

Bibliografía Resumida y Comentada sobre:

Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial

Xinfeng Liu*, Qiliang Dai, Ruidong Ye, Wenjie Zi, Yuxiu Liu, Huaiming Wang, Wusheng Zhu, Minmin Ma, Qin Yin, Min Li, Xinying Fan, Wen Sun, Yunfei Han, Qiushi Lv, Rui Liu, Dong Yang, Zhonghua Shi, Dequan Zheng, Xiaorong Deng, Yue Wan, Zhen Wang, Yu Geng, Xingyu Chen, Zhiming Zhou, Geng Liao, Ping Jin, Yumin Liu, Xintong Liu, Meng Zhang, Feng Zhou, Hongchao Shi, Yunfeng Zhang, Fuqiang Guo, Congguo Yin, Guozhong Niu, Mei Zhang, Xueli Cai, Qiyi Zhu, Zhonglun Chen, Yingchun Liang, Bing Li, Min Lin, Wei Wang, Haowen Xu, Xinmin Fu, Wenhua Liu, Xiguang Tian, Zili Gong, Haicun Shi, Chuanming Wang, Penghua Lv, Zhonghai Tao, Liangfu Zhu, Shiquan Yang, Wei Hu, Pingzhou Jiang, David S Liebeskind, Vitor M Pereira, Thomas Leung, Bernard Yan, Stephen Davis, Gelin Xu, Raul G Nogueira*, on behalf of the BEST Trial Investigators†

Para ver el artículo original haga [click aquí](#).

Tratamiento endovascular versus tratamiento médico estándar para oclusión de arteria vertebrobasilar (BEST): un ensayo controlado aleatorizado de etiqueta abierta

Dr. Gelson Luiz Koppe – Curitiba, Brasil

Summary

Background: Previous randomised trials have shown an overwhelming benefit of mechanical thrombectomy for treating patients with stroke caused by large vessel occlusion of the anterior circulation. Whether endovascular treatment is beneficial for vertebrobasilar artery occlusion remains unknown. In this study, we aimed to investigate the safety and efficacy of endovascular treatment of acute strokes due to vertebrobasilar artery occlusion.

Methods: We did a multicentre, randomised, open-label trial, with blinded outcome assessment of thrombectomy in patients presenting within 8 h of vertebrobasilar occlusion at 28 centres in China. Patients were randomly assigned (1:1) to endovascular therapy plus standard medical therapy (intervention group) or standard medical therapy alone (control group). The randomisation sequence was computer-generated and stratified by participating centres.

Allocation concealment was implemented by use of sealed envelopes. The primary outcome was a modified Rankin scale (mRS) score of 3 or lower (indicating ability to walk unassisted) at 90 days, assessed on an intention-to-treat basis. The primary safety outcome was mortality at 90 days. Secondary safety endpoints included the rates of symptomatic intracranial haemorrhage, device-related complications, and other severe adverse events. The BEST trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02441556.

Findings: Between April 27, 2015, and Sept 27, 2017, we assessed 288 patients for eligibility. The trial was terminated early after 131 patients had been randomly assigned (66 patients to the intervention group and 65 to the control group) because of high crossover rate and poor recruitment. In the intention-to-treat analysis, there was no evidence of a difference in the proportion of participants with mRS 0–3 at 90 days according to treatment (28 [42%] of 66 patients in the intervention group vs 21 [32%] of 65 in the control group; adjusted odds ratio [OR] 1.74, 95% CI 0.81–3.74).

Secondary prespecified analyses of the primary outcome, done to assess the effect of crossovers, showed higher rates of mRS 0–3 at 90 days in patients who actually received the intervention compared with those who received standard medical therapy alone in both per-protocol (28 [44%] of 63 patients with intervention vs 13 [25%] of 51 with standard therapy; adjusted OR 2.90, 95% CI 1.20–7.03) and as-treated (36 [47%] of 77 patients with intervention vs 13 [24%] of 54 with standard therapy; 3.02, 1.31–7.00) populations. The 90-day mortality was similar between groups (22 [33%] of 66 patients in the intervention vs 25 [38%] of 65 in the control group; $p=0.54$) despite a numerically higher prevalence of symptomatic intracranial haemorrhage in the intervention group.

Interpretation: There was no evidence of a difference in favourable outcomes of patients receiving endovascular therapy compared with those receiving standard medical therapy alone. Results might have been confounded by loss of equipoise over the course of the trial, resulting in poor adherence to the assigned study treatment and a reduced sample size due to the early termination of the study.

