

Evaluación de técnicas de neuroimagen (RM/TC) en el ictus agudo

Assessment of neuroimaging
techniques (MR/CT) in acute
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 PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Evaluación de técnicas de neuroimagen (RM/ TC) en el ictus agudo

Assessment of neuroimaging
techniques (MR/ CT) in acute
stroke

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Sabalette-Moya, Trinidad

Evaluación de técnicas de neuroimagen (RM/TC) en el ictus agudo. Trinidad Sabalette Moya, Ana María Carlos Gil, Carmen Navarro Palenzuela, Rebeca Isabel Gómez, Rafael Rodríguez Romero, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

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

ISBN: 978-84-15600-62-6

1. Accidente cerebrovascular / diagnóstico 2. Neuroimagen / métodos 3. Detección del área de penumbra I. Carlos Gil, Ana María II. Navarro Palenzuela, Carmen III. Isabel Gómez, Rebeca IV. Rodríguez Romero, Rafael V. Benot López, Soledad VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VII. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VIII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Trinidad Sabalette-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela, Rebeca Isabel-Gómez, Rafael Rodríguez-Romero y Soledad Benot-López.

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

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud
JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla

España – Spain

Teléfono: 955 006 309. Fax: 955 006 327

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

ISBN: 978-84-15600-62-6

NIPO: 680-15-196-0

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

Evaluación de técnicas de neuroimagen (RM/ TC) en el ictus agudo

Assessment of neuroimaging
techniques (MR/ CT) in acute
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



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA 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 y contribuciones

- Planificación y diseño de la investigación: Trinidad Sabaletе-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela, Rafael Rodríguez-Romero y Soledad Benot-López.
- Búsqueda bibliográfica y documentación: Rebeca Isabel-Gómez.
- Obtención de los datos: Trinidad Sabaletе-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela.
- Análisis y presentación de resultados: Trinidad Sabaletе-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela.
- Elaboración del manuscrito: Trinidad Sabaletе-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela, Soledad Benot-López.
- Revisión del informe: Trinidad Sabaletе-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela, Rebeca Isabel-Gómez, Rafael Rodríguez-Romero y Soledad Benot-López.

Agradecimientos

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

Dr. Luis Cueto Álvarez. Facultativo especialista en Radiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Dr. Francisco Moniche Álvarez. Facultativo especialista en Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Dra. María Dolores Jiménez Hernández. Facultativo especialista en Neurología. Directora del Plan de Ictus. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

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

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

Índice

| | |
|--|----|
| Índice de tablas y figuras | 15 |
| Acrónimos, siglas y símbolos..... | 17 |
| Glosario | 19 |
| Resumen ejecutivo..... | 21 |
| Executive summary | 25 |
| Introducción | 27 |
| Justificación | 39 |
| Objetivo | 41 |
| Material y métodos..... | 43 |
| Resultados | 49 |
| Discusión..... | 63 |
| Conclusiones..... | 71 |
| Recomendaciones..... | 73 |
| Referencias bibliográficas | 75 |
| Anexos..... | 83 |
| Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica..... | 83 |
| Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas | 90 |
| Anexo 3. Escala del nivel de evidencia | 91 |
| Anexo 4. Evaluación de la calidad de estudios económicos | 92 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|--|-------|
| Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la RM DWI-PWI | 36 |
| Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de la TCp | 38 |
| Tabla 3. Características de los estudios incluidos. | 52-53 |
| Tabla 4. Características del método <i>mismatch</i> con TC y RM. | 54 |
| Tabla 5. Campbell 2012. Resultados RM DWI-PWI (<i>mismatch</i>) y TCp (<i>mismatch</i>). | 56 |
| Tabla 6. Schaefer 2008. Comparación de los resultados de RM DWI-PWI (<i>mismatch</i>) y TCp (<i>mismatch</i>). | 58 |
| Tabla 7. Wintermark 2007. Resultados RM DWI-PWI (<i>mismatch</i>) y TCp (<i>mismatch</i>). | 59 |
| Tabla 8. Resultados de concordancia | 60-61 |
| Tabla 9. Resultados de exactitud de la TCp. Patrón de referencia RM DWI-PWI..... | 61 |
| | |
| Figura 1. Clasificación clínica de los ictus según su naturaleza (Díez-Tejedor, 2006) | 28 |
| Figura 2. Diagrama de estudios seleccionados sobre validez diagnóstica y seguridad | 50 |
| Figura 3. Diagrama de flujo de estudios económicos | 51 |

Acrónimos, siglas y símbolos

ACR: *American College of Radiology* (Colegio Americano de Radiología).

ADC: *Apparent diffusion coefficient* (coeficiente de difusión aparente).

AHA: *American Heart Association*.

ASA: *American Stroke Association*.

ASL: *Arterial spin labeled* (marcado arterial del espin).

ASN: *American Society of Neuroradiology* (Sociedad Americana de Neurorradiología).

AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

AVD: Años vividos con discapacidad.

AVAD: Años de vida perdidos ajustados por discapacidad.

AVG: Años de vida ganados.

DE: desviación estándar.

DWI: *Diffusion-weighted image* (imagen potenciada en difusión).

E: Especificidad.

FDA: *Food and Drug Administration*.

FEO: Fracción de extracción de oxígeno.

FLAIR: *Fluid attenuated inversion recovery* (recuperación de la inversión atenuada por líquido).

FSC: Flujo sanguíneo cerebral.

Gy: Gray

KVP: Pico de kilovoltaje.

LR: *likelihood ratio*.

mAs: Miliamperios por segundo.

NCCT: *Noncontrast computed tomography* (tomografía computarizada sin contraste).

ORD: *Odds ratio* diagnóstica.

O¹⁵: Oxígeno-15.

PET: *Positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones).

PWI: *Perfusion-weighted image* (imagen de perfusión).

RCEI: Ratio de coste-efectividad incremental.

RCUI: Ratio de coste-utilidad incremental.

RM: Resonancia magnética.

SEN: Sociedad Española de Neurología.

SNIS: *Society of NeuroInterventional Surgery* (Sociedad de Cirugía Neuro-intervencionista).

S: Sensibilidad.

TCp: tomografía computarizada de perfusión.

tPA: *Tissue plasminogen activator* (activador tisular del plasminógeno).

TTM: Tiempo de tránsito medio.

TTP: *Time-to-peak* (tiempo hasta el pico).

Tmax: Tiempo máximo.

VSC: Volumen sanguíneo cerebral.

Glosario

Artefacto: característica falsa en una imagen emitida durante el proceso de formación de la imagen.

Coronas: detectores de radiación, distribuidos en forma circular alrededor del hueco del gantry en donde se coloca al paciente. Transforman la radiación X en señales digitales legibles por el ordenador.

Flujo sanguíneo cerebral (*cerebral blood flow*): parámetro determinado en la altura de la curva de deconvolución. Representa el aporte sanguíneo al tejido cerebral en un momento determinado.

Función de entrada arterial: curva de concentración por tiempo de un determinado volumen en la arteria. La función de entrada arterial, teóricamente puede ser utilizada para tener en cuenta los factores extracerebrales que influyen en el aspecto del bolo y que por tanto proporcionan estimaciones cuantitativas del volumen sanguíneo cerebral, tiempo del tránsito medio y flujo sanguíneo cerebral.

Gantry: contiene un tubo de rayos X, los anillos de detectores, un generador de alta tensión y los soportes mecánicos. La camilla del paciente se introduce por el hueco del gantry. Estos subsistemas se controlan mediante órdenes electrónicas transmitidas desde la consola del operador y transmiten a su vez datos al ordenador con vistas a la producción y análisis de las imágenes obtenidas.

Imagen Eco-Planar: secuencia de imagen de resonancia magnética capaz de producir imágenes a velocidades de video.

Imagen FLAIR: imagen de resonancia magnética (RM) obtenida mediante la variante de la secuencia inversión-recuperación en la que se producen imágenes con una alta potenciación en T2 y se atenúa la señal del líquido.

Imagen potenciada en difusión (*diffusion-weighted image*): imagen obtenida mediante la secuencia especial de RM que utiliza la tecnología ecoplanar y que es capaz de detectar y cuantificar el movimiento fisiológico de las moléculas de agua en los tejidos. Se utiliza para el estudio funcional de determinados tipos de lesiones cerebrales mediante RM y permite evaluar la lesión isquémica establecida en el ictus en fase aguda.

Imagen potenciada en perfusión (*perfusion-weighted image*): imagen de RM obtenida mediante la técnica ecoplanar, que es capaz de detectar y cuantificar la vascularización de pequeño tamaño (microvascularización) de los tejidos y que requiere la administración de un medio de contraste de forma simultánea a su obtención.

Método de deconvolución por bloqueo circular: modo numérico de obtener las estimaciones del tiempo de tránsito medio (TTM), y del flujo sanguíneo cerebral que no están sesgadas por el retraso de la llegada del bolo.

Mismatch: diferencia en los parámetros hemodinámicos y metabólicos entre el tejido necrótico y el tejido isquémico recuperable o tejido penumbra. Es un desajuste entre el flujo sanguíneo cerebral reducido y la presencia de una tasa metabólica cerebral de consumo de O₂ entre el 30–40 % por encima del teórico 100 % máximo, determinado mediante técnicas de imagen de difusión y perfusión.

Ruido de imagen: diversas perturbaciones eléctricas que alteran la imagen de RM al interferir en la obtención de la señal proveniente de los tejidos. Siempre existe determinado nivel de ruido, o un ruido de fondo en la imagen. Este ruido resulta a veces imperceptible si la señal es intensa, pero cuando esta es débil, puede ser difícil diferenciarla del ruido de fondo.

T2*: es el tiempo de relajación espín-espín que depende de las interacciones moleculares y las heterogeneidades del campo magnético.

Tesla: medida de la intensidad del campo magnético que sustituyó a la anterior unidad Gauss (10.000 G=1 T).

Tiempo de tránsito medio (*mean transit time*): es el tiempo medio que tarda en pasar el medio de contraste por el sistema vascular capilar. Es el tiempo medio requerido para que el flujo sanguíneo entre en la arteria y se mantenga en el interior de la arteria cerebral.

Tiempo hasta el pico (*time to peak*): describe el tiempo que tarda el flujo sanguíneo cerebral en alcanzar el valor más alto en la localización del tejido diana.

Tmax: tiempo hasta el pico de una función residual, indicando un retraso del bolo entre el lugar de la selección de la función de entrada arterial y el tejido. En teoría, Tmax indica el tiempo de llegada del bolo sin el factor de confusión que supone la administración del bolo. Es el tiempo que tarda en alcanzar el valor máximo la función del tejido residual. Es el parámetro más aceptado para medir la penumbra.

Volumen sanguíneo cerebral (*cerebral blood volumen*): cantidad de sangre total dentro del área diana.

Vóxel: unidad mínima procesable de una matriz tridimensional.

Resumen ejecutivo

Título: Evaluación de técnicas de neuroimagen (RM/ TC) en el ictus agudo.

Autores: Trinidad Sabalet-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela, Rebeca Isabel-Gómez, Rafael Rodríguez-Romero, Soledad Benot-López.

INTRODUCCIÓN /JUSTIFICACIÓN

Actualmente están apareciendo nuevas técnicas de neuroimagen, basadas en el método *mismatch*, con la finalidad de mejorar el diagnóstico del ictus isquémico agudo tanto en RM como en TC. Este método se utiliza para medir la presencia de tejido que ha sufrido isquemia pero que puede recuperarse con un tratamiento adecuado y diferenciarlo del tejido no recuperable con tratamiento. Está basado en la diferencia detectada en los parámetros hemodinámicos y metabólicos entre el tejido necrótico (no recuperable con tratamiento) y el tejido isquémico (recuperable con tratamiento) o tejido penumbra, determinados mediante técnicas de imagen de difusión y perfusión.

La incorporación del método “*mismatch*” entre la imagen potenciada en difusión y la imagen potenciada en perfusión (*mismatch* RM DWI-PWI) en el diagnóstico de ictus isquémico agudo se está utilizando como paso previo a la administración de terapias específicas para el tratamiento del ictus isquémico, aunque sin disponer de evidencia sobre una mayor exactitud y reproducibilidad de este método frente al diagnóstico con TCp.

OBJETIVO

Evaluar validez diagnóstica (en términos de concordancia y exactitud), así como seguridad y eficiencia del método *mismatch* RM DWI-PWI frente a la TCp para la detección del área de penumbra en pacientes adultos con ictus isquémico agudo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y para ello se llevaron a cabo búsquedas bibliográficas hasta mayo de 2015, en las bases de datos referenciales MEDLINE, EMBASE, SCI y PREMEDLINE. También se realizó una búsqueda manual para localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica en las bases de datos de Cochrane, CRD, INAHTA, NICE, CADTH, páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales y POP Database (EUnetHTA). Asimismo, se realizó una búsqueda específica para localizar estudios que aportasen información económica.

La selección, lectura crítica, evaluación de la calidad metodológica y extracción de datos de los estudios incluidos se realizó por dos investigadores de manera independiente, resolviéndose las discrepancias por discusión y consenso.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizó el instrumento QUADAS. Además, se utilizó la escala para niveles de evidencia de estudios de exactitud diagnóstica elaborada por NICE 2006.

RESULTADOS

Se seleccionaron 3 artículos que aportaron resultados sobre validez diagnóstica. No se localizaron estudios que proporcionaran información sobre seguridad o eficiencia.

En los tres estudios localizados se utilizó como patrón de referencia el método *mismatch* RM DWI-PWI.

Los resultados de los estudios que evaluaron el grado de concordancia entre RM DWI-PWI y TCp (mediante el método *mismatch*) para el diagnóstico del ictus isquémico agudo, mostraron un índice *k* con valores entre 0,31 y 0,80; esto representa un grado de acuerdo entre medio e importante.

Los resultados del método *mismatch* con TCp presentaron una discordancia de LR positivo y negativo en los tres estudios, con valores de LR+ entre 1,25 y 10,87 y valores de LR- entre 0 y 0,14, con una sensibilidad del 87–100 % y especificidad del 20–92 %. La ORD presentó unos valores comprendidos entre 0,25 y 83,62.

CONCLUSIONES

- La evidencia disponible sobre la comparación de la exactitud y la concordancia de la técnica *mismatch* RM DWI-PWI frente a TCp es escasa y heterogénea, procedente de un estudio de calidad media y dos estudios de calidad baja, por este motivo, los resultados deben ser tomados con cautela.
- La evidencia científica localizada no permite identificar si el diagnóstico de *mismatch* con RM DWI-PWI al compararla con TCp es más exacto y seguro para la detección del área de penumbra y la definición de su extensión, en pacientes con ictus isquémico agudo.
- Los resultados obtenidos sobre concordancia diagnóstica entre RM DWI-PWI y TCp (mediante método *mismatch*) fueron dispares, por lo que no se dispone de evidencia científica sobre si ambas técnicas concuerdan en el diagnóstico o si podrían ser pruebas intercambiables o comparables en los algoritmos diagnósticos de pacientes con ictus isquémico agudo candidatos a fibrinólisis.

- No se localizó evidencia sobre la eficiencia de ambas técnicas de forma comparada ni información de costes y/o impacto presupuestario. La falta de eficacia demostrada de la técnica *mismatch* con RM DWI-PWI frente a la TCp hace inadecuado realizar un análisis de eficiencia de esta tecnología.

Executive summary

Title: Assessment of neuroimaging techniques (MR/ CT) in acute stroke.

Authors: Trinidad Sabalet-Moya, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela, Rebeca Isabel-Gómez, Rafael Rodríguez-Romero, Soledad Benot-López.

INTRODUCTION/JUSTIFICATION

Some neuroimaging techniques for ischemic stroke diagnostic are based in mismatch model between diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging (mismatch MR PWI-DWI) and mismatch computed tomography perfusion (CTp). This method is used in the measurement of tissue which is potentially salvageable after suitable treatment and to differentiate unrecoverable tissue. Mismatch method is based in difference between haemodynamic and metabolic parameters of necrotic and penumbral tissue, produced for diffusion and perfusion image.

The diagnostic of acute stroke with mismatch model between diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging (mismatch MR PWI-DWI) is being used before specific therapies in ischemic stroke, although there is no evidence about higher accuracy and agreement of this model *versus* computed tomography perfusion (CTp) diagnostic.

OBJECTIVE

To assess diagnostic validity (accuracy and agreement), safety and efficiency to magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch *versus* computed tomography perfusion in detection of penumbra in ischemic stroke.

METHODS

A systematic review was carried out. A structured search was performed up to May 2015 in the electronic databases MEDLINE, EMBASE, SCI and PREMEDLINE. In addition, a hand search was conducted in the Cochrane collaboration, CRD, INAHTA, NICE, CADTH and POP Database (EUnetHTA) for localization of report of HTA, systematic review and clinical practice guidelines, web sites of Agencies and Units of Health Technology Assessment. Also, specific search for economic articles was performed.

Two reviewers independently performed the selection of included studies, data extraction and quality assessment using the QUADAS tool. The reviewers resolved disagreements by discussion and consensus.

Furthermore, the scale for level of evidence from studies of diagnostic accuracy developed by NICE 2006 was used.

RESULTS

Three studies were included in the review of diagnostic validity. Safety and economic studies were not included.

In the three studies, the gold standard MR DWI–PWI mismatch was used.

