

Un ensayo clínico de fase 3, de etiqueta abierta y aleatorizado de 500 sujetos de cirugía mínimamente invasiva más alteplasa en la evacuación de hemorragia intracerebral (MISTIE III)

Wendy C Ziai , ¹ Nichol McBee , ² Karen Lane , ² Kennedy R Lees , ³ Jesse Dawson , ⁴ Paul Vespa , ⁵ Richard E Thompson , ⁶ A David Mendelow , ⁷ Carlos S Kase , ⁸ J Ricardo Carhuapoma , ¹ Carol B Thompson , ⁹ Steven W. Mayo , ¹⁰ Pat Reilly , ^{11,12} Scott Janis , ¹³ Craig S Anderson , ^{14,15} Mark R Harrigan , ¹⁶ Paul J Camarata , ¹⁷ Jean-Louis Caron , ¹⁸ Mario Zuccarello , ¹⁹ Issam A Awad , ²⁰ y Daniel F Hanley ² , investigadores de MISTIE III

[Int J Stroke. 2019 Jul; 14 \(5\): 548–554.](#)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706298/>

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

Resumen

Justificación e hipótesis:

La extirpación quirúrgica de la hemorragia intracerebral espontánea (HIC) puede reducir la destrucción secundaria del tejido cerebral. Sin embargo, los grandes ensayos quirúrgicos de craneotomía no han demostrado una mejoría definitiva en los resultados clínicos. La cirugía mínimamente invasiva (MIS) puede limitar la lesión del tejido quirúrgico, y la evidencia reciente respalda la prueba de estos enfoques en ensayos clínicos grandes.

Métodos y diseño:

MISTIE III es un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto iniciado por un investigador que investiga si la evacuación de coágulos mínimamente invasiva con trombólisis mejora los resultados funcionales a los 365 días en comparación con el tratamiento conservador. Los pacientes con inicio de síntomas conocido dentro de las 24 h de la tomografía computarizada (TC) confirmada por tomografía computarizada (TC), volumen de HIC supratentorial ≥ 30 ml y reflejos del tronco encefálico intactos se examinaron con una tomografía computarizada de estabilidad al menos 6 h después de la tomografía computarizada de diagnóstico. Los pacientes que cumplían con los criterios clínicos y de imagen (sin coagulopatía en curso; sin sospecha de aneurisma, malformación arteriovenosa o cualquier otra anomalía vascular; y tamaño estable del hematoma en exploraciones consecutivas) fueron asignados al azar a MIS más trombólisis o tratamiento médico. El tamaño de la muestra de 500 se basó en los resultados de un estudio de fase 2.

Resultados del estudio:

La medida de resultado primaria es la escala de Rankin modificada dicotomizada 0-3 frente a 4-6 a los 365 días ajustando por variables de gravedad. Los resultados clínicos secundarios incluyen la escala de resultados de Glasgow extendida dicotomizada y la mortalidad por todas las causas a los 365 días; tasa y extensión de la eliminación de coágulos de sangre parenquimatosos; disposición del paciente a los 365 días; eficacia a los 180 días; tipo e intensidad del manejo de la UCI; y medidas de calidad de vida. La seguridad se evaluó a los 30 días y durante todo el estudio.

Palabras clave: ensayo controlado aleatorizado, protocolos, hemorragia intracerebral, accidente cerebrovascular, cirugía, cirugía mínimamente invasiva, trombólisis.

[Introducción](#)

La hemorragia intracerebral (HIC) representa 10 a 15% de todos los accidentes cerebrovasculares con una incidencia de 24,6 por 100.000 personas-año, y está aumentando debido al aumento del uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios y al envejecimiento de la población. ¹ La carga de la HIC espontánea es significativa, con una mortalidad de hasta el 50% en los primeros 30 días, estancias hospitalarias prolongadas y una morbilidad igualmente baja con más de la mitad de los supervivientes que no logran la independencia funcional. ^{2,3} A pesar de la investigación sustancial que demuestra la seguridad de una variedad de tratamientos médicos generales y específicos, la HIC sigue siendo una enfermedad sin una terapia específica y representa gran parte de la carga social del accidente cerebrovascular. ⁴

Las pautas actuales establecen que la evacuación de un hematoma supratentorial o una hemicraniectomía descompresiva podría salvar la vida de los pacientes en deterioro, pero que la evacuación temprana del hematoma no es claramente beneficiosa para los pacientes que por lo demás están estables. ^{5,6} La reducción quirúrgica del volumen del hematoma es atractiva con las ventajas teóricas de aliviar el desplazamiento del parénquima, aliviar la presión intracraneal y mitigar los efectos neurotóxicos de los componentes del coágulo, incluida la trombina, los productos de degradación de la hemoglobina y las cascadas inflamatorias. ^{7,8} Sin embargo, los ensayos de evacuación quirúrgica abierta (craneotomía) no han alterado los resultados después de ninguna cirugía temprana en todos los pacientes elegibles ⁹ o cirugía retrasada solo en aquellos que se deterioran. ¹⁰⁻¹³ Los metanálisis de craneotomía estándar o de todos los procedimientos quirúrgicos para la HIC, en comparación con el tratamiento médico conservador, demuestran una pequeña ventaja para la cirugía, pero con problemas de heterogeneidad y calidad de los ensayos. Un análisis de subgrupos de craneotomía para la HIC lobar sin extensión intraventricular no demostró ningún beneficio funcional significativo de la cirugía y solo una tendencia hacia el beneficio de la mortalidad. ¹¹

