplex\$ OR cerebral vasc\$ OR cerebrovasc\$ OR cva OR attack\$)).ti,ab.
3. ((brain OR cerebr\$ OR cerebell\$ OR vertebrobasil\$ OR hemispher\$ OR intracran\$ OR intracerebral OR infratentorial OR supratentorial OR middle cerebr\$ OR mca\$ OR anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ OR infarct\$ OR thrombo\$ OR emboli\$ OR occlus\$ or hypoxi\$)).ti,ab.
4. 1 OR 2 OR 3
5. ultrasonics/ OR ultrasonic therapy/ OR ultrasonography/ OR ultrasonography, doppler/ OR ultrasonography, doppler, transcranial/ OR ultrasonography, doppler/ OR ultrasonography, doppler, duplex/ OR ultrasonography, doppler, color/OR ultrasonography, doppler, pulsed/ OR echoencephalography/
6. (ultrasound\$ OR ultrasonogra\$ OR ultrasonic\$ OR sonograph\$).ti,ab.
7. ((transcranial OR duplex OR color OR colour) adj5 doppler).ti,ab.
8. (TCD OR TCCD OR "Transcranial ColorCoded Duplex").ti,ab.
9. 5 OR 6 OR 7 OR 8
10. thrombolytic therapy/
11. fibrinolytic agents/ OR plasmin/ OR plasminogen/ OR tissue plasminogen activator/ OR plasminogen activators/

12. Fibrinolysis/
13. (thromboly\$ OR fibrinoly\$ OR recanaliz\$ OR recanaliz\$ OR sonolys\$).ti,ab.
14. ((clot\$ OR thrombus) adj5 (lyse OR lysis OR dissolve\$ OR dissolution)).ti,ab.
15. (tPA OR tPA OR rtPA OR rtPA or plasminogen OR plasmin OR alteplas\$ OR actilyse).ti,ab.
16. 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15
17. 9 AND 16
18. (sonothromboly\$ OR sonothromboly\$ OR sonothrombotripsy OR thrombotripsy).ti,ab.
19. 17 OR 18
20. 4 AND 19
21. (letter OR "case report*" OR "historical article*" OR (comment OR editorial OR news)).pt.
22. 20 NOT 21
23. "in vitro".pt. OR (animals/ NOT (animals/ AND humans/))
24. 22 NOT 23
25. limit 24 to (yr="2004 -Current" AND (english OR french OR italian OR portuguese or spanish))

Búsqueda EMBASE

- 1 'cerebrovascular disease'/exp/mj
- 2 'basal ganglion hemorrhage'/exp
- 3 'brain ischemia'/exp
- 4 'brain infarction'/exp
- 5 'brain stem infarction'/exp
- 6 'cerebral artery disease'/exp
- 7 'hypoxic ischemic encephalopathy'/exp
- 8 'brain atherosclerosis'/exp
- 10 'cerebrovascular accident'/exp/mj
- 11 'carotid artery thrombosis'/exp
- 12 'brain embolism'/exp
- 15 (isch?emi* NEAR/6 (stroke* OR apoplex* OR 'cerebral vasc*' OR cerebrovasc* OR cva OR attack*)):ab,ti