Agreement outcomes between MR DWI–PWI mismatch and CT perfusion had Kappa values of 0.31 to 0.80.

The likelihood ratio reported values disagreeing. These showed values LR positive of 1.25 to 10.87 and LR negative of 0 to 0.14. Sensibility was 87–100 % and specificity 20–92 %. Diagnostic Odds ratio reported values of 0.25 to 83.62.

CONCLUSIONS

- The quality of evidence was poor and heterogeneous about agreement and accuracy of MR DWI/PWI mismatch *versus* CT perfusion. One study was considered moderate methodological quality and 2 studies were considered low quality. These results suggest cautions.
- There is limited evidence of accuracy and safety of MR DWI–PWI mismatch *versus* CT perfusion for penumbra detection in ischemic stroke.
- There was disagreement between MR DWI–PWI mismatch and CT perfusion. Therefore, there is no evidence to exchange both techniques or to compare in diagnostic algorithms for acute ischemic stroke and patients who are candidates to fibrinolysis.
- For both neuroimaging techniques, comparative evidence from efficiency was not localized. Information to cost and budget impact was not localized. Efficiency analysis is inadequate because absence of effective evidence MR DWI/PWI mismatch *versus* CT perfusion.

Introducción

El ictus representa una de las causas principales de mortalidad y discapacidad tanto a nivel mundial como en nuestro entorno cercano.

En España, las causas más frecuentes de mortalidad y años vividos con discapacidad (AVD) son las enfermedades cardiovasculares y circulatorias, neoplasias y trastornos neurológicos y mentales. En hombres, el cáncer es la primera causa de mortalidad, seguido de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en mujeres, ocurre al contrario, y las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de mortalidad. El incremento de la mortalidad en las enfermedades cardiovasculares en mujeres es debido principalmente a problemas cerebrovasculares¹.

El ictus es definido por la Organización Mundial de la Salud como el desarrollo rápido de signos clínicos de alteraciones focales o globales de la función cerebral que se presentan durante más de 24 horas o provocan la muerte, sin una causa aparente que no sea de origen vascular. Desde 1970, en que se publicó esta definición, hasta la actualidad, no se ha producido una actualización concluyente para su utilización en la práctica clínica, la investigación clínica o la evaluación de la salud pública, a pesar del importante impacto de la enfermedad a nivel mundial².

La Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud³ denomina ictus al trastorno brusco del flujo sanguíneo cerebral que altera de forma transitoria o permanente la función de una determinada región del encéfalo y que puede tener un origen isquémico o hemorrágico.

En este informe, dada la ausencia de consenso, adoptamos la clasificación aportada en la *Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus* en el año 2008, elaborada dentro del marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. En este documento se describe la enfermedad cerebrovascular o ictus como una patología causada por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias áreas del encéfalo⁴.

La clasificación del ictus proporcionada por esta guía describe dos grandes grupos de ictus, isquémico y hemorrágico. Dentro del ictus isquémico, la enfermedad puede ser global o focal.

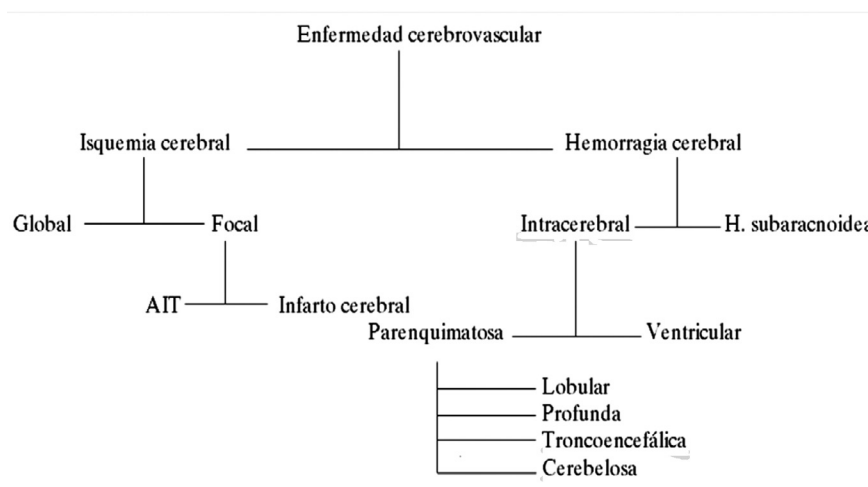
La guía también hace una distinción entre el ictus isquémico establecido y el accidente isquémico transitorio (AIT) en función de la duración del proceso y las secuelas producidas tras la resolución del cuadro.

El diagnóstico del ictus isquémico establecido o infarto cerebral será el objetivo de este informe, al ser la causa más frecuente de ictus, lo

que representa alrededor del 80 % de todos los episodios de enfermedad cerebrovascular³. La forma de abordar los diferentes tipos de ictus difiere ampliamente, por lo que el diagnóstico rápido y exacto de la isquemia, del infarto completo y la detección de hemorragia es de gran importancia para la optimización del tratamiento.

A continuación se muestra en la Figura 1 un esquema de la clasificación propuesta por la *Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus*⁴, adaptada de Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Figura 1. Clasificación clínica de los ictus según su naturaleza⁴



La incidencia global de ictus es de 257,96/100.000 habitantes/año (IC 95 % 234,40–284,11) con una tasa de mortalidad de 74,5 (DE 0,28) y constituye la segunda causa más frecuente de muerte a nivel mundial⁵.

En el año 2010, los números absolutos de personas con primer ictus (16,9 millones), supervivientes de ictus (33 millones), muertes relacionadas con ictus (5,9 millones) y pérdida de años de vida ajustados por discapacidad, AVAD⁵ (102 millones) en el mundo, fueron muy elevados, incrementándose significativamente desde 1990 (aumento del 68 %, 84 %, 26 % y 12 % respectivamente). Este incremento puede ser explicado por el crecimiento y envejecimiento de la población⁶.

En Europa se producen 1,1 millones de muertes cada año por ictus, motivando el 15 % de las muertes en mujeres y el 10 % en hombres. Además, es responsable del 7 % de los AVAD.

En España, en el año 2013, la tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular fue de 59,77/100.000 habitantes (50,55/100.000 en hombres y 68,71/100.000 en mujeres) (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 14/07/2015).

Fisiopatología del ictus. Concepto de penumbra isquémica

El mecanismo fisiopatológico de la isquemia cerebral fue definido inicialmente por Baron en 1981 como *misery-perfusion*, basándose en patrones hemodinámicos, asociándolo al descenso del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y al aumento de la fracción de extracción de oxígeno (FEO), medidos mediante imágenes tomográficas y utilizando la técnica de inhalación continua de O¹⁵ junto a la tomografía por emisión de positrones (PET). Para Baron, el síndrome *misery-perfusion* se correspondía con una situación de isquemia reversible con una perfusión inadecuada con respecto a la demanda de oxígeno del tejido. Aunque esta situación recuerda el concepto de “penumbra isquémica” que había sido acuñado varios años antes por Astrup⁷, las áreas de penumbra no siempre están relacionadas con un síndrome *misery-perfusion*⁸.

Una vez que se ha producido la lesión aguda en el sistema nervioso central, se puede diferenciar dentro del tejido isquémico, dos áreas o regiones, un área de tejido necrótico no recuperable y un área de tejido isquémico salvable. Esta zona del tejido cerebral que puede recuperarse de la isquemia se conoce como penumbra isquémica o área de penumbra.

El concepto de penumbra isquémica fue definido inicialmente en animales como aquella situación en la que las neuronas permanecen estructuralmente intactas pero funcionalmente inactivas, describiéndose un doble umbral para las funciones neuronales, el umbral a partir del cual se produce una salida intracelular de potasio y el umbral de fallo eléctrico completo⁷. Estudios posteriores demostraron la existencia de tejido penumbra en el ictus agudo en humanos utilizando la PET, técnica de imagen que ha permanecido como patrón de referencia hasta la actualidad.

La penumbra isquémica debe ser diferenciada tanto del núcleo isquémico infartado (tejido lesionado de manera irreversible incluso restableciendo el flujo sanguíneo) como del tejido que presenta una oligohemia benigna, con disminución leve de la perfusión del tejido y que no predispone al riesgo de lesión⁹.

Diagnóstico en el ictus agudo

En la actualidad no se dispone de un algoritmo establecido como patrón de referencia único para el diagnóstico de ictus, pero en la práctica clínica,

se acepta que una evaluación basada en la combinación de características clínicas, imágenes, pruebas de laboratorio y seguimiento clínico proporciona el diagnóstico más completo¹⁰.

En las últimas décadas el avance producido en las técnicas de neuroimagen ha hecho posible que estén disponibles una amplia variedad de estas, permitiendo la evaluación de las lesiones vasculares y del estado del tejido cerebral en los pacientes con ictus agudo.

La Sociedad Americana de Neurorradiología (ASN), el Colegio Americano de Radiólogos (ACR) y la Sociedad de Cirugía Neurointervencionista (SNIS) elaboraron un documento de consenso en el año 2013 en el que expusieron un protocolo de imagen para los pacientes con síntomas de ictus agudo, basándose en el escenario clínico y las opciones terapéuticas disponibles. En este documento, se realizó una revisión de la evidencia disponible, indicando la calidad de las publicaciones y asignándoles un nivel de evidencia basado en los del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (disponible en: <http://www.cebm.net/>). Se expusieron una serie de recomendaciones para el uso de técnicas de imagen en los pacientes con ictus agudo que están de acuerdo con las indicaciones de uso apropiado propuestas por el Colegio Americano de Radiología¹⁰.

A continuación se describen las recomendaciones expuestas en el documento de consenso de ASN/ACR/SNIS¹¹.

- Pruebas de imagen para los pacientes con síntomas de ictus agudo: la primera etapa en la evaluación de estos pacientes consiste en la diferenciación entre ictus isquémico y hemorrágico. Se recomienda una TC sin contraste en los pacientes con ictus isquémico agudo, para determinar la elección de los candidatos a tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno intravenoso (tPA IV). El tratamiento con tPA IV puede ser indicado sin realizar otra técnica de imagen.
- Pruebas de imagen para la evaluación de hemorragia intracraneal: la TC sin contraste es aceptada en los protocolos y es considerada patrón de referencia para la detección de hemorragia intracraneal, aunque su sensibilidad y especificidad es desconocida. Se ha informado de la probable equivalencia de la exactitud de las técnicas de imagen de RM (imagen de RM con secuencias potenciadas en T2*) para la detección de hemorragia intracraneal (nivel de evidencia 1b).
- Pruebas de imagen para la detección de isquemia: la TC sin contraste también es utilizada en la evaluación de signos precoces de infarto, aunque se ha informado de su baja sensibilidad (39 %) y alta

especificidad (100 %) en la detección de cambios isquémicos (nivel de evidencia 1a). Sin embargo, se ha puesto en duda la importancia de los signos precoces de infarto detectados por la TC sin contraste. La imagen de RM potenciada en difusión muestra una mayor sensibilidad (99 %) pero menor especificidad (92 %) para la detección de cambios isquémicos en comparación con la TC sin contraste (nivel de evidencia 1a), aunque las dificultades logísticas relacionadas con la realización de RM en un entorno de emergencias, así como los beneficios demostrados de la TC en la selección de pacientes en ensayos controlados aleatorizados, limita el uso de la RM en dicho entorno. Por tanto, esta imagen puede reservarse para pacientes seleccionados con diagnóstico clínico incierto o para centros donde existe una amplia disponibilidad de la imagen de RM.

- Pruebas de imagen para los pacientes con ictus isquémico agudo que son candidatos a trombólisis intravenosa: existe una fuerte evidencia que apoya el uso de tPA IV como terapia de recanalización para mejorar los resultados clínicos en el periodo de ventana terapéutica de 0–3 horas (nivel de evidencia 1a) y de 3–4,5 horas (nivel de evidencia 1b). Además, se apoya el uso de imágenes cerebrales para excluir la hemorragia en pacientes con diagnóstico clínico de ictus y antes de iniciar la terapia trombolítica intravenosa (nivel de evidencia 1a). La realización de técnicas de imagen en candidatos potenciales a trombólisis intravenosa no debe retrasar la instauración del tratamiento, por tanto, debe tomarse la decisión después de la realización de la TC sin contraste. En pocas instituciones existe disponibilidad para la realización de estudios de imagen con RM.
- Pruebas de imagen para la detección de tejido viable: la imagen de RM de perfusión es empleada en algunas instituciones para evaluar el *mismatch* o desajuste difusión/perfusión, sin embargo la superficie del *mismatch* es muy variable, dependiendo de los parámetros de perfusión y de los umbrales seleccionados para representar la anomalía en imagen potenciada en perfusión (PWI) (nivel de evidencia 2b).
- La TC de perfusión (TCp) es otro método utilizado para evaluar el núcleo isquémico y la penumbra. No existe un consenso en el parámetro de perfusión óptimo que resulte más predictivo para la viabilidad del tejido y se necesita la estandarización de los métodos utilizados para definir el núcleo isquémico y la penumbra en esta técnica de imagen.

Técnicas de imagen para la detección de tejido viable. Concepto *mismatch*

Las técnicas de imagen utilizadas con más frecuencia para evaluar el *mismatch* son la RM y la TCp, ya que han sido utilizadas en la selección de pacientes en ensayos clínicos antes del tratamiento trombolítico sistémico y endovascular; en la actualidad, la investigación está dirigida principalmente a la utilización de la imagen de resonancia magnética como un biomarcador para la identificación de lesiones permanentes en el tejido cerebral y la identificación de la penumbra isquémica².

El concepto *mismatch* procede del síndrome *misery-perfusion* y se basa en la diferencia detectada en los parámetros hemodinámicos y metabólicos entre el tejido necrótico y el tejido isquémico recuperable o tejido penumbra y se ha definido como el desajuste entre el flujo sanguíneo cerebral reducido y la presencia de una tasa metabólica cerebral de consumo de O₂ entre el 30–40 % por encima del teórico 100 % máximo¹².

El patrón de referencia para su diagnóstico es la PET, aunque debido a que conlleva procedimientos invasivos y complejos, elevado coste y exposición a radioactividad, su aplicación clínica habitual se ve limitada. Por este motivo, la forma más aceptada para la determinación del área de penumbra es mediante la diferencia de volumen existente entre la zona de disminución de los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC), que representa el núcleo del infarto, determinados mediante técnicas de difusión por RM, y la zona de hipoperfusión, más extensa, valorada mediante la RM de perfusión^{12, 13}.

La introducción de la técnica de imagen de resonancia magnética potenciada en difusión y perfusión (RM DWI-PWI) constituyó una nueva perspectiva para la imagen del ictus, y permitió la transferencia del concepto *mismatch* desde la PET a la RM¹⁴.

Para identificar el volumen de tejido con flujo sanguíneo reducido se utilizan parámetros hemodinámicos tisulares medidos mediante RM de perfusión, que son comparados con el volumen de tejido infartado indicado por difusión (ADC reducido en DWI). En la RM DWI-PWI, se considera la existencia de *mismatch* cuando la lesión observada en la imagen potenciada en perfusión (PWI) que corresponde al volumen de tejido con flujo sanguíneo reducido, es mayor en un 20 % o más que la lesión en la imagen potenciada en difusión (DWI) que corresponde al volumen de tejido infartado¹⁰.

La validación de los umbrales de la imagen de perfusión tanto con RM como con TC está basada en un pequeño número de pacientes, existiendo una gran variabilidad en los métodos de análisis de perfusión y en la definición del estado del tejido cerebral, ya sea tejido no viable, tejido en riesgo o penumbra isquémica y tejido normal¹⁵.

Los parámetros hemodinámicos tisulares más comúnmente evaluados mediante RM de perfusión son:

- Volumen sanguíneo cerebral (VSC): delimita el área de necrosis ya instaurada.
- Flujo sanguíneo cerebral (FSC): se define como el volumen de sangre que recorre una determinada zona cerebral por unidad de tiempo, medido en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido por minuto¹⁶. Los valores de FSC entre los umbrales irreversibles y el umbral de normoperfusión describen el flujo en el área de penumbra, con una amplia variabilidad de los umbrales de FSC que definen la isquemia irreversible (rango entre 8 y 12 ml/100 gr por minuto)¹⁴.
- Tiempo de tránsito medio (TTM): representa el tiempo medio que emplea la sangre desde la entrada arterial hasta la salida venosa, medida en segundos¹⁶.
- Tiempo hasta el pico (*time to peak*-TTP): equivale al tiempo transcurrido durante el tránsito del contraste desde el inicio de la inyección hasta la pérdida de intensidad máxima¹⁷.
- Tiempo máximo (Tmax): es el tiempo en el que la función cerebral residual alcanza su valor máximo o cuando el contraste inyectado alcanza un vóxel determinado del cerebro¹⁸. Es el parámetro más extensamente aceptado para medir el área de penumbra, aunque existe variabilidad respecto al umbral considerado como punto de corte que limita este área¹⁹. Sobre la base de los datos del ensayo EPITHET se estableció que el Tmax es el más útil de los umbrales, sugiriéndose en algunos estudios un umbral de 6 segundos como un buen predictor del crecimiento de infarto en ausencia de recanalización temprana^{11,20,21}.

Los parámetros hemodinámicos son analizados mediante valoración visual, método utilizado en el estudio DIAS, DIAS II y DEDAS, o bien pueden emplearse valores umbrales cuantitativos^{22,23,24}.