Al limitar el tamaño de la abertura craneal y minimizar la rotura incisional del tejido cerebral, las series clínicas y los ensayos de cirugía mínimamente invasiva (MIS) sugieren beneficios, pero adolecen de heterogeneidad de elegibilidad, medición del punto final y problemas de ejecución quirúrgica. ^{12,14-15} Existen grandes variaciones de procedimiento en las técnicas de MIS que combinan múltiples elementos quirúrgicos. ¹⁶⁻²² Para permitir la comparación directa, los estudios prospectivos deben estandarizar la precisión de la focalización, la entrada craneal, la extracción mecánica y el criterio de valoración de la tarea quirúrgica. Un metanálisis informó que la aspiración estereotáctica dentro de las 24 o 72 h disminuyó significativamente las probabilidades de muerte o dependencia en el seguimiento final en comparación con el tratamiento médico o la craneotomía. ¹⁵ Recientemente, el ensayo Cirugía mínimamente invasiva más alteplasa en evacuación de hemorragia intracerebral (MISTIE) II demostró que el coágulo intraparenquimatoso puede ser dirigido y drenado de forma segura mediante aspiración con un procedimiento de catéter guiado por imágenes estandarizado seguido de administración intrahematoma de alteplasa durante 3 días. ^{22,23} Los resultados del ensayo informaron una mejora potencial en los resultados clínicos en los pacientes tratados quirúrgicamente (un 10% de mejoría en la función en el umbral de la escala de Rankin modificada [mRS] 0-3 en comparación con el brazo de control a los 180 días). ²³ Estos hallazgos apoyan la reducción de la lesión metabólica tóxica con MIS reportado en modelos animales. ²⁴

La evacuación de coágulos mínimamente invasiva con trombólisis intrahematoma es, por tanto, una terapia racional, con datos sustanciales que respaldan su seguridad. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario en la práctica clínica. Por lo tanto, diseñamos un ensayo controlado aleatorizado de fase 3, explicativo, multisitio, de tamaño suficiente para probar la hipótesis clínica de que el coágulo parenquimatoso podría ser dirigido con precisión, a través de una abertura craneal mínima, y drenado de manera segura, navegando con un catéter estereotáctico en un procedimiento estandarizado y usando inyecciones seriadas de alteplasa. Presumimos que este enfoque específico para la reducción del volumen del hematoma mejoraría los resultados clínicos en pacientes con HIC.

Objetivos del estudio

El objetivo principal de eficacia es demostrar que MIS más alteplasa mejora el resultado funcional con un aumento del 12% en la proporción con puntuaciones de mRS de 0 a 3 en comparación con los sujetos tratados médicamente a los 365 días. El principal objetivo de seguridad es demostrar que el manejo temprano con MIS y alteplasa es seguro para el tratamiento de la HIC en relación con las tasas de mortalidad, resangrado e infección en sujetos tratados médicamente a los 30 días.

Los pacientes fueron reclutados desde diciembre de 2013 hasta agosto de 2017. La recopilación de datos finalizó en septiembre de 2018.

Métodos

Diseño

MISTIE III es una evaluación de fase 3, abierta, multicéntrica, de fase 3 iniciada por un investigador, adaptativamente aleatorizada 1: 1 de lisis de MIS e ICH con alteplasa versus atención médica convencional (Figura 1). El estudio (n = 500) evaluó la eficacia y seguridad de MIS más 1,0 mg de alteplasa cada 8 h durante hasta nueve dosis en comparación con sujetos tratados médicamente. Las evaluaciones de resultados fueron realizadas por investigadores locales certificados y adjudicadas por investigadores centrales cegados. El protocolo se ha registrado en el clinicaltrials.gov ([NCT01827046](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827046)) y aprobado por la Junta de Revisión Institucional de cada sitio. El protocolo completo y el plan de análisis estadístico están disponibles en [Clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01827046](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827046) .