- 16 ((brain OR cerebr* OR cerebell* OR vertebrobasil* OR hemispher* OR intracran* OR intracerebral OR infratentorial ORsupratentorial OR 'middle cerebr*' OR mca* OR 'anterior circulation') NEAR/5 (isch?emi* OR infarct* OR thrombo* OR emboli* ORocclus* OR hypoxi*)):ab,ti
- 17 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16
- 18 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound therapy'/exp OR 'echography'/exp OR 'doppler flowmetry'/exp OR 'doppler echography'/exp OR 'color ultrasound flowmetry'/exp OR 'echoencephalography'/exp
- 19 ultrasound*:ab,ti OR ultrasonogra*:ab,ti OR ultrasonic*:ab,ti OR sonograph*:ab,ti
- 20 ((transcranial OR duplex OR color OR colour) NEAR/5 doppler):ab,ti
- 21 tcd:ab,ti OR tcdd:ab,ti OR 'transcranial colorcoded duplex':ab,ti
- 22 #18 OR #19 OR #20 OR #21
- 23 'fibrinolytic therapy'/exp
- 24 'fibrinolytic agent'/exp OR 'plasmin'/exp OR 'plasminogen'/exp OR 'tissue plasminogen activator'/exp OR 'plasminogen activator'/exp
- 26 'fibrinolysis'/exp
- 28 thromboly*:ab,ti OR fibrinoly*:ab,ti OR recanaliz*:ab,ti OR recanaliz*:ab,ti OR sonolys*:ab,ti
- 29 ((clot* OR thrombus) NEAR/5 (lyse OR lysis OR dissolve* OR dissolution)):ab,ti
- 30 tpa:ab,ti OR rtpa:ab,ti OR plasminogen:ab,ti OR plasmin:ab,ti OR alteplas*:ab,ti OR actilyse:ab,ti
- 31 #23 OR #24 OR #26 OR #28 OR #29 OR #30
- 32 #22 AND #31
- 33 sonothromboly*:ab,ti OR sonothrombotripsy:ab,ti OR thrombotripsy:ab,ti
- 34 #32 OR #33
- 35 #17 AND #34
- 36 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it
- 37 #35 NOT #36
- 41 #37 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2004-2016]/py

Anexo 3. Clasificación GRADE de la calidad de la evidencia

Nivel de calidad	Descripción
Alta	Confianza elevada en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentre muy cercano al efecto real
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real
Muy baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real

Anexo 4. Herramienta y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> - <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia (tabla de números aleatorios, generador de número aleatorios, barajar cartas o sobres, entre otros) - <i>Alto riesgo de sesgo:</i> los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia (mediante la fecha de nacimiento par o impar, alguna regla según la fecha/día de ingreso) - <i>Riesgo poco claro:</i> no hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> - <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación (asignación central-asignación al azar por teléfono, sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial) - <i>Alto riesgo de sesgo:</i> los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones (asignación al azar abierta-lista de número aleatorios, sobres sin protección adecuada, fecha de nacimiento, u otras) - <i>Riesgo poco claro:</i> no hay información suficiente. El método de ocultación no se describe o se hace con poco detalle	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> - <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> ningún cegamiento pero los revisores consideran que no es probable que el resultado éste influido o se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal - <i>Alto riesgo de sesgo:</i> ningún cegamiento o incompleto, o se intentó el cegamiento de participantes y personal pero es probable que se haya roto - <i>Riesgo poco claro:</i> no hay información suficiente o el estudio no abordó este resultado	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> - <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> no hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada o se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados - <i>Alto riesgo de sesgo:</i> no hay cegamiento de la valoración de resultados o se ha realizado la valoración del cegamiento y es probable que se haya roto - <i>Riesgo poco claro:</i> no hay suficiente información o el estudio no abordó este resultado	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> - <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> no hay datos de resultado incompletos, poco probable que los motivos de los datos incompletos se relacionen con el resultado verdadero, se imputaron mediante métodos apropiados, los datos incompletos están equilibrados entre grupos de intervención, con motivos similares, u otros subgrupos - <i>Alto riesgo de sesgo:</i> es probable que las razones que causan los datos incompletos estén relacionados con el verdadero resultado, desequilibrio en los números y motivos de los datos incompletos entre los grupos de intervención, análisis por tratamiento realizado con una significativa divergencia en el grupo de la intervención recibida con respecto a la asignada, aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple, entre otras razones - <i>Riesgo poco claro:</i> no hay información suficiente sobre las pérdidas/ exclusiones (por ej.: no se señala el número de participantes asignados al azar, no se proporcionan los motivos de los datos incompletos)	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> - <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> el protocolo está disponible y todos los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados o el protocolo no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados - <i>Alto riesgo de sesgo:</i> no se describieron todos los resultados primarios preespecificados, uno o más resultados primarios que se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos no se preespecificaron, uno o más resultados fueron preespecificados pero se describieron de forma incompleta - <i>Riesgo poco claro:</i> no hay información suficiente	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración
Otros sesgos	<i>Se seleccionará una opción según el siguiente criterio:</i> - <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> el estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo - <i>Alto riesgo de sesgo:</i> hay al menos un riesgo importante de sesgo, por ej.: existe una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño, desequilibrio inicial extremo, presencia de fraude u otro problema - <i>Riesgo poco claro:</i> puede existir riesgo de sesgo pero se carece de suficiente información o justificación de que un problema identificado introducirá sesgo	Se incluirá de manera explícita la información localizada en el estudio a evaluar que apoye la valoración

Fuente: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.