En el proceso de incorporación de la RM DWI-PWI para el cálculo del *mismatch* entre difusión y perfusión en pacientes con ictus isquémico, se plantea la exactitud de la técnica para la detección del área de penumbra, para un uso óptimo y adecuarlo a los recursos disponibles en el entorno sanitario con el objetivo de proporcionar beneficios que mejoren el diagnóstico de los pacientes.

Por otra parte, la selección de pacientes en ensayos clínicos basada en el método *mismatch* con RM DWI-PWI ha tenido resultados clínicos contradictorios. La estandarización y perfeccionamiento de las medidas de

perfusión y la definición de penumbra se encuentran actualmente en fase de validación²⁵.

En relación con la imagen de TCp, señalar que utiliza un enfoque similar para delimitar el núcleo isquémico y el área de penumbra basado en umbrales de TTM, FSC y VSC^{10, 26, 27}.

El cálculo del *mismatch* mediante la TCp se determina mediante la inspección visual de los mapas hemodinámicos proporcionados por los parámetros TTM, FSC y VSC representados por colores.

De manera similar a la RM PWI, no se ha establecido un consenso en los parámetros óptimos de perfusión más predictores de tejido recuperable. Un estudio multicéntrico prospectivo informó que el umbral del volumen absoluto de sangre cerebral refleja el núcleo isquémico y el umbral del tiempo de tránsito medio relativo refleja con mayor exactitud el área de penumbra, sin embargo, en estudios más recientes se mostró que el FSC relativo es más predictivo del núcleo isquémico que el VSC absoluto¹¹.

Esta técnica presenta limitaciones similares a la imagen de RM DWI-PWI basada en el método *mismatch*, presentando como limitación añadida el problema de la radiación y el contraste adicional²⁵.

Usos e indicaciones de la RM DWI-PWI y la TCp

El tratamiento de la fase subaguda del ictus mediante trombólisis intravenosa o tratamiento endovascular se realiza con el objetivo de obtener la reperfusión de la zona afectada. Sin embargo, un número limitado de pacientes se benefician de esta terapia de reperfusión por lo que los esfuerzos se dirigen a prolongar el periodo de tiempo de intervención sobre el tejido potencialmente salvable, es decir, el periodo ventana permitido para tratar a los pacientes con penumbra isquémica¹³.

La utilización del método *mismatch* podría permitir la ampliación de la ventana terapéutica más allá de las 4,5 horas y permitir la selección de pacientes que se beneficien de nuevos tratamientos. Sobre la base del análisis realizado *a posteriori* del conjunto de datos de los estudios EPITHET y DEFUSE, la penumbra isquémica fue detectada en el periodo ventana de 4,5 horas y probablemente hasta las 6 horas¹².

A continuación se indican los ensayos clínicos realizados con terapia de revascularización y la técnica de imagen utilizada para la selección de pacientes:

- Tratamiento endovascular:
Kidwell *et al.* 2013²⁸. *Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy* (MR RESCUE). Técnica utilizada TC multimodal y RM.

Goyal *et al.* 2015²⁹. *Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE)*. Técnica utilizada TC Angiografía.

Campbell *et al.* 2015³⁰. *A randomized controlled trial of intra-arterial reperfusion therapy after standard dose intravenous t-PA within 4.5 hours of stroke onset utilizing dual target imaging selection (EXTEND-IA)*. Técnica utilizada TC perfusion.

- Desmoteplasa:
Hacke *et al.* 2009²³. *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, single bolus, multinational, multi-center, parallel group, dose-ranging study of desmoteplase (INN) in the indication of acute stroke (DIAS-2)*. Técnica utilizada RM DWI-PWI y TC perfusión.
Furlan *et al.* 2006²⁴. *International, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase I/II trial of desmoteplase in the indication of acute ischemic stroke (DEDAS)*. Técnica utilizada mismatch RM DWI-PWI.
- Alteplasa:
Davis *et al.* 2008²⁰. *Echoplanar imaging thrombolysis evaluation trial in acute stroke (EPITHET)*. Técnica utilizada mismatch RM DWI-PWI.

Existe, por tanto, un especial interés en la RM DWI-PWI (*mismatch*) debido al potencial papel de la imagen de penumbra como biomarcador pronóstico.

Las indicaciones de uso apropiado propuestas por el Colegio Americano de Radiología exponen la siguiente información sobre el uso del método *mismatch* con RM DWI-PWI¹⁰:

- La RM DWI combinada con PWI puede ser utilizada para identificar tejido isquémico potencialmente salvable, especialmente en un periodo superior a las 3 horas de inicio de los síntomas de ictus.

Las siguientes situaciones clínicas son consideradas contraindicaciones absolutas para la realización de RM:

- Pacientes con implantes metálicos²⁶.
- Dispositivos electrónicos o clips hemostáticos ferromagnéticos implantados en el cerebro²⁶.
- En pacientes con dispositivos electrónicos cardiacos implantados se consideran contraindicaciones absolutas, según la Guía de consenso

de la *Canadian Heart Rhythm Society* y la *Canadian Association of Radiologists*, la sospecha o certeza de rotura del marcapasos o del conductor del desfibrilador cardioversor implantable, marcapasos epicárdico abandonado o conductor del desfibrilador cardioversor implantable destinados a marcapasos permanente o terapia de desfibrilación respectivamente y extensores, adaptadores o restos de los conductores que permanecen en el cuerpo del paciente³¹.

Se consideran indicaciones de la TCp las siguientes¹¹:

- Diagnóstico de ictus. La imagen de TCp, que incluye las medidas del núcleo del infarto y penumbra, pueden ser consideradas para la selección de pacientes para terapia de reperfusión aguda con fibrinólisis intravenosa más allá del periodo de ventana³².
- Exclusión de imitadores del ictus.
- Evaluación del ictus isquémico y flujo contralateral.
- Predicción de transformación hemorrágica y edema maligno.

Ventajas e inconvenientes de la RM DWI-PWI y la TCp

La RM DWI-PWI tiene algunas ventajas frente a otras técnicas que se muestran en la siguiente tabla:

| Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la RM DWI-PWI | |
|--|--|
| VENTAJAS | Cobertura cerebral completa ²⁶ . |
| | Utiliza radiaciones electromagnéticas ²⁶ . |
| | Superior a la TCp en la detección de pequeños infartos y lesiones isquémicas de la fosa posterior ³³ . |
| | Discrimina con gran exactitud el tiempo de instauración del infarto en los casos de ictus de instauración temporal desconocida ³⁴ . |
| INCONVENIENTES | Disponibilidad limitada en los Servicios de Urgencias ²⁶ . |
| | Tiempo necesario aproximado 20 minutos ¹² . |
| | Mapas paramétricos de color poco precisos ¹⁶ . |
| | Amplia variabilidad en los valores de la superficie del <i>mismatch</i> relacionada con el método analítico utilizado y con los parámetros de perfusión y umbrales seleccionados ¹¹ . |
| | Uso de agentes de contraste. |

La RM utiliza campos electromagnéticos en tres rangos de frecuencia distintos³⁵:

- Campo magnético estático: los valores de intensidad de campo oscilan en los equipos comerciales entre 0,15 y los 3 teslas (T), pudiendo ser considerablemente más altos en los equipos de investigación.
- Campos magnéticos variables con el tiempo, en el rango de frecuencias entre los 100 y los 1000 Hz (conocidos como gradientes conmutados): producen un campo magnético en el rango de los kilohercios.
- Campos de radiofrecuencia: entre 10 y 400 megahercios.

En relación con los contrastes, actualmente, se dispone de contrastes basados en gadolinio, que por sus propiedades están especialmente indicados para los estudios de perfusión. Al presentarse en una concentración doble, puede administrarse la misma cantidad de gadolinio con una menor cantidad de volumen del bolo de contraste que con el contraste convencional. El tipo de contraste utilizado determina el tiempo de aumento de la concentración del contraste en sangre en el primer paso, así como las características de la geometría del bolo de contraste.

Por otra parte, la administración de gadolinio presenta el riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica y este depende de varios factores, como el tipo de contraste utilizado, dosis, grado de insuficiencia renal, edad del paciente y otros factores asociados como embarazo³⁶. Otra limitación relacionada con el uso de contrastes, son las fugas por alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que pueden dificultar la elaboración de los mapas de perfusión y su interpretación.

A continuación se describen las ventajas e inconvenientes del uso de imagen de la TCp en el diagnóstico de ictus isquémico:

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de la TCp

| | |
|----------------|--|
| VENTAJAS | Ventajas logísticas, ya que en caso de ser realizada tras la valoración inicial con TC sin contraste, no se necesita movilizar al paciente. Está disponible de manera generalizada las 24 horas en la mayoría de los centros hospitalarios ³⁷ . |
| | Pocos requerimientos tecnológicos y un periodo de realización corto (entre 10-15 minutos) ³⁷ . |
| | Relación directa y casi lineal entre el aumento de densidad inducido por agente de contraste y la concentración local del agente de contraste ³⁷ . |
| | Menor coste que la RM ³⁸ . |
| INCONVENIENTES | Cobertura cerebral limitada ²⁷ . |
| | Exposición a radiación ionizante. La técnica de TCp es segura cuando es realizada siguiendo un protocolo de adquisición estandarizado que utiliza 80 kVp y no más de 100 mAs ²⁶ . |
| | Diferencias en el algoritmo de postprocesamiento, susceptibilidad a los artefactos por una menor resolución de contraste y aumento del ruido añadido ²⁷ . |
| | Limitación en la disminución de la resolución temporal que puede afectar a la exactitud cuantitativa de los resultados ²⁶ . |
| | Detección de imágenes de falsa penumbra producidas por variantes anatómicas en el polígono de Willis que produzcan retraso del aporte sanguíneo, restricción de flujo sanguíneo de llegada al cerebro, reperusión de una zona infartada, disregulación vascular, convulsiones en hemorragias subaracnoideas o angulación de la cabeza del paciente cuando se practica el estudio ³⁹ . |
| | Dificultad para la detección de infartos de pequeño tamaño o lacunares. Artefactos por movimiento ⁴⁰ . |
| | Uso de agentes de contraste. |

En el Plan de Ictus 2011-2014 se destaca que todos los centros sanitarios del SSPA disponen de TC, aunque no se especifica si se realiza TCp en todos los centros o se refiere a la TC sin contraste.

Justificación

La incorporación del método *mismatch* entre la imagen potenciada en difusión y la imagen potenciada en perfusión (*mismatch* RM DWI-PWI) en el diagnóstico de ictus isquémico agudo ha sido propuesta como paso previo a la administración de terapias específicas para el tratamiento del ictus isquémico. Con esta técnica se pretende que la terapia de reperfusión se realice de una manera óptima en los pacientes con penumbra isquémica. No se dispone de evidencia sobre una mayor exactitud y reproducibilidad del método *mismatch* RM DWI-PWI frente a la TCp.

En la actualidad, se utilizan varias definiciones de *mismatch*, basadas en diferentes parámetros hemodinámicos con umbrales heterogéneos para el área de penumbra y varios métodos de cálculo.

Se justifica este informe por la necesidad de evaluar la validez diagnóstica, seguridad y eficiencia del método *mismatch* RM DWI-PWI comparado con la TCp para la detección del área de penumbra y la definición de su extensión, como paso previo al tratamiento de los pacientes con ictus isquémico agudo, identificando los parámetros hemodinámicos y umbrales utilizados.

Objetivo

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, a propuesta de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Su objetivo es evaluar la validez diagnóstica en términos de concordancia y exactitud, así como la seguridad y eficiencia del método *mismatch* RM DWI-PWI frente a la TCp para la detección del área de penumbra y la definición de su extensión, en pacientes con ictus isquémico agudo.

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

¿Es más exacto, seguro y eficiente el método *mismatch* RM DWI-PWI al compararlo con la TCp para la detección de penumbra isquémica en pacientes con ictus isquémico agudo?

Material y métodos

Tipo de estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la validez diagnóstica, seguridad y eficiencia (o en su defecto, información de costes y/o impacto presupuestario) de la RM DWI-PWI (*mismatch*), comparada con la TCp (*mismatch*) en la detección del área de penumbra y la definición de su extensión, en pacientes con ictus isquémico.

Se siguieron las recomendaciones descritas en los capítulos 10 y 11 de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*^{41,42} y en la declaración PRISMA⁴³. Además, se consultaron documentos metodológicos de EUnetHTA para la elección del comparador y variables de resultados, aplicabilidad y seguridad.

El enfoque adoptado en esta revisión se basó en el análisis de los datos de estudios que realizaron comparaciones directas entre las dos pruebas diagnósticas, independientemente del umbral utilizado y no se limitaron a aquellos que compartían un umbral de decisión o punto de corte común.

También se planteó la evaluación de la eficiencia económica de las técnicas comparadas mediante una evaluación económica completa de tipo análisis coste-efectividad basada en los resultados de la revisión sistemática y adaptada al ámbito del Sistema Nacional de Salud.

Estrategia y búsqueda bibliográfica

En el desarrollo de la estrategia de búsqueda y posterior selección de los estudios sobre la validez diagnóstica, seguridad y eficiencia se definió la pregunta de investigación siguiendo el formato PICOd (Población, Intervención, Comparación, *Outcomes*/Resultados, diseño de los estudios).

Se elaboró una estrategia de búsqueda muy sensible para localizar todos los documentos que pudieran ser relevantes.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales MEDLINE (Ovid), EMBASE (*Excerpta Medica Database*), *Science Citation Index expanded* (SCI) y PREMEDLINE (PubMed), utilizando términos MeSH y Emtree. Se delimitó el periodo de búsqueda desde 1996 hasta mayo de 2015. No hubo limitación por idioma.

Asimismo, se realizó una búsqueda con términos libres con la finalidad de localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, utilizando las palabras clave *Stroke*, *magnetic resonance*, *diffusion weighted*, *perfusión weighted*, penumbra y *mismatch*. Se consultaron las

bases de datos de *Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment (INA-HTA)*, *Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales y POP Database (EUnetHTA).

También se intentaron localizar estudios que aportasen información económica mediante una búsqueda específica añadiéndose la palabra clave *cost* a las anteriormente citadas en bases de datos específicas.

En el Anexo 1 se adjunta la estrategia de búsqueda de las principales bases de datos referenciales consultadas.

Selección de los estudios

La selección de los estudios se realizó por dos investigadores de manera independiente y la resolución de discrepancias se realizó por consenso.

Para la selección de documentos se definieron unos criterios de inclusión y exclusión a partir de la pregunta de investigación en formato PICOd, que se describen a continuación.

Criterios de inclusión:

- Población: pacientes adultos iguales o mayores de 18 años, con diagnóstico de ictus isquémico.
- Intervención: resonancia magnética (*mismatch**).
- Comparador: tomografía computarizada de perfusión (*mismatch*).
- Resultados:
 - de eficacia: estudios que daban información sobre sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, curva ROC, concordancia en variables continuas o categóricas y/u otros parámetros de exactitud diagnóstica.
 - de seguridad: estudios que daban información sobre eventos adversos.
 - económicos: costes directos e indirectos, ratio coste-eficacia incremental, ratio coste-efectividad incremental, ratio de coste-beneficio y valores de impacto presupuestario.
- Diseño de los estudios: revisiones sistemáticas y estudios primarios (ensayos clínicos y estudios observacionales) que compararon el método *mismatch* RM DWI-PWI frente al método *mismatch* TCp.

*“*mismatch*” entre la imagen potenciada en difusión y la imagen potenciada en perfusión obtenida con resonancia magnética (RM DWI-PWI) para la identificación del área de penumbra.

Para el análisis económico se incluyeron evaluaciones económicas completas del tipo análisis de coste-efectividad, análisis de coste-eficacia, análisis de minimización de costes o análisis de coste-beneficio. También se incluyeron análisis de costes o de impacto presupuestario.

- Otros criterios utilizados fueron:
 - Estudios que incluyeron más de 20 pacientes.

Criterios de exclusión:

- Documentos que no incluyeron en el título o resumen la intervención de este estudio.
- Estudios fetales, en neonatos o niños.
- Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación.
- Revisiones narrativas, cartas científicas, editoriales y comunicaciones a congresos.
- Documentos que realizaron la intervención en pacientes en los que había transcurrido más de 24 horas de inicio de los síntomas.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aportaron resultados significativamente relevantes.
- Estudios que utilizaron la tecnología SPECT (*single photon emission computed tomography*), la secuencia *Arterial spin labeled* (ASL) o la secuencia básica *Fluid alternated inversión recovery* (FLAIR).
- Estudios que evaluaron el *software* postprocesamiento.
- Estudios escritos en un idioma diferente al español, francés, inglés o italiano.
- Los estudios económicos descartados fueron aquellos que incluían análisis de coste-utilidad, análisis de coste-efectividad o análisis de coste-eficacia cuyo resultado clínico fuese un resultado en salud fuera del alcance de este informe.

La gestión de la documentación sobre validez diagnóstica y seguridad se realizó con ayuda de *Mendeley Desktop*, versión 1.8.3. La documentación económica se realizó con ayuda de *Reference Manager* versión 11. Ambos gestores bibliográficos fueron utilizados para identificar los documentos duplicados en las diferentes bases de datos y contabilizar los artículos.

Se realizó una lectura de título y resumen de los documentos, efectuándose una selección de artículos con base en los criterios de inclusión y exclusión descritos.