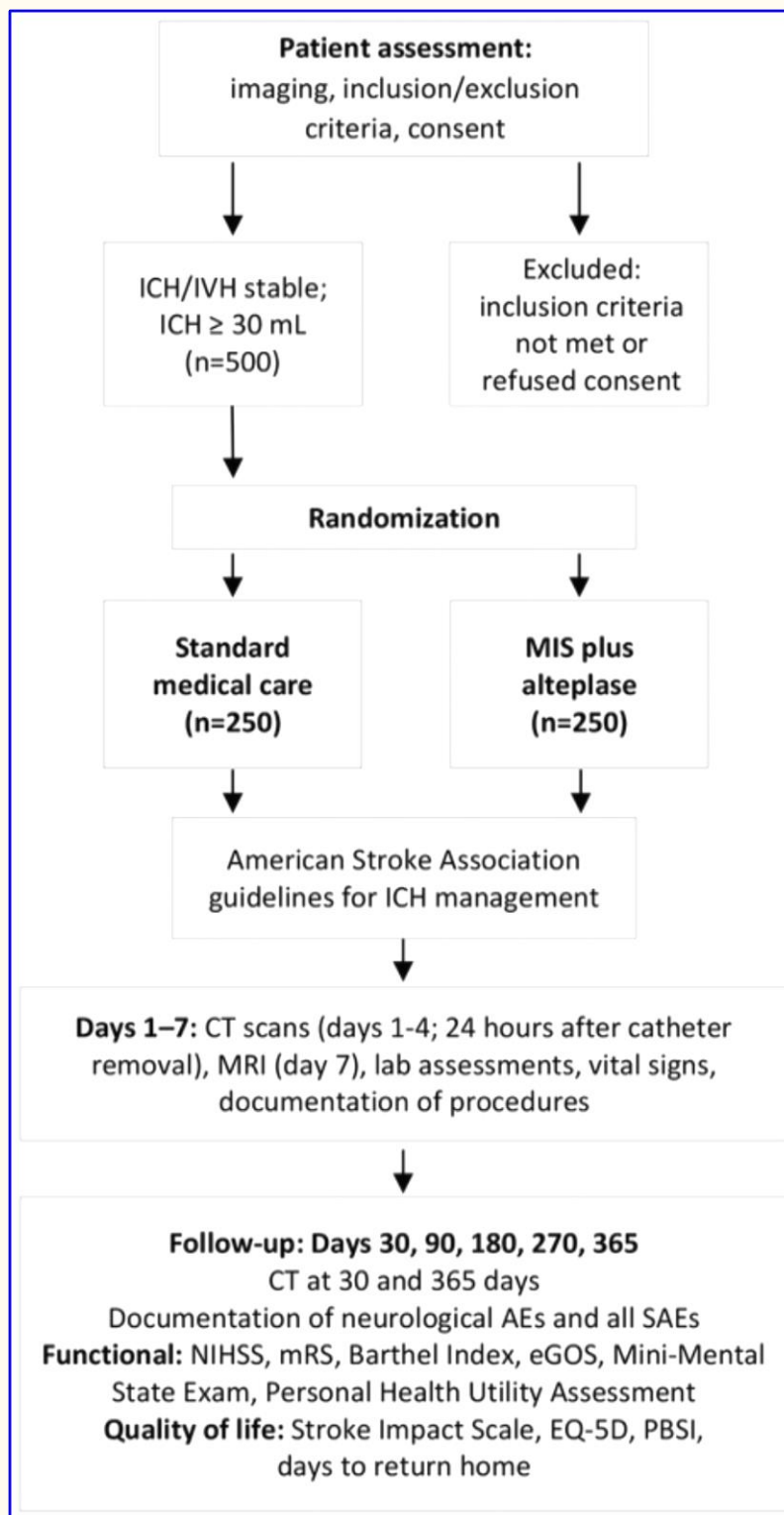


Figura 1. Diagrama de flujo de evaluación del estudio MISTIE III.

EA: evento adverso; TC: tomografía computarizada; eGOS: escala de resultados de Glasgow ampliada; EQ-5D: EuroQol de 5 dimensiones; HIC: hemorragia intracerebral; IVH: hemorragia intraventricular; MIS: cirugía mínimamente invasiva; IRM: resonancia magnética; mRS: escala de Rankin modificada; NIHSS: Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud; PBSI: índice de accidentes cerebrovasculares basado en preferencias; SAE: evento adverso grave.

Población de pacientes

Se examinaron pacientes masculinos y femeninos funcionalmente independientes (mRS histórica ≤ 1), edad ≥ 18 años, con HIC espontánea, no traumática con o sin hemorragia intraventricular (Hiv). (Consulte la [Tabla B complementaria](#) para conocer los criterios completos de inclusión y exclusión).

Los pacientes elegibles se identificaron tras el diagnóstico de HIC. Se realizó una angiografía por tomografía computarizada (ATC) o una angiografía por sustracción digital antes de la aleatorización para descartar una patología cerebrovascular o cerebral.

subyacente. Si la ATC estaba contraindicada por insuficiencia renal, se utilizó angiografía por resonancia magnética. Se realizó una resonancia magnética (MRI) al inicio del estudio y se repitió una vez entre los días 7 y 10 (± 1 día) para evaluar el edema y la isquemia cerebral.

Se requirió una tomografía computarizada diariamente los días 1 a 4 después de la aleatorización y se repitió aproximadamente 24 h después de la extracción del catéter ICH en sujetos quirúrgicos o el día 5 en sujetos médicos. Se realizó una tomografía computarizada no programada si el sujeto mejoraba o empeoraba en más de 2 puntos en la puntuación motora de la escala de coma de Glasgow (GCS) durante 8 h.