Anexo 5. Lagunas de conocimiento y líneas de investigación

A continuación se muestran las tablas elaboradas para identificar las lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe. Se incluyen tanto las áreas de incertidumbre no abordadas en este informe, como las cuestiones que han sido formuladas y no ha sido posible resolver con las referencias bibliográficas localizadas (líneas de investigación futura propuestas).

Indicación evaluada, lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe y otras indicaciones susceptibles de ser evaluadas y no incluidas	
1. Indicación de la tecnología evaluada en este informe	
Población	Pacientes adultos de 18 años o más, con diagnóstico de ictus isquémico
Intervención	Sonotrombólisis, definida como ultrasonografía doppler transcraneal más fibrinólisis intravenosa con rt-PA
Comparador	Tratamiento fibrinolítico con rt-PA
Resultados	Mortalidad durante los 3 meses posteriores al tratamiento, independencia funcional a los 3 meses (mRS ≤ 2) Presencia de hemorragia cerebral sintomática durante los 3 meses posteriores al tratamiento
2. Lagunas detectadas	
2.1. La población evaluada en los estudios localizados es insuficiente para poder demostrar el tamaño del efecto	
2.2. Con respecto a la intervención, la intensidad de energía utilizada por el dispositivo y la duración de la exposición no ha sido validada para un uso terapéutico de la DTC	
2.3. En todos los desenlaces evaluados en este informe se ha detectado imprecisión	
2.4. No se han localizado estudios sobre efectividad. Tampoco se han localizado estudios que aborden específicamente la seguridad de la tecnología	
3. Indicaciones de la tecnología NO evaluadas en este informe	
Población: no se han localizado estudios que incluyeran pacientes de cualquier edad o que abordaran el análisis por subgrupos, esto podría identificar los pacientes que mejor se beneficiarían del tratamiento. Tampoco se han evaluado pacientes con periodo de ventana superior a 4,5 horas desde el inicio de los síntomas	
Intervención: no se han incluido estudios que combinaran el tratamiento del ictus mediante sonotrombólisis con potenciadores (microburbujas)	
Comparadores: no se han evaluado estudios que utilizaran otros fibrinolíticos diferentes a rt-PA	
Resultados: no se han localizado estudios enfocados únicamente a variables de resultado relevantes para los pacientes, evitando así las variables subrogadas o secundarias. No se han localizado resultados de algunas de las variables relacionadas con el paciente, como la mortalidad específica relacionada con el ictus y la hemorragia cerebral asintomática	
Adaptado de Puñal-Rioboo <i>et al.</i> 2016 ³⁷ .	

Las líneas de investigación futura propuestas por los autores del informe se muestran a continuación.

Líneas de investigación propuestas para evaluar la sonotrombólisis en ictus según área de desarrollo
Seguridad: son necesarios estudios que evalúen o describan la seguridad de la sonotrombólisis, sobre todo sobre la hemorragia cerebral sintomática, asintomática y la mortalidad específica relacionada. Además, se requieren estudios sobre seguridad, que evalúen la posible relación entre la intensidad de energía del dispositivo y la duración del tratamiento, con los eventos adversos señalados
Eficacia: se requieren estudios que evalúen la eficacia de la sonotrombólisis con un tamaño óptimo de muestra y previamente calculado. Se requieren estudios que evalúen el impacto que produce en las ondas de ultrasonidos la mecánica de los fluidos y la capacidad de penetración del haz de ultrasonidos a través de la ventana acústica, con el objetivo de homogeneizar estudios y resultados en el tratamiento del ictus, así como identificar los parámetros más adecuados para su utilización (sondas, ventana ósea acústica, limitaciones...)
Efectividad: son necesarios estudios comparativos (eficacia y efectividad comparada) que muestren resultados sobre la aplicación de la sonotrombólisis en condiciones reales
Diseño de estudios: son necesarios diferentes tipos de estudios que den respuesta a las áreas identificadas anteriormente. Entre ellos se propone la realización de ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos controlados no aleatorizados (ENA), ensayos clínicos pragmáticos y estudios observacionales (estudios de cohortes prospectivos). Asimismo, sería conveniente identificar parámetros que permitan realizar los proyectos con mayor homogeneidad (sondas, ventana ósea acústica...)
Adaptado de Puñal-Rioboo <i>et al.</i> 2016 ³⁷ .