En la gestión de documentos sobre validez diagnóstica, fueron seleccionados los estudios comparativos entre ambas técnicas (en caso de que fueran localizados este tipo de documentos), al estar relacionados con el objetivo de la revisión.

En la gestión de estudios sobre seguridad y eficiencia, fueron seleccionados todos los estudios que incluyeran datos sobre cualquiera de las dos técnicas.

Una vez seleccionados los documentos de validez diagnóstica, seguridad y eficiencia, se localizaron los artículos seleccionados para la lectura a texto completo.

Una lista de referencias de todos los artículos localizados y la clasificación dentro del proceso de selección fue recopilada en hojas de cálculo desarrolladas *ad hoc*.

Extracción de datos

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

Para la extracción de los datos de los estudios incluidos se utilizaron formularios específicamente diseñados.

Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Para la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se utilizó el instrumento QUADAS original para estudios diagnósticos (*Quality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies*) que está disponible en la página web de QUADAS^a. La evaluación fue realizada por dos evaluadores y se adjunta en el Anexo 2.

Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios, se utilizó la escala para niveles de evidencia de estudios de exactitud diagnóstica elaborada por NICE 2006, que se adjunta en el Anexo 3.

Para medir la calidad metodológica de los estudios económicos se acordó utilizar la lista de comprobación de Drummond, *et al.*, disponible en el Anexo 4.

^a <http://www.bris.ac.uk/quadas/>

Síntesis de los resultados

En los estudios seleccionados para la síntesis de resultados, se investigó la concordancia y exactitud del método *mismatch* a través de RM DWI-PWI y TCp para la detección del área de penumbra.

Se elaboraron tablas *ad hoc* comparativas entre las dos técnicas, que mostraron los resultados clasificados como verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) a partir de la información proporcionada por los estudios.

Para el cálculo de la concordancia se aceptó la proporción de concordancia observada, el índice *kappa* y métodos gráficos como *Bland-Altman*.

Para el cálculo y la selección de los parámetros de exactitud diagnóstica se utilizaron las fórmulas descritas en el capítulo 10 y 11 de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*⁴¹ y se adoptaron los criterios definidos por EUnetHTA en *HTA Core Model for Diagnostic Technologies*⁴⁴ y que son descritos a continuación:

- Sensibilidad. Corresponde a la proporción de sujetos con enfermedad y prueba positiva. Expresa el rendimiento de la prueba en los enfermos.
- Especificidad. Corresponde a la proporción de sujetos sin la enfermedad y con prueba negativa. Expresa el rendimiento de la prueba en las personas sanas.
- Cociente de verosimilitud o *Likelihood ratio* positivo (LR+). Corresponde al cociente entre la probabilidad de obtener un determinado resultado en los individuos enfermos y la probabilidad de ese mismo resultado en individuos no enfermos. Informa de cuánto mayor es la probabilidad de encontrar un resultado positivo en un paciente con la enfermedad que en alguien sin ella. Su valor no está influido por la prevalencia de la enfermedad.
- Cociente de verosimilitud o *Likelihood ratio* negativo (LR-). Informa de cómo la probabilidad de la enfermedad disminuye cuando la prueba es negativa.
- Exactitud diagnóstica general. Medida global que expresa la proporción de pacientes correctamente clasificados (VP+VN) entre todos los participantes (VP+VN+FP+FN).
- *Odds ratio* diagnóstica. Se define como la posibilidad de obtener un resultado de la prueba positivo en los pacientes con enfermedad comparada con la posibilidad de un resultado positivo en aquellos sin enfermedad. Corresponde a una medida global de exactitud diagnóstica, utilizada para una estimación general del poder dis-

criminatorio del procedimiento diagnóstico y para comparar la exactitud diagnóstica entre la prueba evaluada (*mismatch* RM DWI-PWI) y el comparador elegido (*mismatch* TCp).

- Prueba de referencia. Corresponde al mejor comparador disponible o patrón de referencia para el diagnóstico.

Como complemento a las medidas anteriormente descritas, se calculó la prevalencia de la característica que se ha evaluado. La prevalencia fue definida como el número total de pacientes con *mismatch*, detectados con el patrón de referencia, en relación al total de pacientes incluidos en el estudio (VP+FN/VP+FN+VN+FP).

Las medidas de exactitud diagnóstica se informaron de manera pareada. No fue posible informar sobre los intervalos de confianza.

No se ha realizado ninguna técnica de síntesis cuantitativa dada la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos.

Evaluación económica propia

Se planteó realizar una evaluación económica completa de tipo coste-efectividad, de forma que se presentara la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) para aportar el coste en euros que supondría la mejora en cada una de las variables de resultado que se han considerado. Los cálculos se realizarían mediante la fórmula:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Coste RM DWI-PWI} - \text{Coste TCp}}{\text{Eficacia RM DWI-PWI} - \text{Eficacia TCp}}$$

Resultados

Resultados de la búsqueda

La estrategia de búsqueda utilizada para la localización de documentos sobre validez diagnóstica y seguridad, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, SCI y PREMEDLINE, permitió localizar 879 documentos. Del total de los documentos, 94 se detectaron como duplicados y 785 fueron seleccionados para la lectura a título y resumen.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron un total de 744 artículos.

El motivo de exclusión más frecuente fue que la intervención realizada en el estudio no estaba relacionada con la pregunta de investigación, descartándose por este motivo 456 documentos. 87 documentos se descartaron por presentar una muestra menor de 20 pacientes. Otros motivos fueron: revisiones narrativas, cartas científicas o editoriales (86 documentos), población no incluida en el estudio (42 documentos), estudios de simulación, en animales o *ex vivo* (42 documentos), estudios que utilizaron como comparador SPECT-TC, ASL o la secuencia FLAIR (26 documentos) e idiomas diferentes a español, inglés, francés o italiano (5 documentos).

A los 41 documentos seleccionados para la lectura a texto completo se les aplicaron nuevamente los criterios de selección y se excluyeron 37. Un documento no pudo ser recuperado a texto completo.

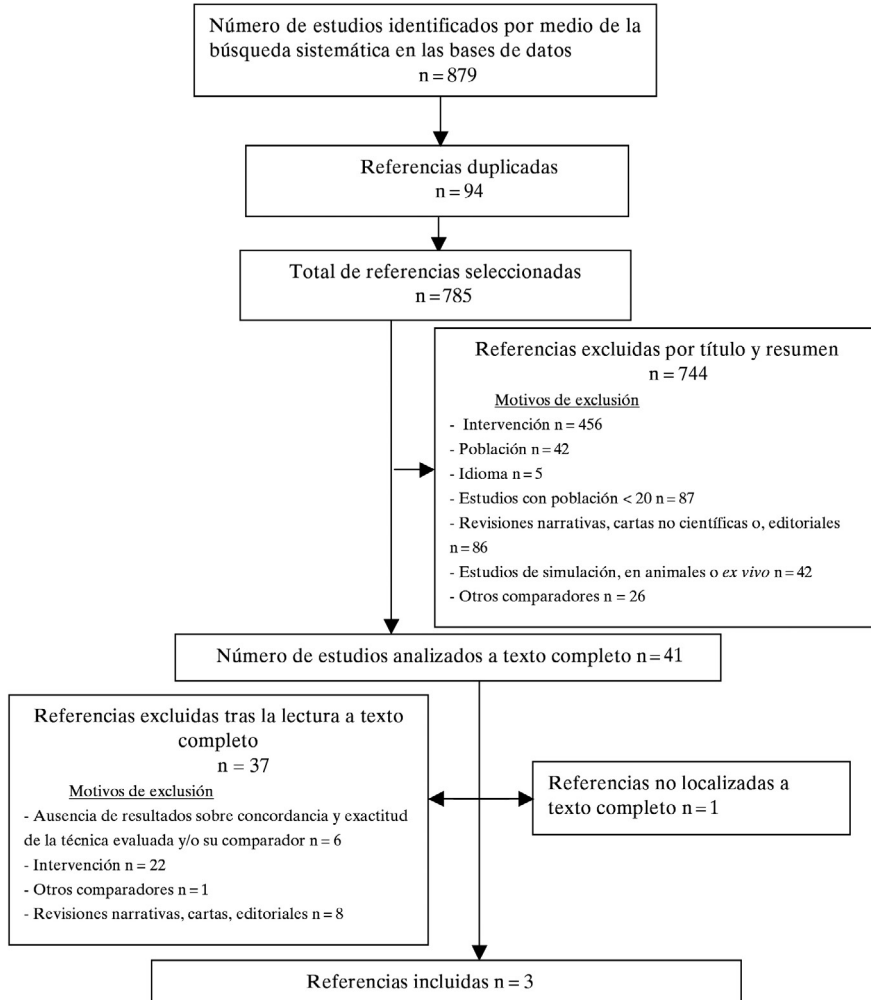
Se excluyeron 22 artículos por no relacionarse la intervención con nuestra pregunta de investigación. Otros motivos de exclusión fueron la ausencia de resultados sobre la evaluación de la concordancia y exactitud de la técnica evaluada y/o su comparador (6 documentos), revisiones narrativas, cartas científicas o editoriales (8 documentos) y estudios que utilizaron como comparador SPECT-TC, ASL o la secuencia FLAIR (1 documento).

Finalmente 3 artículos fueron incluidos para la extracción de resultados de validez diagnóstica y elaboración de este informe.

Con respecto a los documentos sobre seguridad, no se localizaron estudios que abordaran la seguridad de la RM DWI-PWI ni la TCp en la búsqueda sistemática realizada en las diferentes bases de datos ni en la búsqueda manual específica dirigida a localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. Tampoco aportaron resultados sobre la seguridad y eventos adversos de las dos técnicas diagnósticas, los estudios incluidos para la síntesis de resultados de concordancia y exactitud.

A continuación se muestra el diagrama con los estudios seleccionados en la Figura 2.

Figura 2. Diagrama de estudios seleccionados sobre validez diagnóstica y seguridad



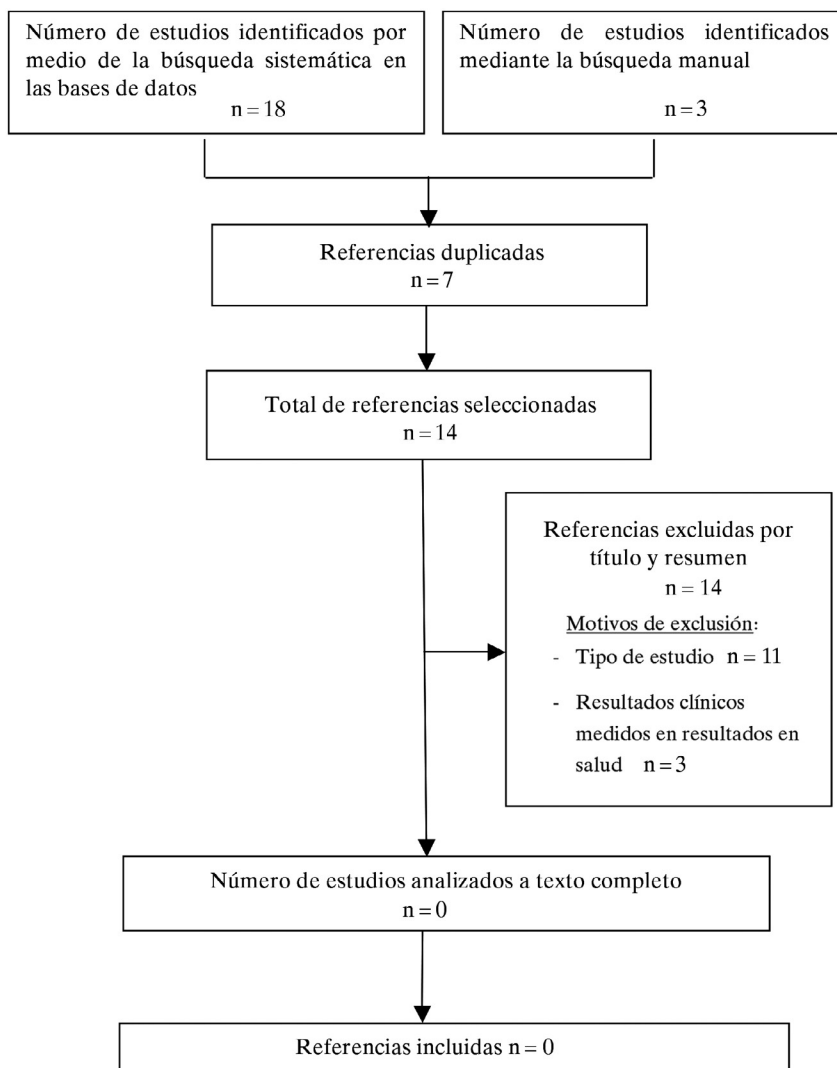
La búsqueda estructurada dirigida a localizar información sobre eficiencia económica en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, SCI y PREMEDLINE, permitió localizar 18 documentos. La búsqueda manual permitió localizar 3 estudios adicionales. Del total de los documentos, 7 fueron duplicados y 14 se seleccionaron para la lectura a título y resumen.

De estos estudios solo 3 contenían información económica, descartándose los 11 restantes con base en su diseño. De las 3 evaluaciones económicas localizadas^{45,46,47}, solo una⁴⁷ incluía en su estudio la intervención y el com-

parador. Finalmente, ningún estudio fue incluido en este informe pues los resultados aportados fueron resultados clínicos medidos en resultados en salud, fuera del alcance y objetivo de nuestro trabajo.

En la Figura 3 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de estudios económicos.

Figura 3. Diagrama de flujo de estudios económicos



Descripción general de los estudios incluidos

Los estudios localizados e incluidos para la síntesis de resultados fueron publicados entre 2007 y 2012.

Todos fueron realizados en un entorno hospitalario, uno en EEUU⁴⁸, otro en Australia⁴⁹ y otro se llevó a cabo en centros hospitalarios de EEUU y Suiza⁵⁰. En dos de los estudios, la selección de los pacientes se realizó de forma retrospectiva, analizando las historias clínicas de bases de datos de Servicios de Radiología^{48,50} y otro de forma prospectiva, incluyendo pacientes que formaban parte de un estudio observacional prospectivo que había sido previamente publicado⁴⁹.

Las características generales de los estudios incluidos, ordenados por año de publicación, se presentan en la Tabla 3.

| Tabla 3. Características de los estudios incluidos | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|
| Autor Año | Diseño del estudio Duración | Población (n) Excluidos (n) Edad, sexo | Criterios de inclusión | Intervención Comparador | Variable de resultado |
| Wintermark 2007 | Retrospectivo Duración: desconocida | n = 42 Excluidos n = 0 Edad = 67 ± 16 años Mujeres = 14 (33 %) Hombres = 28 (67 %) | Periodo de ventana terapéutica entre 3–9 horas. Síntomas de ictus hemisférico relacionado con oclusión de la ACA, ACM y ACP. No evidencia de hemorragia en TCSC. | Intervención (n) <i>Mismatch</i> TC perfusión n = 42 Comparador (n) Patrón de referencia: <i>Mismatch</i> RM DWI-PWI n = 42 | Proporción penumbra/núcleo del infarto |
| Schaefer 2008 | Retrospectivo Duración: 2004-2006 | n = 47 Excluidos n = 2 Edad = 72,7 (24–97) Mujeres = 24 (53 %) Hombres = 21 (47 %) | Periodo de ventana terapéutica de 9 horas. Ictus agudo de la ACM y/o de la ACA. Ictus unilateral. No evidencia de infarto antiguo. | Intervención (n) <i>Mismatch</i> TC perfusión n = 45 Comparador (n) Patrón de referencia: <i>Mismatch</i> RM DWI-PWI n = 45 | Volumen <i>mismatch</i> TC (VSC/TTM) Volumen <i>mismatch</i> RM (DWI/TTM) |

Tabla 3. Características de los estudios incluidos (continuación)

| Autor Año | Diseño del estudio Duración | Población (n) Excluidos (n) Edad, sexo | Criterios de inclusión | Intervención Comparador | Variable de resultado |
|------------------|--|--|---|---|--|
| Campbell 2012 | Observacional prospectivo Duración: 2003-2007 | n = 64 Excluidos n = 15 Edad = 70,4 (DE 12,4) Mujeres = 27 (55 %) Hombres = 22 (45 %) | Periodo de ventana terapéutica de 0-3 horas. Síntomas de ictus hemisférico agudo. Ausencia de hemorragia. Infarto establecido de más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media detectado en el TC sin contraste. Ausencia de contraindicaciones para TC o RM con agentes de contraste. | Intervención (n) <i>Mismatch</i> TC perfusión n = 49 Comparador (n) Patrón de referencia: <i>Mismatch</i> RM DWI-PWI n = 49 | Proporción penumbra/núcleo del infarto |

ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; TCSC: TC sin contraste.

En la Tabla 4 se muestra un resumen de las características técnicas del método *mismatch* utilizado en los tres estudios, así como los criterios definitorios del concepto *mismatch* y los umbrales de decisión o puntos de corte aplicados para considerar un resultado como positivo o negativo.