Aleatorización

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a MIS con alteplasa o atención estándar de acuerdo con un procedimiento centralizado coordinado a través del sistema de captura de datos electrónicos (EDC) (VISION, Prelude Dynamics, LLC, Austin, TX, EE. UU.) Utilizando un método covariable-adaptativo.²⁵ El diseño de Pocock y Simon²⁶ se utilizó para mejorar el equilibrio entre los brazos del estudio en el número de sujetos con ciertas variables fuertemente predictivas de los resultados funcionales (mRS) a los 365 días después del accidente cerebrovascular, incluida la edad, el volumen del coágulo previo a la aleatorización y la gravedad inicial de la enfermedad. deterioro medido por GCS.²⁷ Antes de la aleatorización, para cada paciente entrante, se determinó el desequilibrio entre los brazos de tratamiento utilizando los datos disponibles acumulados sobre edad, volumen de coágulos y GCS. Luego, el paciente fue aleatorizado con alta probabilidad (p. Ej., Lanzamiento de una moneda ponderada) al brazo de tratamiento que reduciría el desequilibrio. No se consideró a los pacientes para la aleatorización adaptativa hasta que su centro había inscrito a dos pacientes en cada grupo de tratamiento mediante la aleatorización en bloque dentro del centro.

Intervención

Cuidado estándar

Los sujetos fueron seguidos diariamente durante seis días después de la aleatorización y regresaron para seguimiento en los días 30, 180 y 365. El seguimiento telefónico ocurrió en los días 90 y 270. Todos los sujetos fueron tratados médicamente usando las pautas publicadas de tratamiento de hemorragia intracerebral y cuidados intensivos estándar protocolos de la unidad de cuidados intensivos (UCI) como el manejo de la presión intracraneal (PIC), el estado neurológico, el manejo cardiovascular, la atención respiratoria, el soporte nutricional, la profilaxis de la tromboembolia venosa y la retirada de las decisiones de soporte vital ([Tabla C complementaria](#))). Se prohibió la fibrinólisis por hemorragia intraventricular, aunque se permitió que los lavados con solución salina normales despejaran un drenaje extraventricular obstruido. La selección del centro de ensayo se estandarizó mediante la evaluación del equipo del sitio (por ejemplo, cirujano, intensivista, coordinador del estudio), instalaciones, censo de población objetivo y equilibrio para el diseño del ensayo propuesto.

Cirugía y terapia con alteplasa

En los individuos aleatorizados para recibir MIS más alteplasa, después de la administración del anestésico apropiado, usamos un estilete guiado por imágenes o imágenes en tiempo real para colocar una cánula rígida dentro de los dos tercios medios del diámetro total del hematoma. La aspiración cuidadosa del hematoma se realizó a mano alzada con una jeringa de 10 ml hasta que ya no hubo ningún componente líquido del coágulo en el aspirado o hasta la primera resistencia. Luego pasamos un catéter de ventriculostomía blanda a través de la vaina exterior de la cánula, también con estilete guiado por imagen o imagen en tiempo real, dejando el catéter blando con todas sus perforaciones en el centro de la porción distal del hematoma residual. El catéter se tunelizó por vía subcutánea lejos de la incisión y se conectó a una llave de paso de tres vías y un sistema de drenaje cerrado.

Se requirió un período de estabilización posquirúrgico de 6 h con un sistema de drenaje abierto antes de la primera administración de alteplasa para reducir la posibilidad de hemorragia secundaria. Si se observaba una nueva hemorragia o expansión de la hemorragia en la TC posoperatoria, se realizaba otra después de 12 h de espera. Cuando el sangrado se estabilizó, se pudo iniciar la dosificación.

A menos que se alcanzara un criterio de valoración de la lisis del coágulo o se produjera un criterio de valoración adverso del tratamiento (por ejemplo, hemorragia sintomática), los sujetos recibieron 1,0 mg de alteplasa a través del catéter intrahematoma cada 8 h durante hasta nueve dosis. Esto fue seguido por un lavado de 3 ml de solución salina estéril para asegurar la eliminación de alteplasa del catéter y la entrega al coágulo. Después de cada dosis, sujetamos el catéter durante 1 hora y luego lo volvimos a abrir para drenaje por gravedad durante 7 horas.

El éxito del tratamiento fue la reducción del volumen del coágulo a 15 ml o menos (según ABC / 2) en una tomografía computarizada. Se permitió que continuara la dosificación hasta que el volumen del coágulo se redujo aún más a ≤ 10 ml. Una vez que se alcanzó el punto final, el catéter se mantuvo abierto para drenar durante 24 a 36 h y luego se retiró. La infección se controló mediante cultivo de la punta del catéter intrahematoma al retirarlo. El juicio clínico neuroquirúrgico guió el reemplazo de catéteres. El Centro Quirúrgico, ubicado en la Universidad de Chicago, revisó toda la planificación de la trayectoria, la

colocación de catéteres y las evaluaciones de extracción de coágulos monitoreadas, los protocolos de interrupción del catéter y la seguridad y eficacia del procedimiento quirúrgico ([Tabla complementaria D](#)).