Anexo 6. Votaciones de las variables. Puntuaciones de la primera y segunda ronda

Tras analizar los resultados de todos los participantes se observó que en una variable existió desacuerdo y en una variable clave, no existió unanimidad (85 % votó la variable como clave).

Resultados de la primera ronda		Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4	Evaluador 5	Evaluador 6	Evaluador 7	Mediana
Variables									
Mortalidad durante los 3 meses		5	9	9	9	9	8	9	9
Hemorragia cerebral sintomática durante los 3 meses		9	8	9	9	9	8	8	9
Independencia funcional a los 3 meses (mRS ≤ 2)		9	9	9	9	9	8	8	9
Recuperación completa a los 3 meses (mRS ≤ 1)		6	7	7	8	6	6	6	6
Recuperación importante a las 24 horas de inicio de ictus (NIHSS < 4)		9	7	6	5	5	5	5	5
Tasa de recanalización completa a las 24 horas de inicio del ictus		6	3	7	6	6	5	4	6
Recuperación importante al finalizar el tratamiento con rPA (NIHSS < 4)		3	3	4	3	4	3	4	3
Tasa de recanalización completa al finalizar el tratamiento con rPA		3	8	8	8	3	2	3	3

Tras analizar los resultados de todos los participantes se observó que en una variable existió desacuerdo y en las variables clave existió acuerdo por unanimidad.

Resultados de la segunda ronda									
Variables	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4	Evaluador 5	Evaluador 6	Evaluador 7	Mediana	
Mortalidad durante los 3 meses	7	9	9	9	9	8	9	9	
Hemorragia cerebral sintomática durante los 3 meses	9	8	9	9	9	8	8	9	
Independencia funcional a los 3 meses (mRS ≤ 2)	9	9	9	9	9	8	8	9	
Recuperación completa a los 3 meses (mRS ≤ 1)	6	7	7	8	6	7	6	7	
Recuperación importante a las 24 horas de inicio de ictus (NIHSS < 4)	7	7	5	5	5	6	5	5	
Tasa de recanalización completa a las 24 horas de inicio del ictus	6	5	4	6	6	4	4	5	
Recuperación importante al finalizar el tratamiento con rPA (NIHSS < 4)	3	3	4	3	4	5	4	4	
Tasa de recanalización completa al finalizar el tratamiento con rPA	3	8	8	8	3	5	3	5	

Anexo 7. Estudios excluidos tras la lectura a texto completo y motivo de exclusión

Autor y año	Motivo de exclusión
Segura 2008 ⁵¹	Diseño de estudio
Lapchak 2013 ³¹	Diseño de estudio
Larrue 2006 ⁵²	Diseño de estudio
Barreto 2013 ⁵³	No comparador
Sanák 2010 ⁵⁴	Periodo de ventana $\geq 4,5$ horas
Ross 2005 ⁵⁵	Intervención
Yeo 2015 ¹⁶	Diseño de estudio
Eggers 2012 ⁵⁶	Diseño de estudio
Skoloudík 2010 ⁵⁷	Periodo de ventana $\geq 4,5$ horas
Saqqur 2014 ⁵⁸	Diseño de estudio
Ricci 2012 ⁴⁹	Diseño de estudio
Kramer 2011 ⁵⁹	Diseño de estudio
Bor-Seng-Shu 2012 ⁶⁰	Intervención
Sharma 2005 ⁶¹	Intervención
Barlinn 2014 ⁶²	Población contenida en otro estudio (Alexandrov 2004)
Alexandrov 2004b ⁷	No comparador
Tsivgoulis 2010 ⁶³	Intervención
Tsivgoulis 2014 ⁶⁴	Diseño de estudio

Anexo 8. Gráfico y resumen de riesgo de sesgo

	Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Alexandrov 2004	?	+	+	+	+	+	?
Eggers 2008	+	+	+	?	+	?	?