Tabla 4. Características del método *mismatch* con TC y RM

| Autor Año | Tecnología | Contraste | Descripción técnica | Tiempo de adquisición | Criterios de definición de <i>mismatch</i> Umbrales utilizados |
|-----------------|---------------------------------|---|---|---|--|
| Wintermark 2007 | <i>Mismatch</i> TC perfusión | No se aportan datos | No se aportan datos. Postprocesamiento de imágenes: <i>software</i> de deconvolución | 10 minutos (tiempo total) | Penumbra 20 % ≥ que el núcleo de infarto TC perfusión: Umbral de TTM del 145 % con respecto al lado contralateral. Umbral de VSC absoluto: 2 mL/100 g. |
| | <i>Mismatch</i> RM DWI-PWI | No se aportan datos | No se aportan datos | 25 minutos (tiempo total) | RM DWI-PWI: DWI fue utilizado para calcular mapas de CDA. PWI: cálculo de mapas de TTMr |
| Schaefer 2008 | <i>Mismatch</i> TC perfusión | Iopamidol 40ml | TC de 16 o 64 coronas. Postprocesamiento de imágenes: <i>software</i> de análisis de perfusión semiautomático | 45–70 seg por imagen | Penumbra 20 % ≥ que el núcleo de infarto. TC perfusión: Umbral de TTM del 150 % con respecto al lado contralateral. Umbral de VSC absoluto: 2 mL/100 g |
| | <i>Mismatch</i> RM DWI-PWI | Gadopen-tetato de dimeglumina 0.5 mmol/mL | RM de 1,5 Teslas | 1 minuto y 9 seg (secuencia de perfusión) | RM DWI-PWI: Porcentaje de volumen <i>Mismatch</i> : [(TTM–DWI) / DWI] × 100 % |
| Campbell 2012 | <i>Mismatch</i> TC perfusión | Contraste yodado 40 ml inyectado a 5 ml/seg | TC de 16 coronas. Postprocesamiento de imágenes: herramienta MINC (<i>Montreal Neurological Institute</i>) y secuencia de comandos Matlab desarrollada <i>in house</i> . | 45 seg (tiempo total) | Relación entre la lesión de perfusión y el núcleo del infarto >1,2 TC perfusión Tmax > 6,2 segundos (95 % IC 5,6–7,3) |
| | <i>Mismatch</i> RM DWI-PWI | No especificado | RM de 1,5 Teslas | No especificado | RM DWI-PWI Tmax > 6 segundos |

seg: segundos; CDA: coeficiente de difusión aparente

Resultados de concordancia y exactitud

Los 3 estudios localizados que han comparado la RM DWI-PWI (*mismatch*) con la TCp (*mismatch*) mostraron resultados sobre concordancia y exactitud entre las dos técnicas.

A continuación se muestra una síntesis cualitativa de los 3 estudios seleccionados.

- **Campbell et al.** 2012⁴⁹. Estudio observacional prospectivo realizado en un centro hospitalario, cuyo objetivo fue comparar la exactitud diagnóstica del método *mismatch* con TCp frente al *mismatch* calculado con RM difusión-perfusión. Además, se evaluó la concordancia entre Tmax de hipoperfusión obtenido con TCp frente al umbral de Tmax > 6 segundos determinado con RM.

Los pacientes incluidos en el estudio ingresaron en el servicio de urgencias con síntomas de ictus y se les realizó una TC sin contraste como primera prueba de imagen. Posteriormente se les realizó una TCp durante el periodo de espera previo a la realización de la RM difusión-perfusión. Esta última prueba fue obtenida en menos de una hora después de la realización de la TCp.

En la exploración con RM se utilizó la superficie visual máxima de la lesión de difusión, determinada manualmente, como patrón de referencia para el núcleo del infarto.

El *mismatch* fue definido usando los criterios de RM utilizados por el ensayo EXTEND⁵¹: relación entre la lesión de perfusión y el núcleo del infarto > 1,2 (proporción *mismatch* > 1,2); volumen de la lesión de perfusión fuera del núcleo del infarto > 10ml (*mismatch* absoluto > 10 ml); núcleo del infarto < 70 ml.

Para el análisis de los resultados, fueron seleccionados los pacientes que presentaron al menos 1 corte de TCp con una imagen anómala, o que aportaron un corregistro de RM de perfusión o de componentes de lesión de difusión. Los pacientes fueron excluidos si el bolo de contraste llegó antes del comienzo de la adquisición de imagen o no se detectó una función de entrada arterial.

De los 64 participantes del estudio, 49 fueron incluidos para el análisis de resultados y 15 pacientes fueron excluidos del estudio. Los motivos de exclusión se describen a continuación:

- No se observa lesión de difusión o lesión dentro del espesor de la cobertura de la perfusión (n = 7).
- Solo un corte disponible (n = 2).
- Reperusión parcial espontánea entre TC y RM (n = 2).

- Bolo de contraste inadecuado (n = 2).
- Movimiento excesivo (n = 1).
- Pérdida de datos de RM de perfusión (n = 1).

El tiempo medio desde el inicio del ictus hasta la realización de la TC fue de 213 minutos (DE 44,7) y el periodo de tiempo medio transcurrido desde la finalización de la TC y el inicio de la exploración con RM fue de 31 minutos (DE 15,6).

Las imágenes de la TC y de la RM fueron revisadas por 2 neurólogos de manera independiente con el objetivo de detectar cualquier clase de recanalización espontánea entre la TC y la RM. No se aporta información sobre el enmascaramiento de los resultados de ambas técnicas.

Un umbral de Tmax > 6,2 segundos obtenido con TC fue el valor más coincidente con el Tmax > 6 segundos obtenido con RM, con una sensibilidad del 91 %, una especificidad del 70 % y un área bajo la curva de 0,87. La magnitud media de la diferencia de volumen entre dos cortes corregidos con RM y TC, utilizando un umbral de Tmax de 6 segundos fue de 18,4 ml (28 %). Se observó acuerdo entre -41,1 y 56,9 ml con un IC de 95 % con el método *Bland Altman*.

El acuerdo entre *mismatch* fue inicialmente probado usando cortes de TC e imágenes corregidas de RM difusión-perfusión para eliminar cualquier efecto de la cobertura cerebral reducida por medio de la TC. Se produjo una concordancia en 44 de los 49 pacientes (90 %). El índice *kappa* fue de 0,80, indicando un excelente acuerdo.

Tanto la TCp como la RM DWI-PWI, que fue utilizada como patrón de referencia, se realizaron en los 49 pacientes incluidos en el estudio.

A continuación se muestran en la Tabla 5 los resultados obtenidos por las dos técnicas.

Tabla 5. Campbell 2012. Resultados RM DWI-PWI (*mismatch*) y TCp (*mismatch*)

| | RM DWI-PWI (<i>mismatch</i>) | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|----------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| TC perfusión (<i>mismatch</i>) | Positivo | 21 | 2 | |
| | Negativo | 3 | 23 | |
| Total (n) | | 24 | 25 | 49 |

La TCp mostró una sensibilidad en la detección de *mismatch* del 88 % y una especificidad del 92 %; el VPP fue del 91 % y el VPN del 88 %.

- **Schaefer et al.** 2008⁴⁸. Estudio retrospectivo realizado en historias clínicas cuyo objetivo principal fue la evaluación de la correlación entre las medidas cuantitativas del núcleo de infarto, penumbra y *mismatch* obtenidas con TC y RM. Se revisó la base de datos del Servicio de Radiología de un único centro hospitalario norteamericano, seleccionando los pacientes de forma consecutiva.

El neurólogo de admisión asignó una puntuación media en la escala de Ictus del *National Institute of Health Stroke* a todos los pacientes, excepto a 5.

Todos los pacientes fueron explorados con una TC sin contraste y una TC-angiografía para decidir si eran candidatos a terapia de recanalización. Posteriormente se les realizó una TCp dentro de las 9 horas de inicio de los síntomas y una RM de difusión y perfusión dentro de las tres horas siguientes a la realización de la TC.

Después de excluir a dos pacientes por presentar reperusión espontánea entre la TCp y la RM, los 45 pacientes fueron divididos en dos grupos en función del espesor de parénquima incluido en el estudio de TCp, agrupándose de la siguiente forma:

- Grupo 1: 17 pacientes. Cobertura de 10–20 mm.
- Grupo 2: 28 pacientes. Cobertura de 40–80 mm.

El porcentaje *mismatch* fue definido como:

$$[(\text{volumen TTM-DWI})/\text{volumen DWI}] \times 100.$$

Se utilizaron tres parámetros como criterios de inclusión para seleccionar a los pacientes:

- Medida del núcleo de infarto: < 100 ml en la RM DWI y VSC medido por TC.
- Penumbra: volumen de la lesión TTM > 4,19 ml medido con RM o TC.
- *Mismatch*: > 20 % en RM (TTM–DWI) y TC (TTM/VSC).

Aquellos pacientes que cumplían los tres criterios con RM o con TC fueron incluidos y los pacientes que no cumplían alguno de los tres criterios fueron excluidos.

No se aportó información en el estudio sobre los profesionales que realizaron el procedimiento y si hubo enmascaramiento o no de los resultados de ambas técnicas.

Los resultados de interés para este informe correspondieron a la medida del *mismatch*, clasificándose los casos con un *mismatch* mayor o menor del 20 %.

El tiempo medio transcurrido desde la TC hasta la RM fue de 0,42 horas, con un rango entre 0,08 horas y 2,08 horas.

El valor *mismatch* obtenido por TC frente al valor *mismatch* obtenido por RM, tomando como umbral el 20 %, presentó un grado de acuerdo del 91 % de los casos, con un índice *kappa* (κ) de 0,31. En 40 pacientes, hubo un acuerdo de la medida de *mismatch* en TC y RM, presentando valores superiores al 20 %, indicándose, por tanto, tratamiento; en 4 pacientes se produjo un desacuerdo de ambas medidas, y la RM de perfusión excluyó a los pacientes de la intervención, de modo que el *mismatch* fue menor del 20 % en RM y mayor del 20 % en TC. En un paciente hubo desacuerdo entre las medidas del *mismatch* con RM y TC, pero ambos presentaron un valor menor del 20 %, excluyendo al paciente del tratamiento.

Los resultados de exactitud de la técnica aportados en este estudio se exponen en la Tabla 6.

Tabla 6. Schaefer 2008. Comparación de los resultados de RM DWI-PWI (*mismatch*) y TCp (*mismatch*)

| | RM DWI-PWI (<i>mismatch</i>) | | | Total (n) |
|----------------------------------|--------------------------------|----------|----------|-----------|
| | | Positivo | Negativo | |
| TC perfusión (<i>mismatch</i>) | Positivo | 40 | 4 | |
| | Negativo | 0 | 1 | |
| Total (n) | | 40 | 5 | 45 |

- **Wintermark et al. 2007⁵⁰.** Estudio retrospectivo que revisó informes de pacientes para comparar la TCp y la TC-angiografía con la RM DWI, PWI y la RM-angiografía para la selección de pacientes con diagnóstico de ictus candidatos a tratamiento de reperfusión. Se revisaron las historias clínicas de 42 pacientes de un entorno hospitalario que habían presentado signos y síntomas de ictus agudo.

A los pacientes seleccionados se les aplicó un protocolo de ictus que consistió en la siguiente secuencia de imágenes:

TC sin contraste para descartar la presencia de hemorragia cerebral, TCp en dos posiciones transversales para una cobertura total de 4 cm, TC-angiografía de vasos cervicales e intracraneales y TC cerebral con contraste. De forma adicional, se realizó a todos los pacientes un examen con resonancia magnética (FLAIR, DWI, PWI y MRA) al ser considerados posibles candidatos a terapia de reperfusión en un periodo de ventana terapéutica comprendido entre las 3 y las 9 horas. La decisión sobre el tratamiento estuvo basada en los resultados obtenidos en la RM. Las imágenes de TC y RM fueron revisadas por un neurorradiólogo y un neurólogo de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por

consenso. Hubo enmascaramiento de la interpretación clínica inicial de ambas pruebas.

El criterio utilizado para definir la penumbra isquémica fue un exceso de penumbra sobre el núcleo de infarto $\geq 20\%$, con una estimación visual del *mismatch* entre DWI y PWI en la imagen de RM y una estimación visual de la penumbra en la TCp. En este último, se utilizó la definición de penumbra basándose en un TTM $\geq 145\%$ de la parte contralateral y VSC $> 2\text{ ml}/100\text{ gr}$.

Para definir los criterios de medida relativa de penumbra y núcleo del infarto, fue utilizada una cuantificación automática del núcleo del infarto y de la proporción penumbra/infarto proporcionada por un *software* de TCp comercial, además de la evaluación visual estimada por los revisores. La imagen con RM fue considerada la prueba de referencia.

La TC fue obtenida $4,4 \pm 1,3$ horas después de inicio de los síntomas (rango entre 2,5–8 horas). Los estudios de imagen de RM fueron obtenidos $0,8 \pm 0,4$ horas (rango entre 0,5–1,5 horas) después de finalizado el estudio de TC.

La duración media del protocolo de la TC fue de 10 minutos, frente a una duración media de 25 minutos para la RM.

Tanto la TCp como la RM DWI-PWI fueron realizadas en todos los pacientes que intervinieron en el estudio.

Los resultados de concordancia en la medida de la proporción penumbra/núcleo del infarto, mostraron un índice kappa (κ) = 0,79 ($p < 0,001$).

Se informaron dos resultados falsos positivos correspondientes a dos casos en los que la evaluación visual de la proporción penumbra/núcleo del infarto medida con TC sobreestimó la evaluación realizada con RM, con valores de TC de 26 y 17. El estudio no aporta los datos de RM.

También se informaron 2 resultados falsos negativos referidos a dos casos en los que la evaluación visual de los parámetros mencionados con TC fue inferior a la RM, con valores de TC de 23 y 18.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos con ambas técnicas:

Tabla 7. Wintermark 2007. Resultados RM DWI-PWI (*mismatch*) y TCp (*mismatch*)

| | | RM DWI-PWI (<i>mismatch</i>) | | |
|----------------------------------|----------|--------------------------------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| TC perfusión (<i>mismatch</i>) | Positivo | 25 | 2 | |
| | Negativo | 2 | 13 | |
| Total (n) | | 27 | 15 | 42 |

La decisión final de tratar a los pacientes estuvo basada en los siguientes criterios:

- Núcleo de infarto < de 1/3 del territorio de la ACM.
- Penumbra 20 % \geq que el núcleo de infarto.
- Afectación cortical por la isquemia.
- Ausencia de oclusión de la arteria carótida interna en el lugar de la isquemia.

Basado en estos criterios, solo se produjo un único caso de desacuerdo entre TC y RM para la decisión final de tratamiento, en el que la evaluación visual de la TCp mostró una proporción de penumbra/infarto menor del 20 %, mientras que la imagen de RM fue mayor del 20 %. Posteriormente se realizó un análisis cuantitativo de la TCp que reveló una proporción penumbra/infarto del 23 %.

Además de este paciente, se produjeron otros casos de discordancia entre los criterios de TC y RM, pero los autores refirieron que no tuvieron trascendencia para la instauración o no del tratamiento, debido a la intervención de otros factores para la toma de decisión. Los desacuerdos entre TC y RM se observaron principalmente en el volumen del núcleo de infarto y en la proporción penumbra/núcleo de infarto y especialmente cuando estos parámetros estuvieron cerca de los umbrales seleccionados.

Con los datos aportados por los estudios incluidos para la síntesis de resultados, se han calculado parámetros de exactitud diagnóstica como la sensibilidad, especificidad, el cociente de verosimilitud y la *odds ratio* diagnóstica para aquellos estudios que no aportaban esta información.

A modo de síntesis, en la Tabla 8 se muestra un resumen de los resultados de concordancia aportados por los tres estudios y en la Tabla 9 se exponen los datos de exactitud.

| Tabla 8. Resultados de concordancia | | | | |
|-------------------------------------|--|---|---|---|
| Autor/Año n | VARIABLES | Resultados | Nivel de evidencia-RS | Observaciones |
| Wintermark 2007 n = 42 | Concordancia de los resultados de TCp frente a RM DWI-PWI en la medida de <i>mis-match</i> : índice <i>k</i> | Índice <i>k</i> = 0,79 Prevalencia del área de penumbra detectada con el PR = 64 % | III RS: medio Enmascaramiento de ambas técnicas | TCp sobreestimó en 2 pacientes el tamaño del núcleo del infarto TCp sobreestimó en 2 pacientes la proporción penumbra/núcleo del infarto TCp infraestimó en 2 pacientes la proporción penumbra/núcleo del infarto |

Tabla 8. Resultados de concordancia (continuación)

| Autor/Año n | Variables | Resultados | Nivel de evidencia-RS | Observaciones |
|-------------------------|---|--|---|--|
| Schaefer 2008 n = 47 | Concordancia de TCp frente a RM DWI-PWI en la medida de <i>mismatch</i> : Índice <i>k</i> Coeficiente de correlación (r^2) | Índice $k = 0,31$ Prevalencia del área de penumbra detectada con el PR = 88 % | III RS: incierto No presentaron información sobre enmascaramiento | |
| Campbell 2012 n = 64 | *Concordancia de TCp frente a RM DWI-PWI en la medida del <i>mismatch</i> : Índice <i>k</i> | Índice $k = 0,80$ Prevalencia del área de penumbra detectada con el PR = 48 % | Ib RS: incierto No información sobre enmascaramiento | *Se utilizaron los parámetros TC-Tmax > 6 segundos para definir la penumbra y FSCr < 31 % (limitado a un TTP > 4 segundos) para definir el núcleo isquémico. La magnitud media de la diferencia de volumen entre las dos técnicas usando Tmax > 6 seg fue de 18,4 ml. El método <i>Bland Altman</i> presentó unos límites de concordancia entre -41,1 y 56,9 ml (IC de 95 %) Concordancia del 90 % (44 de 49 pacientes) |

RS: riesgo de sesgo; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada. **k**: índice kappa; PR: patrón de referencia.