Cegador

Las evaluaciones de mRS de 30, 180 y 365 días se registraron y se transfirieron a la Universidad de Glasgow (Glasgow, Reino Unido) para su calificación por revisores capacitados y cegados.

Resultados

La medida de resultado primaria es la mRS adjudicada, dicotomizada como mRS 0-3 frente a 4-6 a los 365 días después del ictus. Las medidas de resultado secundarias incluyen: Escala de Resultados de Glasgow extendida dicotomizada resultados buenos (4-8) versus malos (1-3) a los 365 días; mortalidad por todas las causas longitudinalmente desde ictus hasta 365 días; relación entre la eliminación de coágulos y el resultado funcional utilizando métodos de área bajo la curva (AUC); disposición del paciente como días de residencia y lugar de alta; Eficacia de 180 días; tipo e intensidad del manejo de la UCI; y EuroQol 5-Dimension (EQ-5D) y escala analógica visual (EQ-VAS).

Monitoreo de datos y seguridad

Se prepararon análisis de seguridad provisionales para la Junta de Monitoreo y Seguridad de Datos (DSMB) externa cada seis meses. Las medidas monitoreadas incluyeron la incidencia de eventos hemorrágicos intracraneales sintomáticos y asintomáticos mediante tomografías computarizadas diarias durante cuatro días después de la aleatorización y 24 h después de la extracción del catéter, y la incidencia de infección confirmada y sospechada y mortalidad hospitalaria. El DSMB tuvo acceso a datos combinados y datos agrupados por asignación de tratamiento (A: B).

Los umbrales preespecificados que desencadenaron la revisión del DSMB fueron: mortalidad a los 30 días > 60%; tasa de hemorragia sintomática > 25% (se controlaron los eventos identificados dentro de los primeros 30 días y evaluados como ocurridos durante el tratamiento o dentro de las 72 h posteriores al tratamiento); tasa de mortalidad operatoria en la primera semana > 10%; y tasa de infección relacionada con el procedimiento > 15% (durante los primeros 30 días). Cualquier evento adverso grave (SAE) por encima del umbral provocaría la suspensión del estudio para una revisión de seguridad y eficacia. Además, se evaluó el número y la proporción de todos los EAG en los respectivos grupos aleatorizados. Los análisis provisionales basados en los límites de detención de O'Brien-Fleming para determinar la eficacia se produjeron después de que se inscribieran 375 sujetos y se dispusiera de resultados a 180 días.

Tamaño de la muestra

El ensayo reclutó a 500 pacientes elegibles, aproximadamente 250 para cada grupo de tratamiento. El poder para detectar el tamaño del efecto del 13% en todas las ubicaciones del coágulo con este tamaño de muestra es del 88%. El poder para detectar el tamaño del efecto estimado de forma conservadora del 11% en esta población de pacientes es del 81%. Todos los pacientes aleatorizados se incluyeron en la muestra del análisis de seguridad. El tamaño de la muestra se basó en MISTIE II, que proporcionó evidencia de una frecuencia creciente de puntajes de mRS en las categorías 0-2 entre 180 y 365 días con una proporción no ajustada de mRS 0-3 que aumentó al 14%. El resultado primario se basó en los resultados de 365 días debido a la falta de una meseta en el buen resultado funcional a los 180 días.

Análisis estadístico

Para los análisis primarios de todas las medidas de eficacia, se empleó un paradigma de intención de tratar modificado en el que todos los sujetos expuestos elegibles se analizaron de acuerdo con su asignación aleatoria. Los datos de covariables que faltan se manejarán a través de múltiples procedimientos de imputación sujetos a la validez de los supuestos de falta al azar. Para estimar el efecto promedio del tratamiento, usaremos el estimador de máxima verosimilitud objetivo (TMLE) de Van der Laan y Gruber.²⁸ Para este análisis de resultado primario, las proporciones de resultados de mRS 0-3 se compararán entre los brazos de tratamiento quirúrgico y médico, ajustadas para las variables de línea de base (prealeatorización) utilizadas en la aleatorización adaptativa covariable (es decir, volumen del coágulo, edad y gravedad del deterioro medido por GCS) y para las variables de gravedad clínicamente establecidas, tamaño de la Hiv y ubicación del coágulo de la HIC (lobar frente a profundo).

Los análisis exploratorios adicionales de la mRS a los 365 días incluyen: ajuste de otras variables de referencia; análisis ordinal; análisis longitudinal a los 90, 180 y 270 días; subgrupos de gravedad; subgrupos demográficos y clínicamente específicos (incluso por género, raza y etnia); y efectos aleatorios para los sitios hospitalarios. Los análisis de eficacia del cambio ordinal en mRS se realizarán en el rango completo (0-6) del mRS adjudicado utilizando la prueba de cambio de Cochran-Mantel-Haenszel y la regresión logística de probabilidades proporcionales sujeto a la validez de los supuestos del modelo de análisis de cambio. Se llevarán a cabo otros análisis de resultados secundarios según los principios estadísticos estándar para la comparación de distribuciones paramétricas o no paramétricas, según corresponda.