Tabla 9. Resultados de exactitud de la TCp. Patrón de referencia RM DWI-PWI

| Autor/año | S (%) | E (%) | LR+ | LR- | TFN | TFP | ORD |
|-----------------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|
| Wintermark 2007 | 92 % | 86 % | 6,57 | 0,09 | 8 % | 14 % | 71,87 |
| Schaefer 2008 | 100 % | 20 % | 1,25 | 0 | 0 % | 80 % | 0,25 |
| Campbell 2012 | 87 % | 92 % | 10,87 | 0,14 | 13 % | 8 % | 83,62 |

S: sensibilidad; E: especificidad; LR+: cociente de verosimilitud positivo; LR-: cociente de verosimilitud negativo; TFN: tasa de falsos negativos; TFP: tasa de falsos positivos; ORD: *odds ratio* diagnóstica.

Evaluación económica

En vista a los resultados obtenidos en la revisión sistemática de la literatura, no se ha podido llevar a cabo el análisis de coste-efectividad de la RM DWI-PWI frente a la TCp.

Discusión

El método *mismatch* RM DWI-PWI ha sido utilizado en ensayos clínicos dirigidos a ampliar la cobertura terapéutica en los pacientes con ictus isquémico agudo, prolongando el periodo de ventana en el que está indicado el tratamiento fibrinolítico. Con la utilización de esta técnica se pretende detectar a los pacientes que presentan un área de penumbra y que son candidatos a una terapia de revascularización, evitando, por una parte, dejar sin tratamiento a pacientes que quedarían excluidos del tratamiento fibrinolítico considerando únicamente el periodo ventana y, por otra parte, evitando el riesgo de tratamiento innecesario con agentes fibrinolíticos en pacientes que no van a obtener beneficios con este tipo de terapias.

Se localizaron tres estudios que comparaban la técnica *mismatch* realizada con RM DWI-PWI con la TCp. Los tres estudios mostraron resultados de concordancia y exactitud entre las técnicas. El estudio de Campbell *et al.*⁴⁹ es considerado el de mejor calidad, al ser un estudio observacional prospectivo calificado con un nivel de evidencia Ib. El riesgo de sesgo en este estudio está relacionado con la selección no aleatoria de pacientes y un tamaño muestral pequeño. No aporta datos sobre el enmascaramiento de las dos técnicas. Los otros dos estudios presentan un diseño retrospectivo, clasificados con un nivel de evidencia III. Ambos documentos presentan una muestra de estudio pequeña. En el estudio de Schaefer *et al.*⁴⁸, la selección de pacientes se realizó de forma consecutiva y no revela si hubo enmascaramiento de resultados. El estudio de Wintermark *et al.*⁵⁰ sí expresa el enmascaramiento de la interpretación de ambas pruebas aunque no explica la forma de seleccionar los pacientes.

Los valores obtenidos del índice k en el estudio de Wintermark *et al.* y Campbell *et al.* son muy similares, indicando la existencia de un acuerdo sustancial entre los resultados obtenidos con RM DWI-PWI y con TCp respecto al *mismatch*⁵². Sin embargo, el estudio de Schaefer *et al.*⁴⁸ aporta un grado de concordancia inferior al obtenido por los autores de los otros estudios, indicando una concordancia débil entre los resultados obtenidos con una y otra prueba⁵³.

Se ha demostrado que el coeficiente $kappa$ tiene una gran dependencia de la prevalencia de la enfermedad o de la característica que se está evaluando, por lo que se ha considerado que no es apropiado comparar coeficientes $kappa$ que se han calculado en muestras de población con distinta prevalencia de la característica de estudio⁵³. En el caso de los tres estudios incluidos, existe una gran variabilidad en el número de pacientes en los que se detecta área de penumbra, con resultados de prevalencia que oscilan entre el 48 % y 88 %, por lo que los valores de k de los diferentes estudios no son comparables.

Para determinar si las dos técnicas diagnósticas concuerdan lo suficiente para que puedan declararse intercambiables, el estudio de Campbell *et al.* muestra la concordancia obtenida mediante el método de *Bland-Altman*, con una gran variabilidad en las diferencias entre el volumen medido con RM y TC frente a la media, por lo que se considera escasamente preciso. Además, muestra una amplia variabilidad en las medidas del volumen de penumbra salvable, que coinciden con la variabilidad observada en otros estudios^{54,55,56}.

Los resultados de LR positivo y negativo son discordantes en los tres estudios. En el estudio de Campbell *et al.*⁴⁹, el resultado de LR + obtenido supera el valor de 10, indicando un aumento de la probabilidad de detectar área de penumbra en los pacientes con un *mismatch*-TC positivo. Este resultado no es corroborado en los estudios de Schaefer *et al.*⁴⁸ y Wintermark *et al.*⁵⁰; sin embargo, al obtenerse en ambos estudios un valor inferior a 0,1 en LR-, disminuye la probabilidad de presentar área de penumbra en los enfermos con *mismatch*-TC negativo, aunque el estudio de Campbell *et al.*⁴⁹, no confirma este dato, siendo el valor de LR- superior a 0,1.

La sensibilidad es mayor en el estudio de Wintermark *et al.*⁵⁰ que en el estudio de Campbell *et al.*⁴⁹, coincidiendo con valores de especificidad más bajos en el estudio de Wintermark *et al.*⁵⁰ frente a una especificidad superior en el estudio de Campbell *et al.*⁴⁹. Los resultados pareados de S y E de los estudios de Wintermark *et al.*⁵⁰ y Campbell *et al.*⁴⁹ contrastan ampliamente con los datos mostrados en el estudio de Schaefer *et al.*⁴⁸, con una especificidad llamativamente baja, debido al aumento de resultados falsos positivos. Este estudio mostró que la técnica *mismatch* con TCp clasificó erróneamente al 10 % de los pacientes cuando se comparó con la técnica *mismatch* RM DWI-PWI. Los resultados de tres pacientes fueron falsos negativos y dos pacientes resultaron erróneamente diagnosticados de *mismatch* positivo.

Los resultados obtenidos en el cálculo de la ORD en los tres estudios no permiten dar una respuesta conjunta, al presentar una amplia heterogeneidad. El estudio de Schaefer *et al.*⁴⁸ presenta un valor menor de 1, mostrando una capacidad escasa del método *mismatch*-TCp para diferenciar los pacientes con área de penumbra de los pacientes con ausencia de ella. En este estudio, la baja especificidad determina que disminuya de forma considerable el valor de la ORD.

La ORD depende significativamente de la sensibilidad y especificidad del *test*. Una prueba con una sensibilidad y especificidad elevada, con baja tasa de falsos positivos y falsos negativos, presentará una ORD elevada, como ocurre en los estudios de Campbell *et al.*⁴⁹ y Wintermark *et al.*⁵⁰, con valores muy por encima de 1. Sin embargo, la utilización de esta medida de forma aislada como orientación en la toma de decisiones tiene algunas

limitaciones. Por ejemplo, no tiene en cuenta la importancia relativa de los resultados falsos negativos y falsos positivos⁵⁷. Una prueba con una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 92 %⁴⁹ tendrá una ORD muy similar a la de una prueba con una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 86 %⁵⁰ pero las consecuencias clínicas de las pérdidas de pacientes con la característica de estudio (falsos negativos), son diferentes a aquellas derivadas de un tratamiento innecesario dado a un paciente sin la característica de estudio (falsos positivos).

Además, la ORD está influida por criterios utilizados para definir la característica de interés y el espectro de condiciones patológicas de la muestra examinada⁵⁸. En este caso, los umbrales que definen la penumbra salvable y el núcleo isquémico, determinan el espectro de pacientes que son considerados *mismatch* positivo o negativo y esto podría afectar al valor de la ORD.

Un descenso en los resultados falsos negativos mejoraría la detección del tejido penumbra y favorecería la recuperación de un mayor número de pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico, disminuyendo las secuelas asociadas a la falta de tratamiento en personas con presencia de tejido salvable. Por el contrario, el aumento de resultados falsos negativos, disminuye el número de pacientes que pueden recuperarse debido al tratamiento y aumenta los pacientes con secuelas derivadas de la falta del mismo.

Una disminución de los resultados falsos positivos, facilitaría una mayor optimización del tratamiento, con una disminución del riesgo de hemorragia asociado a la administración de esta terapia en pacientes que no presentan área de penumbra. Sin embargo, un aumento de los resultados falsos positivos, aumentaría la posibilidad de hemorragia asociado al tratamiento fibrinolítico.

Como limitaciones de los estudios se ha identificado heterogeneidad en el entorno. Los tres estudios se han realizado en lugares distantes geográficamente (California-Suiza, *Massachusetts* y Australia) y alejados de nuestro medio. En un estudio realizado sobre la carga global de ictus, se observó una amplia variabilidad de la incidencia de la enfermedad en diferentes países⁵. También hay que considerar como inconveniente en la aplicabilidad de los resultados obtenidos a nuestro entorno, el diferente manejo de los pacientes en los distintos países.

La edad de los participantes de todos los estudios no presenta una variabilidad importante. En los tres estudios se evalúan pacientes de edad avanzada mayores de 67 años. En cuanto al sexo, la mayor diferencia se observa entre los estudios de Wintermark *et al.*⁵⁰ y Campbell *et al.*⁴⁹, con un mayor porcentaje de mujeres que de hombres en el estudio de Campbell *et al.*⁴⁹. Se puede considerar a la muestra incluida en los tres estudios representativa de la enfermedad en relación a las variables de edad y sexo.

Los tres estudios han realizado una comparación de ambas técnicas, realizando la TCp antes que la RM DWI-PWI y utilizando esta última como prueba de referencia. Solamente uno de los estudios aporta información sobre el enmascaramiento en la interpretación de las dos pruebas diagnósticas⁵⁰. Este mismo estudio fue el que presentó un periodo medio más largo entre la realización de las dos técnicas.

El proceso del ictus es activo, existiendo la posibilidad de que las imágenes varíen en pocos minutos y no se esté valorando la enfermedad de la misma forma con una y otra técnica.

En todos los estudios localizados que comparaban la RM DWI-PWI con la TCp, se ha utilizado como prueba de referencia el método *mismatch* RM DWI-PWI. Los criterios de definición de *mismatch* en los tres estudios incluidos, aunque podrían considerarse equivalentes, no son idénticos. Los estudios de Campbell *et al.*⁴⁹ y Shaefer *et al.*⁴⁸ definen el *mismatch* como una penumbra ≥ 20 % respecto al núcleo de infarto. Sin embargo, el estudio de Wintermark *et al.*⁵⁰ lo define como la relación entre la lesión de perfusión y el núcleo del infarto $> 1,2$. Además, se han utilizado técnicas de postprocesamiento diferentes en los tres estudios y la lectura de la imagen se realizó de diferente forma. En el estudio de Wintermark *et al.*⁵⁰ se muestran cuatro resultados discordantes al evaluar visualmente la TCp frente a la imagen de RM, dos de ellos por sobreestimación y dos por infraestimación de la proporción penumbra/núcleo del infarto. Los resultados fueron comprobados mediante una lectura cuantitativa de la TCp. En el estudio de Schaefer *et al.*⁴⁸ se produjeron cuatro resultados falsos positivos de una muestra de 45 pacientes (8,8 %) y en tres de los casos el tamaño de la lesión de TTM fue muy pequeño, determinando que el porcentaje *mismatch* fuera menos fiable.

No existe un consenso respecto al umbral óptimo que debe ser utilizado para distinguir el núcleo del infarto y la penumbra isquémica del tejido bien perfundido. Se disponen de pocos estudios que definan los umbrales de flujo de penumbra basados en Tmax para utilizar la RM como una prueba de referencia. En la TCp, los umbrales de FSC y TTM utilizados muestran una variabilidad interindividual considerable, generando incertidumbre en los valores de exactitud^{54,55,56}. Además, existen varias técnicas de postprocesamiento y diversos procedimientos de lectura posterior de la imagen que no están validadas⁴⁰.

En la revisión sistemática de Bandera *et al.*⁵⁹ se expone la variabilidad existente en los diferentes estudios sobre los umbrales utilizados para diferenciar los valores positivos y negativos de los parámetros hemodinámicos utilizados en los mapas de *mismatch*.

Por otra parte, los estudios que emplean la diferencia en RM DWI-PWI como sinónimo del *mismatch*, asumen que toda la lesión en difusión es núcleo del infarto y toda la lesión de perfusión es tejido en riesgo de infarto,

cuando parte de la lesión de difusión puede ser reversible si se instaura recanalización precoz^{60,61}.

La Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana del Ictus (AHA/ASA) han actualizado recientemente las recomendaciones a los pacientes con ictus isquémico respecto a las pruebas de imagen antes de la terapia endovascular⁶². Según se refiere en esta guía, los beneficios de la TCp y la RM difusión-perfusión en la selección de pacientes para terapia de reperfusión son desconocidos (Clase IIb; nivel de evidencia C). Recomienda la realización de ensayos controlados aleatorizados para determinar si los modelos de imagen basados en la medida del núcleo de infarto, estado del flujo colateral y penumbra (entre los que se encuentran la TCp y la RM difusión-perfusión) son beneficiosos para la selección de pacientes para la terapia de reperfusión en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas de ictus o posterior a este periodo.

En relación con la búsqueda dirigida a localizar estudios que contuvieran información económica relevante para evaluar la eficiencia, o costes de las dos tecnologías objeto de estudio, no ofreció ningún resultado. Encontramos en la literatura tres evaluaciones económicas completas que examinaron la eficiencia de la RM DWI-PWI y/o la TCp en el diagnóstico y selección de pacientes candidatos a tratamiento fibrinolítico utilizando datos de los ensayos clínicos disponibles. En concreto, Earnshaw *et al.*⁴⁵ compararon el coste-efectividad en términos de coste por año de vida ganado (AVG), y el coste-utilidad (coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC)) de la TC sin contraste (procedimiento estándar) vs. la TC sin contraste más la RM DWI-PWI en el ámbito de Estados Unidos, concluyendo que, añadir la técnica *mismatch* realizada con RM DWI-PWI a la técnica estándar TC sin contraste suponía unos mayores costes, pero una mejora considerable en salud, resultando una ratio coste-utilidad incremental de 1004 \$ por AVAC, valor muy por debajo de los umbrales de decisión habituales para concluir que una tecnología sanitaria es eficiente. Jackson *et al.*⁴⁶ compararon el coste-efectividad y el coste-utilidad de la TC sin contraste vs. la TC sin contraste más la TCp en el ámbito de Estados Unidos, concluyendo que añadir la técnica *mismatch* realizada con TCp a la técnica estándar TC sin contraste era una estrategia dominante (mejores resultados en salud en términos de AVGs y AVACs y menores costes) en comparación con el procedimiento habitual. Por último, Earnshaw *et al.*⁴⁷ compararon el coste-efectividad y coste-utilidad de las tres estrategias: TC sin contraste, TC sin contraste más RM DWI-PWI y TC sin contraste más TCp en el ámbito del Reino Unido. En este caso, la estrategia de añadir la técnica *mismatch* realizada con TCp a la TC estándar resultó la estrategia dominante. En este trabajo concluyeron que añadir técnicas de imagen como la TCp y la RM DWI-PWI a la TC sim-

ple mejora la selección de pacientes candidatos a tratamiento fibrinolítico, siendo la TCp la técnica de imagen más eficiente.

En los tres estudios se trató de evaluar con qué estrategia se conseguía una mejor relación coste-resultado en salud tras el tratamiento fibrinolítico. Por tanto, estos estudios no cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio, siendo descartados para extracción de resultados.

En este informe se propuso llevar a cabo una evaluación económica para determinar el coste-efectividad de la RM DWI-PWI frente a la TCp en el ámbito del SNS. Sin embargo, la revisión sistemática de la literatura no permitió identificar si el diagnóstico de *mismatch* con RM DWI-PWI al compararla con TCp es más exacto y seguro, y, por tanto, carece de sentido evaluar su eficiencia en términos de coste-efectividad.

Como limitaciones identificadas en la revisión elaborada, es importante señalar una limitación relacionada con el análisis de los datos obtenidos. No se ha podido evaluar la exactitud diagnóstica del método *mismatch* RM DWI-PWI, al no utilizar en ninguno de los estudios incluidos la PET como patrón de referencia, asumiendo en los tres documentos que todos los resultados obtenidos con el método *mismatch* RM DWI-PWI son exactos, produciéndose, por tanto, una sobreestimación del rendimiento de la prueba. Además, no se han calculado los intervalos de confianza en las medidas de exactitud diagnóstica para ninguna de las dos técnicas, *mismatch* RM DWI-PWI y TCp.

Otra limitación de esta revisión está relacionada con deficiencias en la estrategia de búsqueda, al no haberse realizado una estrategia específica para estudios de exactitud diagnóstica y otra para estudios sobre seguridad de la técnica. A este respecto, en la búsqueda realizada no se localizaron estudios sobre seguridad ni se han hallado resultados sobre este tema en los estudios incluidos. Sin embargo, la TCp ha sido tema de discusión debido a la realización de procedimientos con dosis de radiación fuera del rango diagnóstico.

Se ha localizado información en la FDA sobre la sobreexposición de pacientes a la radiación durante la realización de TC craneal de perfusión en 385 pacientes de 6 hospitales en EE.UU. que recibieron dosis de radiación de aproximadamente 8 veces el nivel previsto. Los pacientes recibieron entre 3-4 Gy en la cabeza, cuando la dosis pico en la piel, descrita en la literatura y en los protocolos hospitalarios era de 0,5 Gy. En algunos casos, la dosis excesiva provocó alopecia y eritema⁶³.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica publicó en el año 2012 un documento específico sobre las reacciones a corto y largo plazo por efectos de la radiación en el tejido normal y órganos, donde expone que las reacciones tisulares nocivas en el sistema cerebrovascular y en el cristali-

no ocular (cataratas radiogénicas) son cada vez más importantes cuando la radiación supera la dosis de 0,5 Gy⁶⁴.

Las técnicas de neuroimagen utilizadas para la detección del área de penumbra en pacientes con ictus isquémico se presentan como tema de intervención en ensayos clínicos que se encuentran actualmente en marcha, habiéndose localizado en la base de datos <https://clinicaltrials.gov/> 6 ensayos clínicos relacionados con la técnica de imagen *mismatch*, 4 de ellos mediante TCp y 2 que utilizan RM, lo que muestra el interés que la evaluación de estas pruebas presentan en la comunidad científica y la ausencia de evidencia sólida hasta el momento.

Conclusiones

- La evidencia disponible sobre la comparación de la exactitud y la concordancia de la técnica *mismatch* RM DWI-PWI frente a TCp es escasa y heterogénea, procedente de un estudio de calidad media y dos estudios de calidad baja, por este motivo, los resultados deben ser tomados con cautela.
- La evidencia científica localizada no permite identificar si el diagnóstico de *mismatch* con RM DWI-PWI al compararla con TCp es más exacto y seguro para la detección del área de penumbra y la definición de su extensión, en pacientes con ictus isquémico agudo.
- Los resultados obtenidos sobre concordancia diagnóstica entre RM DWI-PWI y TCp (mediante método *mismatch*) fueron dispares, por lo que no se dispone de evidencia científica sobre si ambas técnicas concuerdan en el diagnóstico o si podrían ser pruebas intercambiables o comparables en los algoritmos diagnósticos de pacientes con ictus isquémico agudo candidatos a fibrinólisis.
- No se localizó evidencia sobre la eficiencia de ambas técnicas de forma comparada ni información de costes y/o impacto presupuestario. La falta de eficacia demostrada de la técnica *mismatch* con RM DWI-PWI frente a la TCp hace inadecuado realizar un análisis de eficiencia de esta tecnología.

Recomendaciones

- Sería recomendable la validación de los parámetros hemodinámicos y del umbral óptimo que deben utilizarse para distinguir el núcleo del infarto y la penumbra isquémica del tejido bien perfundido, así como realizar estudios que respondan mejor a las necesidades de los pacientes con ictus en nuestro Sistema Sanitario.
- Una vez validados los parámetros hemodinámicos, se recomienda la realización de estudios de mejor calidad, sobre la exactitud del método *mismatch* RM DWI-PWI, con un mayor tamaño poblacional y estudios comparativos con otras técnicas, con enmascaramiento de los resultados, comparando cada prueba con los resultados obtenidos con un patrón de referencia validado.

Referencias bibliográficas

1. Haro JM, Tyrovolas S, Garin N, Diaz-Torne C, Carmona L, Sanchez-Riera L, et al. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease study 2010. *BMC Med.* 2014 Dec 5;12:236.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013 Jul;44(7):2064–89.
3. Ministerio de Sanidad y política social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y política social; 2009.
4. Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2006/15.
5. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European cardiovascular disease statistics 2012. Brussels/Sophia Anti-polis: European Heart Network/European Society of Cardiology; 2012.
6. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet .* 2014 Jan 18;383(9913):245–54.
7. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke.* 1977 Jan-Feb;8(1):51-7.
8. Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal “misery-perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke.* 1981 Jul-Aug;12(4):454-9.
9. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2003 Nov;34(11):2729–35.

10. DeLaPaz RL, Wippold FJ 2nd, Cornelius RS, et al. ACR appropriateness criteria® on cerebrovascular disease. *J Am Coll Radiol* 2011;8:532–38.
11. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetsch SW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.*; 2013;34(11):E117–27.
12. Davis S, Donnan GA. Time is Penumbra: imaging, selection and outcome. The Johann Jacob Wepfer award 2014. *Cerebrovasc Dis.* 2014 Jan;38(1):59–72.
13. Heiss W-D. The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The Johann Jacob Wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis. Switzerland: Heiss, Wolf-Dieter. Max Planck Institute for Neurological Research, Cologne, Germany;* 2011;32(4):307–20.
14. Sobesky J. Refining the *mismatch* concept in acute stroke: lessons learned from PET and MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Apr 18;32(7):1416–25.
15. Dani KA, Thomas RGR, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW, et al. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and thresholds. *Ann Neurol*; 2011;70(3):384–401.
16. Guzmán-de-Villoria JA, Fernández-García P, Mateos-Pérez JM, Desco M. Studying cerebral perfusion using magnetic susceptibility techniques: technique and applications. *Radiologia*;54(3):208–20.
17. Perthen JE, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Is quantification of bolus tracking MRI reliable without deconvolution? *Magn Reson Med.* 2002 Jan;47(1):61–7.
18. Zaharchuk G. Theoretical basis of hemodynamic MR imaging techniques to measure cerebral blood volume, cerebral blood flow, and permeability. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(10):1850–8.
19. Kim BJ, Kang HG, Kim H-J, Ahn S-H, Kim NY, Warach S, et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *J stroke*; 2014;16(3):131–45.
20. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Ima-

- ging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):299–309.
21. Christensen S, Campbell BCV, Perez de la Ossa N, Lansberg MG, Straka M, De Silva DA, et al. Optimal perfusion thresholds for prediction of tissue destined for infarction in the combined EPITHET and DEFUSE dataset. *Stroke* 2010;41(4):e297.
 22. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006 Nov;60(5):508–17.
 23. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2009 Feb;8(2):141-50.
 24. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke.* 2006 May;37(5):1227–31.
 25. Demchuk AM, Menon B, Goyal M. Imaging-based selection in acute ischemic stroke trials - a quest for imaging sweet spots. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Sep;1268:63-71.
 26. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Wintermark M. Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jan;196(1):53–60.
 27. Dubey P, Pandey S, Moonis G. Acute stroke imaging: recent updates. *Stroke Res Treat.* 2013 Jan;2013:767212.
 28. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):914–23.
 29. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
 30. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12; 372(11):1009-18.

31. Verma A, Ha AC, Dennie C, Essebag V, Exner DV, Khan N, et al. Canadian Heart Rhythm Society and Canadian Association of Radiologists consensus statement on magnetic resonance imaging with cardiac implantable electronic devices. *Can J Cardiol*. 2014 Oct;30(10):1131-41.
32. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, 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 Mar;44(3):870-947.
33. Jones TR, Kaplan RT, Lane B, Atlas SW, Rubin GD. Single- versus multi-detector row CT of the brain: quality assessment. *Radiology*. 2001 Jun;219(3):750-5.
34. Vachha BA, Schaefer PW. Imaging Patterns and Management Algorithms in Acute Stroke: An Update for the Emergency Radiologist. *Radiol Clin North Am*. 2015 Jul;53(4):801-26, ix.
35. Moratal D, Martí-Bonmatí L, Gili J. Acerca de la exposición a los campos electromagnéticos presentes en resonancia magnética. Directiva Europea 2004/40/EC. *Radiologia*. 2009 Ene-Feb;51(1):30-7; quiz 120-1.
36. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al; ESUR Contrast Medium Safety Committee. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2013 Feb;23(2):307-18.
37. Brix G, Lechel U, Nekolla E, Griebel J, Becker C. Radiation protection issues in dynamic contrast-enhanced (perfusion) computed tomography. *Eur J Radiol*. 2015 Dec;84(12):2347-58.
38. Wouters A, Lemmens R, Dupont P, Thijs V. Wake-up stroke and stroke of unknown onset: a critical review. *Front Neurol*. 2014;5:153.
39. Best AC, Acosta NR, Fraser JE, Borges MT, Brega KE, Anderson T, et al. Recognizing false ischemic penumbras in CT brain perfusion studies. *Radiographics*. 2012 Jul-Aug;32(4):1179-96.
40. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, et al. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013 Jan;35(6):493-501.

41. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010. URL: <http://goo.gl/qhB7od>.
42. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Loefflang M, Scholten R. Chapter 11: Interpreting results and drawing conclusions. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.9*. The Cochrane Collaboration, 2013. URL: <http://goo.gl/IjEBSi>.
43. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff FJ, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339: b2700.
44. European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model® for Diagnostic Technologies v. 1.0r. [Internet]. Helsinki: Finohta; 2008 [citado 23 jul 2015]. URL: <http://goo.gl/ovG4Rp>.
45. Earnshaw SR, Jackson D, Farkouh R, Schwamm L. Cost-effectiveness of patient selection using penumbral-based MRI for intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2009;40(5):1710–20.
46. Jackson D, Earnshaw SR, Farkouh R, Schwamm L. Cost-effectiveness of CT perfusion for selectin patients for intravenous thrombolysis: a US hospital perspective. *Am J Neuroradiol*. 2010 Oct;31(9):1669-74.
47. Earnshaw SR, McDade C, Chapman AM, Jackson D, Schwamm L. Economic impact of using additional diagnostic tests to better select patients with stroke for intravenous thrombolysis in the United Kingdom. *Clin Ther*. 2012 Jul;34(7):1544-58.
48. Schaefer PW, Barak ER, Kamalian S, Gharai LR, Schwamm L, Gonzalez RG, et al. Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke*; 2008;39(11):2986–92.
49. Campbell BC V, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2648–53.
50. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, et al. Comparison of CT perfusion and angiography

- and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology*; 2007;68(9):694–7.
51. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC V, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*; 2012;7(1):74–80.
 52. Abraira V. El índice kappa. *Semer - Med Fam*. 2001 Jan;27(5):247–9.
 53. Carrasco JL, Jover L. Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. *Med Clin (Barc)*. 2004 Feb 15;122(Supl.1):28–34.
 54. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*; 2009;40(2):469–75.
 55. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*; 2010 Dec;41(12):2817–21.
 56. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J. MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography. *Stroke*. 2010 Mar;41(3):443–9.
 57. Leeftang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, Bijlmer HA, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD007394.
 58. Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(4):267-72.
 59. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2006 May;37(5):1334–9.
 60. Campbell BC, Davis SM, Donnan GA. How much diffusion lesion reversal occurs after treatment within three-hours of stroke onset? *Int J Stroke*. 2013 Jul;8(5):329-30.
 61. Tisserand M, Malherbe C, Turc G, Legrand L, Edjlali M, Labeyrie MA, et al. Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis? *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1167-9.

62. 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: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020-35.
63. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Safety investigation of CT brain perfusions cans [Internet]. Silver Spring: FDA; 2010 [citado 23 jun 15]. URL: <http://goo.gl/WKd99t>.
64. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, Macvittie TJ, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*. 2012 Feb;41(1-2):1-322.

Anexos

Anexo 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica

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

Estrategia de búsqueda general

Búsqueda MEDLINE

Límites: Medline (1996-Mayo, semana 3, 2015)

- 1 brain ischemia/ OR exp stroke/ OR Cerebrovascular Circulation/
- 2 (((cerebr* OR brain) adj4 (isch?emic OR accident OR infarct*)) OR stroke OR CVA OR cerebrovascular circulation OR cerebral blood flow).ti,ab.
- 3 1 OR 2
- 4 neuroimaging/ OR diffusion tensor imaging/ OR functional neuroimaging/ OR brain mapping/ OR neuroradiography/ OR magnetic resonance imaging/ OR diffusion magnetic resonance imaging/ OR magnetic resonance angiography/
- 5 (((magnetic AND resonance) OR "MRI") AND (((perfusion* AND diffusion*) adj3 imag*) OR ('dwi' AND 'pwi'))).ti,ab.
- 6 4 OR 5
- 7 tomography/ OR tomography, x-ray/ OR tomography, x-ray computed/ OR Perfusion Imaging/
- 8 ((dynamic adj3 ('CT' OR tomograph*)) OR (perfus* adj3 ('CT' OR tomograph* OR imag*))) OR 'ctp').ti,ab.
- 9 7 OR 8
- 10 3 AND 6 AND 9
- 11 (*mismatch** OR hypoperfus* OR penu?bra OR (perfusion adj2 threshold?)).ti,ab.
- 12 10 AND 11
- 13 limit 12 to animals
- 14 limit 12 to (editorial OR letter)
- 15 13 OR 14
- 16 12 NOT 15

- 17 limit 16 to (english OR french OR italian OR spanish)
- 18 (penu?bra adj2 system?).mp.
- 19 17 NOT 18
- 20 ((threshold? adj3 penumbra) OR (perfusion adj2 threshold?)).ti,ab.
- 21 19 OR 20

Búsqueda EMBASE

Límites: Embase (1996-Mayo, semana 3, 2015)

- 1 'brain ischemia'/de OR 'cerebrovascular accident'/exp
- 2 ((cerebr* OR brain) NEAR/4 (isch\$emic OR accident OR infarct*)):ab,ti
OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR 'cerebrovascular circulation':ab,ti OR
'cerebral blood flow':ab,ti
- 3 #1 OR #2
- 4 'neuroimaging'/exp OR 'diffusion tensor imaging'/de OR 'brain mapping'/
de OR 'neuroradiology'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/de
OR 'diffusion weighted imaging'/de OR 'magnetic resonance angiography'/
de OR 'perfusion weighted imaging'/exp
- 5 magnetic:ab,ti AND resonance:ab,ti OR 'mri':ab,ti AND (perfusion*:ab,ti
AND diffusion*:ab,ti AND imag*:ab,ti OR ('dwi':ab,ti AND 'pwi':ab,ti))
- 6 #4 OR #5
- 7 'tomography'/exp OR 'brain tomography'/exp OR 'computer assisted
tomography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/de
- 8 (dynamic NEAR/3 ('ct' OR tomograph*)):ab,ti OR (perfus* NEAR/3
'ct' OR tomograph* OR imag*)):ab,ti OR 'ctp':ab,ti
- 9 #7 OR #8
- 10 #3 AND #6 AND #9
- 11 mismatch*:ab,ti OR hypoperfus*:ab,ti OR penu\$bra:ab,ti
- 12 (threshold\$ NEAR/3 penumbra):ab,ti
- 13 (threshold\$ NEAR/3 perfusion):ab,ti
- 14 #11 OR #12 OR #13
- 15 #10 AND #14
- 16 #15 NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [ital-
ian]/lim OR [spanish]/lim)
- 17 #16 AND 'human'/de NOT ('conference abstract'/it OR 'conference
paper'/it OR 'conference review'/it OR 'note'/it)

Búsqueda Web of Science

- 1 (((cerebro* OR brain) near/4 (isch?emic OR accident OR infarct*)))
- 2 (stroke OR CVA OR "cerebrovascular circulation" OR "cerebral blood
flow")

- 3 #2 OR #1
- 4 (((MAGNETIC AND RESONANCE) OR “MRI”) AND (((PERFUSION* AND DIFFUSION*) AND IMAG*) OR (“DWI” AND “PWI”))))
- 5 (((DYNAMIC near/3 (“CT” OR TOMOGRAPH*)) OR (PERFUS* near/3 (“CT” OR TOMOGRAPH* OR IMAG*)) OR “CTP”))
- 6 #5 AND #4 AND #3
- 7 (*mismatch* OR HYPOPERFU* OR PENUMBRA?)
- 8 ((THRESHOLD? near/3 PENUMBRA)) OR Tema: ((PERFUSION near/2 THRESHOLD?))
- 9 #8 OR #7
- 10 #9 AND #6
- 11 #9 AND #6
Refinado por: Bases de datos: (WOS OR CCC OR SCIELO)
- 12 #9 AND #6
Refinado por: Bases de datos: (WOS OR CCC OR SCIELO) AND [excluyendo] Tipos de documento: (EDITORIAL OR MEETING OR LETTER)
- 13 #9 AND #6
Refinado por: Bases de datos: (WOS OR CCC OR SCIELO) AND [excluyendo] Tipos de documento: (EDITORIAL OR MEETING OR LETTER) AND Años de publicación: (2014 OR 2015)

Estrategias de búsqueda estudios económicos

Búsqueda MEDLINE

Límites: Medline (1996-Mayo, semana 3, 2015)

- 1 brain ischemia/ OR exp stroke/ OR Cerebrovascular Circulation/ (115527)
- 2 (((cerebr* OR brain) adj4 (isch?emic OR accident OR infarct*)) OR stroke OR CVA OR cerebrovascular circulation OR cerebral blood flow).ti,ab. (158373)
- 3 1 OR 2 (193998)
- 4 neuroimaging/ OR diffusion tensor imaging/ OR functional neuroimaging/ OR brain mapping/ OR neuroradiography/ OR magnetic resonance imaging/ OR diffusion magnetic resonance imaging/ OR magnetic resonance angiography/ (306037)
- 5 (((magnetic AND resonance) OR “MRI”) AND (((perfusion* AND diffusion*) adj3 imag*) OR (‘dwi’ AND ‘pwi’))).ti,ab. (1288)
- 6 4 OR 5 (306296)