Organización y financiación del estudio

Con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud / Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (subvención 1U01NS080824), MISTIE III está dirigida por la División de Resultados de Lesiones Cerebrales de la Universidad Johns Hopkins, con gestión de datos de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins. Alteplase fue donado por Genentech en Norteamérica y comprado comercialmente en todos los demás países.

Resumen

MISTIE III, un ensayo explicativo, es el primer ensayo de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y controlado que evalúa la eficacia de la terapia con MIS más alteplasa en pacientes con HIC. El margen para las decisiones de colocación, dosificación y extracción del catéter por parte de médicos que no forman parte del equipo del estudio refleja la naturaleza práctica y la generalización de este estudio. Si el resultado del estudio es positivo, mejorará significativamente las opciones terapéuticas para el tratamiento del accidente cerebrovascular hemorrágico agudo. Un resultado negativo podría proporcionar la información necesaria para mejorar el MIS o limitar su uso futuro. Con base en los datos de detección disponibles, estimamos que del 10 al 15% de todos los HIC, o entre 10,000 y 15,000 sujetos en los Estados Unidos anualmente y entre 150,000 y 200,000 en todo el mundo, serían elegibles para esta terapia. Es un paso importante para reducir la carga del PCI.

Material suplementario

1

[Haga clic aquí para ver.](#) ^(327K, pdf)

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen a los pacientes de MISTIE III y sus familias por participar en el ensayo y contribuir a esta importante investigación, a Megan Clark por su ayuda editorial y a Genentech Inc. por su donación de alteplasa para el ensayo.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declararon los siguientes posibles conflictos de intereses con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de este artículo: KRL ha consultado y recibido honorarios de Boehringer Ingelheim. JD ha recibido honorarios de Bayer, Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo y Boehringer Ingelheim, y es investigador en un ensayo de Servier y MicroTransponder. PV es asesor de InTouch Health con capital social y asesor de M Dialysis y Moberg Medical. ADM es director de la Fundación de Neurocirugía de Newcastle. CSK ha sido consultor de Boehringer Ingelheim, Bayer y GORE. CSA ha recibido financiación del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud de Australia y Takeda, honorarios de consultoría de Amgen y honorarios de Takeda. MRH es consultor de Scientia Vascular e investigador en el estudio ENRICH patrocinado por NICO Corporation. IAA está financiada por los NIH y ha emitido opiniones médico-legales expertas sobre accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. DFH es consultor de BrainScope, Neurotrope, Portola Pharmaceuticals, Op2Lysis, HeadSense y Medtronic y forma parte del consejo editorial del International Journal of Stroke. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fondos

MISTIE III cuenta con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud / Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (número de subvención 1U01NS080824) con subvenciones de materiales de Genentech.

Referencias

1. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ y col. Incidencia, letalidad y resultado funcional de la hemorragia intracerebral a lo largo del tiempo, según edad, sexo y origen étnico: revisión sistemática y metaanálisis . *Lancet Neurol* 2010; 9 : 167-176. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
2. Hanley DF, Awad IA, Vespa PM, et al. Ictus hemorrágico: introducción . *Accidente cerebrovascular* 2013; 44 : S65 – S66. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Rost NS, Smith EE, Chang Y, et al. Predicción del resultado funcional en pacientes con hemorragia intracerebral primaria: la puntuación FUNC . *Stroke* 2008; 39 : 2304–2309. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
4. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P y col. Actualización sobre la carga global de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico en 1990-2013: el estudio GBD 2013 . *Neuroepidemiology* 2015; 45 : 161-176. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Directrices para el tratamiento de la hemorragia intracerebral espontánea: una directriz para profesionales de la salud de la American Heart Association / American Stroke Association . *Accidente cerebrovascular* 2015; 46 : 2032–2060. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
6. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. Directrices de la Organización Europea de Accidentes Cerebrovasculares (ESO) para el tratamiento de la hemorragia intracerebral espontánea . *Int J Stroke* 2014; 9 : 840–855. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
7. Vespa PM. Penumbra metabólica en hemorragia intracerebral . *Accidente cerebrovascular* 2009; 40 : 1547-1548. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
8. Aronowski J y Zhao X. Fisiopatología molecular de la hemorragia cerebral: lesión cerebral secundaria . *Stroke* 2011; 42 : 1781-1786. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Morgenstern L, Demchuk A, Kim D, et al. El resangrado conduce a resultados desfavorables en la craneotomía ultra temprana por hemorragia intracerebral . *Neurology* 2001; 56 : 1294-1299. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
10. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Cirugía temprana versus tratamiento conservador inicial en pacientes con hematomas intracerebrales supratentoriales espontáneos en el International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): un ensayo aleatorizado . *Lancet* 2005; 365 : 387–397. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
11. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Cirugía temprana versus tratamiento conservador inicial en pacientes con hematomas intracerebrales lobares supratentoriales espontáneos (STICH II): un ensayo aleatorizado . *Lancet* 2013; 382 : 397–408. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Prasad K y Shrivastava A. Cirugía para hemorragia intracerebral supratentorial primaria . *Cochrane Database Syst Rev* 1999. [[Google Scholar](#)]
13. Li Y, Zhang H, Wang X y col. Cirugía neuroendoscópica versus drenaje ventricular externo solo o con fibrinólisis intraventricular para hemorragia intraventricular secundaria a hemorragia supratentorial espontánea: revisión sistemática y metanálisis . *PLoS One* 2013; 8 : e80599. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Zhou X, Chen J, Li Q y col. Cirugía mínimamente invasiva para la hemorragia intracerebral supratentorial espontánea: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios . *Stroke* 2012; 43 : 2923-2930. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Wang JW, Li JP, Song YL y col. Aspiración estereotáctica versus craneotomía para la hemorragia intracerebral primaria: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios . *PLoS One* 2014; 9 : e107614. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Nagasaka T, Tsugeno M, Ikeda H, et al. Recuperación temprana y mejor tasa de evacuación en cirugía neuroendoscópica por hemorragia intracerebral espontánea mediante cánula multifuncional: estudio preliminar en comparación con craneotomía . *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20 : 208–213. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
17. Vespa P, Hanley D, Betz J, et al. ICES (Cirugía endoscópica guiada por tomografía computarizada estereotáctica intraoperatoria) para la hemorragia cerebral: un ensayo controlado aleatorio multicéntrico . *Accidente cerebrovascular* 2016; 47 : 2749–2755. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Newell DW, Shah MM, Wilcox R, et al. Evacuación mínimamente invasiva de hemorragia intracerebral espontánea mediante sonotrombólisis . *J Neurosurg* 2011; 115 : 592–601. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Labib MA, Shah M, Kassam AB y col. La seguridad y viabilidad de la evacuación del hematoma transsúlculo mediada por la trayectoria cerebral guiada por imágenes: un estudio multicéntrico . *Neurocirugía* 2017; 80 : 515-524. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
20. Spiotta AM, Fiorella D, Vargas J, et al. Experiencia técnica multicéntrica inicial con el dispositivo Apollo para la evacuación de hematomas intracerebrales mínimamente invasivos . *Neurocirugía* 2015; 11 : 243-251. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
21. Fiorella D, Arthur AS y Mocco J. 305 El ensayo INVEST: ensayo controlado y aleatorizado para investigar la seguridad y eficacia de la cirugía endoscópica mínimamente invasiva guiada por imágenes con Apollo frente al mejor tratamiento médico para la hemorragia intracerebral supratentorial . *Neurocirugía* 2016; 63 : 187. [[Google Académico](#)]
22. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al. Seguridad y eficacia de la cirugía mínimamente invasiva más alteplasa en la evacuación por hemorragia intracerebral (MISTIE): un ensayo de fase 2 aleatorizado, controlado y abierto . *Lancet Neurol* 2016; 15 : 1228-1237. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Mold WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. La cirugía mínimamente invasiva más un activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante para la evacuación de la hemorragia intracerebral disminuye el edema perihematomal . *Accidente cerebrovascular* 2013; 44 : 627–634. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Wagner KR, Xi G, Hua Y, et al. Aspiración ultra temprana de coágulos después de lisis con activador del plasminógeno tisular en un modelo porcino de hemorragia intracerebral: reducción del edema y protección de la barrera hematoencefálica . *J Neurosurg* 1999; 90 : 491–498. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
25. Ziai WC, Tuhim S, Lane K, et al. Un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre la evaluación de la lisis del coágulo de la resolución acelerada de la hemorragia intraventricular (CLEAR III) . *Int J Stroke* 2014; 9 : 536–542. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Pocock SJ y Simon R. Asignación de tratamiento secuencial con equilibrio de factores pronósticos en el ensayo clínico controlado . *Biometrics* 1975: 103-115. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
27. Weir CJ y Lees KR. Comparación de estratificación y métodos adaptativos para la asignación del tratamiento en un ensayo clínico de accidente cerebrovascular agudo . *Stat Med* 2003; 22 : 705–726. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
28. Van der Laan MJ y Gruber S. Estimación basada en la pérdida mínima dirigida de los efectos causales de las intervenciones en múltiples puntos temporales . *Int J Biostat* 2012; 8 . [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