- 7 tomography/ OR tomography, x-ray/ OR tomography, x-ray computed/
OR Perfusion Imaging/ (219249)
- 8 ((dynamic adj3 ('CT' OR tomograph*)) OR (perfus* adj3 ('CT' OR
tomograph* OR imag*)) OR 'ctp').ti,ab. (14190)
- 9 7 OR 8 (229864)
- 10 3 AND 6 AND 9 (4957)
- 11 (*mismatch** OR *hypoperfus** OR *penu?bra* OR (perfusion adj2 thresh-
old?)).ti,ab. (42314)
- 12 10 AND 11 (594)
- 13 limit 12 to animals (54)
- 14 limit 12 to (editorial OR letter) (7)
- 15 13 OR 14 (61)
- 16 12 NOT 15 (533)
- 17 limit 16 to (english OR french OR italian OR spanish) (512)
- 18 (*penu?bra adj2 system?*).mp. (93)
- 19 17 NOT 18 (506)
- 20 ((threshold? adj3 penumbra) OR (perfusion adj2 threshold?)).ti,ab. (83)
- 21 19 OR 20 (567)
- 22 ec.fs,xs. (249059)
- 23 exp Socioeconomic Factors/ (219005)
- 24 exp Economics/ (299282)
- 25 (fiscal OR financial OR finance OR (cost* OR pric* OR effectiven* OR
economic*)) OR funding).ti,ab. (654006)
- 26 22 OR 23 OR 24 OR 25 (1035497)
- 27 21 AND 26 (9)

Búsqueda EMBASE

Límites: Embase (1996-Mayo, semana 3, 2015)

- 1 'brain ischemia'/de OR 'cerebrovascular accident'/exp
- 2 ((cerebr* OR brain) NEAR/4 (isch\$emic OR accident OR infarct*)):ab,-
ti OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR 'cerebrovascular circulation':ab,ti
OR 'cerebral blood flow':ab,ti
- 3 'brain ischemia'/de OR 'cerebrovascular accident'/exp OR ((cerebr*
OR brain) NEAR/4 (isch\$emic OR accident OR infarct*)):ab,ti OR
stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR 'cerebrovascular circulation':ab,ti OR 'cer-
ebral blood flow':ab,ti
- 4 'neuroimaging'/exp OR 'diffusion tensor imaging'/de OR 'brain map-
ping'/de OR 'neuroradiology'/exp OR 'nuclear magnetic resonance
imaging'/de OR 'diffusion weighted imaging'/de OR 'magnetic reso-
nance angiography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/exp

- 5 magnetic:ab,ti AND resonance:ab,ti OR 'mri':ab,ti AND (perfusion*:ab,ti AND diffusion*:ab,ti AND imag*:ab,ti OR ('dwi':ab,ti AND 'pwi':ab,ti))
- 6 'neuroimaging'/exp OR 'diffusion tensor imaging'/de OR 'brain mapping'/de OR 'neuroradiology'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/de OR 'diffusion weighted imaging'/de OR 'magnetic resonance angiography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/exp OR (magnetic:ab,ti AND resonance:ab,ti OR 'mri':ab,ti AND (perfusion*:ab,ti AND diffusion*:ab,ti AND imag*:ab,ti OR ('dwi':ab,ti AND 'pwi':ab,ti)))
- 7 'tomography'/exp OR 'brain tomography'/exp OR 'computer assisted tomography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/de
- 8 (dynamic NEAR/3 ('ct' OR tomograph*)):ab,ti OR 27,018 22 May 2015 (perfus* NEAR/3 ('ct' OR tomograph* OR imag*)):ab,ti OR 'ctp':ab,ti
- 9 'tomography'/exp OR 'brain tomography'/exp OR 'computer assisted tomography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/de OR (dynamic NEAR/3 ('ct' OR tomograph*)):ab,ti OR (perfus* NEAR/3 ('ct' OR tomograph* OR imag*)):ab,ti OR 'ctp':ab,ti
- 10 'brain ischemia'/de OR 'cerebrovascular accident'/exp OR ((cerebr* OR brain) NEAR/4 (isch\$emic OR accident OR infarct*)):ab,ti OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR 'cerebrovascular circulation':ab,ti OR 'cerebral blood flow':ab,ti AND ('neuroimaging'/exp OR 'diffusion tensor imaging'/de OR 'brain mapping'/de OR 'neuroradiology'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/de OR 'diffusion weighted imaging'/de OR 'magnetic resonance angiography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/exp OR (magnetic:ab,ti AND resonance:ab,ti OR 'mri':ab,ti AND (perfusion*:ab,ti AND diffusion*:ab,ti AND imag*:ab,ti OR ('dwi':ab,ti AND 'pwi':ab,ti)))) AND ('tomography'/exp OR 'brain tomography'/exp OR 'computer assisted tomography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/de OR (dynamic NEAR/3 ('ct' OR tomograph*)):ab,ti OR (perfus* NEAR/3 ('ct' OR tomograph* OR imag*)):ab,ti OR 'ctp':ab,ti)
- 11 *mismatch**:ab,ti OR hypoperfus*:ab,ti OR penumbra:ab,ti
- 12 'brain ischemia'/de OR 'cerebrovascular accident'/exp OR ((cerebr* OR brain) NEAR/4 (isch\$emic OR accident OR infarct*)):ab,ti OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR 'cerebrovascular circulation':ab,ti OR 'cerebral blood flow':ab,ti AND ('neuroimaging'/exp OR 'diffusion tensorimaging'/de OR 'brain mapping'/de OR 'neuroradiology'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/de OR 'diffusion weighted imaging'/de OR 'magnetic resonance angiography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/exp OR (magnetic:ab,ti AND resonance:ab,ti OR 'mri':ab,ti AND (perfusion*:ab,ti AND diffusion*:ab,ti AND imag*:ab,ti OR ('dwi':ab,ti AND 'pwi':ab,ti)))) AND ('tomography'/exp OR 'brain tomography'/exp OR 'computer assisted tomography'/de OR

- 'perfusion weighted imaging'/de OR (dynamic NEAR/3 ('ct' OR tomograph*)):ab,ti OR (perfus* NEAR/3 ('ct' OR tomograph* OR imag*)):ab,ti OR 'ctp':ab,ti) AND (mismatch*:ab,ti OR hypoperfus*:ab,ti OR penumbra:ab,ti)
- 13 (threshold\$ NEAR/3 perfusion):ab,ti
- 14 (threshold\$ NEAR/3 penumbra):ab,ti
- 15 (threshold\$ NEAR/3 perfusion):ab,ti OR (threshold\$ NEAR/3 penumbra):ab,ti.
- 16 'brain ischemia'/de OR 'cerebrovascular accident'/exp OR ((cerebr* OR brain) NEAR/4 (isch\$emic OR accident OR infarct*)):ab,ti OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR 'cerebrovascular circulation':ab,ti OR 'cerebral blood flow':ab,ti AND ('neuroimaging'/exp OR 'diffusion tensor imaging'/de OR 'brain mapping'/de OR 'neuroradiology'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/de OR 'diffusion weighted imaging'/de OR 'magnetic resonance angiography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/exp OR (magnetic:ab,ti AND resonance:ab,ti OR 'mri':ab,ti AND (perfusion*:ab,ti AND diffusion*:ab,ti AND imag*:ab,ti OR ('dwi':ab,ti AND 'pwi':ab,ti)))) AND ('tomography'/exp OR 'brain tomography'/exp OR 'computer assisted tomography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/de OR (dynamic NEAR/3 ('ct' OR tomograph*)):ab,ti OR (perfus* NEAR/3 ('ct' OR tomograph* OR imag*)):ab,ti OR 'ctp':ab,ti) AND (mismatch*:ab,ti OR hypoperfus*:ab,ti OR penumbra:ab,ti) OR (threshold\$ NEAR/3 perfusion):ab,ti OR (threshold\$ NEAR/3 penumbra):ab,ti
- 17 'socioeconomics'/mj OR 'cost benefit analysis'/mj OR 'cost effectiveness analysis'/mj OR 'cost of illness'/mj OR 'cost control'/mj OR 'economic aspect'/mj OR 'financial management'/mj OR 'health care cost'/mj OR 'health care financing'/mj OR 'health economics'/mj OR 'hospital cost'/mj OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/mj OR cost*:ti OR pric*:ti OR effective*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti
- 18 'brain ischemia'/de OR 'cerebrovascular accident'/exp OR ((cerebr* OR brain) NEAR/4 (isch\$emic OR accident OR infarct*)):ab,ti OR stroke:ab,ti OR cva:ab,ti OR 'cerebrovascular circulation':ab,ti OR 'cerebral blood flow':ab,ti AND ('neuroimaging'/exp OR 'diffusion tensor imaging'/de OR 'brain mapping'/de OR 'neuroradiology'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/de OR 'diffusion weighted imaging'/de OR 'magnetic resonance angiography'/de OR 'perfusion weighted imaging'/exp OR (magnetic:ab,ti AND resonance:ab,ti OR 'mri':ab,ti AND (perfusion*:ab,ti AND diffusion*:ab,ti AND imag*:ab,ti OR ('dwi':ab,ti AND 'pwi':ab,ti)))) AND ('tomography'/exp OR 'brain tomography'/exp OR 'computer assisted tomography'/

de OR 'perfusion weighted imaging'/de OR (dynamic NEAR/3 ('ct' OR tomograph*)):ab,ti OR (perfus*NEAR/3 ('ct' OR tomograph* OR imag*)):ab,ti OR 'ctp':ab,ti) AND (mismatch*:ab,ti OR hypoperfus*:ab,ti OR penumbra:ab,ti) OR (threshold\$ NEAR/3 perfusion):ab,ti OR (threshold\$ NEAR/3 penumbra):ab,ti AND ('socioeconomics'/mj OR 'cost benefit analysis'/mj OR 'cost effectiveness analysis'/mj OR 'cost of illness'/mj OR 'cost control'/mj OR 'economic aspect'/mj OR 'financial management'/mj OR 'health care cost'/mj OR 'health care financing'/mj OR 'health economics'/mj OR 'hospital cost'/mj OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/mj OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti)

Anexo 2: Evaluación de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas

| ARTÍCULO | | PACIENTES | | PRUEBA | | | | RESULTADOS | | | PÉRDIDAS | |
|------------|------|---------------------------|---|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|--|-----------------------------------|---|--|-------------------------|
| Autor | Año | Pacientes representativos | Criterios de selección de los criterios | Prueba de referencia óptima | Tiempo corto entre ambas pruebas | Todos los pacientes hicieron PR | Todos la misma PR | Nueva prueba bien descrita para reproducción | Interpretación enmascarada del PR | Nueva prueba, mismos datos que en la practica | Se recogieron resultados no interpretables | Explicación de pérdidas |
| Wintermark | 2007 | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Schaefer | 2008 | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | Sí | Incierto | Sí | Sí | Sí |
| Campbell | 2012 | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | Parcialmente* | Incierto | Sí | Sí | Sí |

* No aporta la información del contraste utilizado en RM. PD: Pruebas diagnósticas, PR: patrón de referencia

Anexo 3: Escala de nivel de evidencia

| Niveles de evidencia para estudios de exactitud diagnóstica (NICE 2006) | | |
|---|---|-----------------------|
| Niveles de evidencia | Tipo de evidencia | Probabilidad de sesgo |
| Ia | Revisión sistemática con homogeneidad (a) de estudios nivel 1 (b) | Baja |
| Ib | Estudios nivel 1(b) | Baja |
| II | Estudios nivel 2 (c) Revisión sistemática de estudios nivel 2 | Moderada |
| III | Estudios nivel 3 (d) Revisión sistemática de estudios nivel 3 | Alta |
| IV | Consenso de expertos o recomendaciones basadas en fisiología y estudios básicos | Alta |

- (a) Homogeneidad significa que no hay o solo son menores variaciones en la dirección y grado de los resultados entre los estudios incluidos.
- (b) Estudios nivel 1:
- Usan comparación enmascarada de la prueba con un patrón de referencia validado.
 - En una muestra de pacientes que reflejan la población a la que se aplicará el test.
- (c) Estudios nivel 2 son aquellos que tiene solo uno de los siguientes:
- Población restringida (la muestra no refleja la población a la que se aplicará el test).
 - Utilizan un patrón de referencia de baja calidad (definido como aquel en que el test está incluido en la referencia o donde el test afecta a la referencia).
 - La comparación entre el test y la referencia no es enmascarada.
 - Estudios de casos y controles.
- (d) Estudios nivel 3 son aquellos que tienen dos o más de las características especificadas para los estudios de nivel 2.

Anexo 4: Evaluación de la calidad de estudios económicos

| Drummond, 2001. Check-list Metodología Evaluaciones Económicas | |
|---|--|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse? - ¿Examinó el estudio tanto los costes como los efectos del (de los) servicio(s) o programa(s)? - ¿Incluyó el estudio una comparación entre alternativas? - ¿Se hizo explícito el punto de vista adoptado en el análisis y se situó el estudio en un contexto concreto de toma de decisiones? |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí (es decir, puede decirme quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia)? - ¿Se omitió alguna alternativa importante? - ¿Se consideró (debería haberse considerado), la alternativa de no hacer nada? |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios? - ¿Se hizo mediante un ensayo clínico controlado aleatorio? De ser así, ¿reflejaba el protocolo del ensayo lo que ocurre en la práctica ordinaria? - ¿Se estableció la efectividad revisando los estudios clínicos? - ¿Se utilizaron datos de observación o asunciones para establecer la efectividad? En ese caso, ¿cuáles son los potenciales sesgos en los resultados? |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa? - ¿Fue el rango suficientemente amplio para la pregunta de investigación en cuestión? - ¿Cubrió todos los puntos de vista relevantes? (Se incluyen entre ellos el comunitario o social, así como el de los pacientes y las terceras partes pagadoras. Dependiendo del análisis concreto, otros puntos de vista podrían también ser relevantes). - ¿Se incluyeron los costes de capital, además de los de funcionamiento? |
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas (por ejemplo, horas de enfermería, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, o años de vida ganados)? - ¿Se dejó de medir alguno de los elementos previamente identificados? De ser así, ¿significa ello que no tienen ningún peso en el análisis subsiguiente? - ¿Hubo alguna circunstancia especial (por ejemplo, uso conjunto de recursos) que hiciera difícil la medición? ¿Se trataron de forma adecuada estas circunstancias? |
| 6 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias? - ¿Se identificaron claramente las fuentes de todos los valores? (Entre las posibles fuentes se hallan los valores del mercado, puntos de vista y preferencias de los pacientes o los clientes, puntos de vista de los políticos y opiniones de los profesionales sanitarios). - ¿Se utilizaron valores de mercado para aquellos cambios que implicasen recursos ganados o perdidos? - ¿En ausencia de valores de mercado (por ejemplo, el trabajo voluntario) o éstos no reflejaban los valores reales (cesión de una solar a un precio inferior al de mercado), ¿se efectuaron ajustes para aproximarse a los valores de mercado? - ¿Fue la valoración de las consecuencias apropiada para la pregunta planteada (es decir, se seleccionó el tipo o tipos de análisis idóneo(s) –coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad)? |

Drummond, 2001. Check-list Metodología Evaluaciones Económicas

| | |
|----|--|
| 7 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal? - ¿Se “descontaron” los costes y consecuencias que tienen lugar en el futuro para obtener sus valores actuales? - ¿Se aportó alguna justificación de la tasa de descuento aplicada? |
| 8 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas? - ¿Se compararon los costes adicionales (incrementales) de una alternativa y cada una de las demás con los efectos adicionales, beneficios o utilidades producidos? |
| 9 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias? - Si los datos sobre costes y consecuencias eran estocásticos, ¿se efectuaron los análisis estadísticos adecuados? - Si se hizo un análisis de sensibilidad, ¿se justificaron (para los parámetros clave del estudio) los rangos de los valores? - ¿Fueron los resultados del estudio sensibles a las modificaciones en los valores (dentro del rango asumido para el análisis de sensibilidad, o dentro del intervalo de confianza en torno al ratio entre costes y consecuencias)? |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> - ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios? - ¿Se basaron las conclusiones del análisis en algún índice o razón global entre costes y consecuencias (por ejemplo, la ratio coste-efectividad)? De ser así, ¿se interpretó dicho índice inteligentemente, o de forma mecanicista? - ¿Se compararon los resultados con los obtenidos por otros que investigaron la misma cuestión? De ser así, ¿se tomaron en cuenta posibles diferencias en la metodología de estudio? - ¿Discutió el estudio la generalización de los resultados a otras situaciones o grupos de pacientes/clientes? - ¿Aludió el estudio o tuvo en cuenta, otros factores importantes (por ejemplo, la distribución de los costes y consecuencias, o temas éticos relevantes) en la elección o decisión considerada? - ¿Discutió el estudio cuestiones de puesta en práctica, como la viabilidad de adoptar el programa “preferido” dadas las restricciones financieras o de otro tipo, y la posibilidad de reubicar cualquier recurso liberado en otros programas que valieran la pena? |