Artículos similares en PubMed

- [Rendimiento quirúrgico en cirugía mínimamente invasiva más activador de plasminógeno tisular recombinante para el ensayo clínico de fase III de evacuación de hemorragia intracerebral.](#)[Neurocirugía. 2017]
 - [Seguridad y eficacia de la cirugía mínimamente invasiva más alteplasa en la evacuación por hemorragia intracerebral \(MISTIE\): un ensayo de fase 2 aleatorizado, controlado y abierto.](#)[Lancet Neurol. 2016]
 - [Un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre la evaluación de la lisis del coágulo de la resolución acelerada de la hemorragia intraventricular \(CLEAR III\).](#)[Int J Stroke. 2014]
 - [Cirugía mínimamente invasiva para hemorragia intracerebral.](#)[Curr Neurol Neurosci Rep. 2018]
 - [Cirugía de hemorragia intracerebral espontánea.](#)[Crit Care. 2020]
 - [El TIMP-1 circulante se asocia con el volumen del hematoma en pacientes con hemorragia intracraneal espontánea](#)[Informes científicos. 2020]
 - [El rendimiento quirúrgico determina el beneficio de resultado funcional en la cirugía mínimamente invasiva más el activador de plasminógeno tisular recombinante para el procedimiento de evacuación de hemorragia intracerebral \(MISTIE\)](#)[Neurocirugía. 2019]
-
- [Revisión Incidencia, letalidad y resultado funcional de la hemorragia intracerebral a lo largo del tiempo, según edad, sexo y origen étnico: revisión sistemática y metanálisis.](#)[Lancet Neurol. 2010]
 - [Ictus hemorrágico: introducción.](#)[Golpe. 2013]
 - [Predicción del resultado funcional en pacientes con hemorragia intracerebral primaria: la puntuación FUNC.](#)[Golpe. 2008]
 - [Actualización sobre la carga global de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico en 1990-2013: el estudio GBD 2013.](#)[Neuroepidemiología. 2015]
 - [Directrices para el tratamiento de la hemorragia intracerebral espontánea: una directriz para profesionales de la salud de la American Heart Association / American Stroke Association.](#)[Golpe. 2015]
 - [Directrices de la Organización Europea de Accidentes Cerebrovasculares \(ESO\) para el tratamiento de la hemorragia intracerebral espontánea.](#)[Int J Stroke. 2014]
 - [Penumbra metabólica en hemorragia intracerebral.](#)[Golpe. 2009]
 - [Revisión Fisiopatología molecular de la hemorragia cerebral: lesión cerebral secundaria.](#)[Golpe. 2011]
 - [El resangrado conduce a resultados desfavorables en la craneotomía ultra temprana por hemorragia intracerebral.](#)[Neurología. 2001]
 - [Cirugía temprana versus tratamiento conservador inicial en pacientes con hematomas intracerebrales supratentoriales espontáneos en el International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage \(STICH\): un ensayo aleatorizado.](#)[Lanceta. 2005]

- [Revisión Cirugía neuroendoscópica versus drenaje ventricular externo solo o con fibrinólisis intraventricular para hemorragia intraventricular secundaria a hemorragia supratentorial espontánea: revisión sistemática y metaanálisis.](#)[Más uno. 2013]
 - [Cirugía temprana versus tratamiento conservador inicial en pacientes con hematomas intracerebrales lobulares supratentoriales espontáneos \(STICH II\): un ensayo aleatorizado.](#)[Lanceta. 2013]
 - [Cirugía mínimamente invasiva para la hemorragia intracerebral supratentorial espontánea: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.](#)[Golpe. 2012]
 - [Aspiración estereotáctica versus craneotomía para la hemorragia intracerebral primaria: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.](#)[Más uno. 2014]
 - [Recuperación temprana y mejor tasa de evacuación en cirugía neuroendoscópica por hemorragia intracerebral espontánea mediante cánula multifuncional: estudio preliminar en comparación con craneotomía.](#)[J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011]
 - [Seguridad y eficacia de la cirugía mínimamente invasiva más alteplasa en la evacuación por hemorragia intracerebral \(MISTIE\): un ensayo de fase 2 aleatorizado, controlado y abierto.](#)[Lancet Neurol. 2016]
 - [La cirugía mínimamente invasiva más un activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante para la evacuación de la hemorragia intracerebral disminuye el edema perihematomal.](#)[Golpe. 2013]
 - [Aspiración de coágulos ultra-precoz tras lisis con activador de plasminógeno tisular en un modelo porcino de hemorragia intracerebral: reducción del edema y protección de la barrera hematoencefálica.](#)[J Neurosurg. 1999]
 - [Un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre la evaluación de la lisis del coágulo de la resolución acelerada de la hemorragia intraventricular \(CLEAR III\).](#)[Int J Stroke. 2014]
 - [Asignación de tratamiento secuencial con equilibrio de factores pronósticos en el ensayo clínico controlado.](#)[Biometría. 1975]
 - [Comparación de estratificación y métodos adaptativos para la asignación del tratamiento en un ensayo clínico de accidente cerebrovascular agudo.](#)[Stat Med. 2003]
 - [Estimación basada en la pérdida mínima dirigida de los efectos causales de intervenciones en múltiples puntos temporales.](#)[Int J Biostat. 2012]
-