Resumen

Antecedentes: Ensayos aleatorizados previos han demostrado un beneficio abrumador de la tromboectomía mecánica para el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular causado por la oclusión de vasos grandes de la circulación anterior. Se desconoce si el tratamiento endovascular es beneficioso para la oclusión de la arteria vertebrobasilar. En este estudio, nuestro objetivo era investigar la seguridad y eficacia del tratamiento endovascular de los accidentes cerebrovasculares agudos debido a la oclusión de la arteria vertebrobasilar.

Métodos: Hicimos un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de etiqueta abierta, con una evaluación de resultado cegado de tromboectomía en pacientes que se presentaban a menos de 8 h de oclusión vertebrobasilar en 28 centros en China. A los pacientes se les asignó aleatoriamente (1:1) terapia endovascular más terapia médica estándar (grupo de intervención) o terapia médica estándar sola (grupo de control). La secuencia de aleatorización fue generada por ordenador y estratificada por los centros participantes.

La ocultación de asignación se implementó mediante el uso de sobres sellados. El resultado principal fue una puntuación modificada de escala Rankin (mRS) de 3 o inferior (lo que indica la capacidad de caminar sin ayuda) a los 90 días, evaluada sobre una base de intención de tratar. El resultado principal de la seguridad fue la mortalidad a los 90 días. Las variables de seguridad secundarias incluyeron las tasas

de hemorragia intracraneal sintomática, complicaciones relacionadas con dispositivos y otros eventos adversos graves. El mejor ensayo está registrado con ClinicalTrials.gov, NCT02441556.

Hallazgos: Entre el 27 de abril de 2015 y el 27 de septiembre de 2017, evaluamos a 288 pacientes para obtener elegibilidad. El ensayo se terminó temprano después de que 131 pacientes habían sido asignados aleatoriamente (66 pacientes al grupo de intervención y 65 al grupo de control) debido a la alta tasa de cruce y la mala contratación. En el análisis de intención de tratar, no hubo evidencia de una diferencia en la proporción de participantes con mRS 0-3 a los 90 días según el tratamiento (28 [42%] de 66 pacientes en el grupo de intervención frente a 21 [32%] de 65 en el grupo de control; relación de probabilidades ajustadas [OR] 1.74, IC 95% 0.81–3.74).

Los análisis preespecífico secundarios del resultado primario, realizados para evaluar el efecto de los cruces, mostraron tasas más altas de mRS 0-3 a los 90 días en pacientes que realmente recibieron la intervención en comparación con aquellos que recibieron terapia médica estándar solo en ambos por protocolo (28 [44%] de 63 pacientes con intervención frente a 13 [25%] de 51 con terapia estándar; AJUSTADOS OR 2.90, 95% CI 1.20–7.03) y tratados (36 [47%] de 77 pacientes con intervención frente a 13 [24%] de 54 con terapia estándar; 3.02, 1.31–7.00) poblaciones. La mortalidad de 90 días fue similar entre grupos (22 [33%] de 66 pacientes en la intervención frente a 25 [38%] de 65 en el grupo de control; $p=0.54$) a pesar de una prevalencia numéricamente mayor de hemorragia intracraneal sintomática en el grupo de intervención.

Interpretación: No había evidencia de una diferencia en los resultados favorables de los pacientes que recibieron terapia endovascular en comparación con aquellos que reciben terapia médica estándar solo. Los resultados podrían haber sido confundidos por la pérdida de equipoise en el transcurso del ensayo, lo que resulta en una mala adherencia al tratamiento de estudio asignado y una reducción del tamaño de la muestra debido a la terminación temprana del estudio.

Introducción: Hay una extensa literatura que ya supone el beneficio abrumador de la Técnica Mecánica (TM) en oclusiones de grandes vasos de la circulación anterior, pero limitada su validación para la circulación posterior. Aunque la oclusión basilar representa sólo el 1% de toda los accidentes cerebrovasculares (ACV) el resultado es catastrófico (discapacidad y mortalidad en el 70% de los pacientes).

BEST es un ensayo comparando tratamiento endovascular mas terapia médica estándar (grupo 1 = grupo de intervención) con terapia médica estándar aislada (grupo 2 = grupo de control) para el tratamiento del ACV por oclusión de la arteria basilar (AB) dentro de las 6 horas del tiempo estimado de oclusión.

- Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y de etiqueta abierta con análisis ciego de los resultados
- Los participantes fueron asignados en la proporción de 1:1
- La muestra fue de 344 pacientes (172 en cada grupo)

- Detectaron una diferencia del 15% en los 2 grupos (con respecto a la proporción de resultados en mRanking 0-3 en 90 días)
- 80% de potencia con 2 niveles de significancia de 0,05 en el análisis de resultados primarios)
- La aleatorización fue estratificada por los centros participantes.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años / AVCi consistente con territorio AB
- Oclusión AB confirmada por angioTC/AngioRNM/Angiografía dentro de las 8 horas del tiempo estimado de oclusión

Criterios de exclusión:

- Trazo anterior con mR \geq a 3
- Evidencia de sangrado
- Evidencia de efecto de masa significativo o hidrocefalia aguda
- Evidencia de isquemia troncal extensa

Metodos:

- Resultado primario: eficacia en la obtención de mRanking 0-3 resulta en 90 días con TM
- Resultados secundarios:
 - mR 0-2 90 días
 - graduación y orden del grado de discapacidad mRanking en 90 días
 - ECG en evolución de 24h y 5-7 días
 - NIHSS a las 24h y 5-7 días
 - Análisis EuroQol EQ-5D en 90 días (instrumento de medición de calidad de vida/salud)
- Resultado de la imagen: reperfusión mTICI 2b/3 en el grupo intervencionista.
- Resultado de seguridad primaria: mortalidad de 90 días
- Resultados secundarios:
 - Hemorragia cerebral sintomática (HICS): definida como cualquier sangrado + aumento de 4 puntos o más en nih dentro de 24h)
 - Otros eventos adversos con muerte, hospitalización prolongada o discapacidad significativa por sistente.
- Complicaciones y procedimientos relacionados con el dispositivo:
 - Perforación de recipientes, complicaciones graves en el lugar de la punción, disección, oclusión arterial, embolia distal.

Resultados:

- Después de 131 pacientes (66 grupos de intervención y 65 grupos de control, de abril de 2015 a septiembre de 2017 el comité directivo completó prematuramente el estudio de acuerdo con la Recomendación DSMB debido a un cruce excesivo (~ 20%) y disminución progresiva de la contratación válida. ("muchos pacientes preseleccionados a un grupo, terminaron migrando al otro grupo para varias preguntas: por ejemplo: familiar de un paciente joven que fue

seleccionado para el grupo de control le pidió que se sometiera a trombectomía mecánica.

- En el grupo de control, el 21,5% (14 pacientes) terminó recibiendo terapia endovascular debido a la ausencia de permiso familiar para el tratamiento clínico sin Mechanical Embolectomy T.
- En el grupo intervencionista, el 4,5% (3 pacientes) recibieron tratamiento médico estándar (sin tratamiento endovascular).
- No hubo pérdida de pacientes en el seguimiento de 90 días.

Análisis:

- Características de línea base: Intencio-To-Tratar
 - Edad, sexo, NIH, ECG, PAS, uso trombolítico, sitio de oclusión, intervalos de tiempo (para imágenes, para aleatorización y para terapia de reperfusión): Equilibrado en los 2 grupos
- Comorbilidades: enfermedad de las arterias coronarias, AF, SAH, DLP, DM, ITA/accidente cerebrovascular previo, tabaquismo y consumo de alcohol: Equilibrado en los 2 grupos
- **Resultado primario** (intención de tratar)
 - Primaria (mRS 0-3 90d): **42,4%** (grupo de intervención) / **32,3%** (grupo de control)
OR ajustado (IC del 95%): 1,74 (0,81-3,74) / p = 0,232
- Resultados secundarios (sin significación estadística - por problemas de cruce)
 - mR 0-2 / TICI: equilibrado
 - NIH después de las 24h: equilibrado
 - ECG: equilibrado
- Resultados de seguridad (también sin trascendencia estadística)
 - Mortalidad, neumonía: equivalentes
 - Hemorragia intracraneal sintomática:
 - ninguno en el grupo de control / **7,6% grupo intervencionista**
 - Hemorragia sistémica: 6,1% grupo intervencionista / **12,3% grupo de control**

En los análisis secundarios pre espados protocolo PYR de la población (sólo pacientes que recibieron tratamiento endovascular o tratamiento médico – crossover excluido!

- Crítica el análisis secundario: puede crear sesgo de selección!
- Algunas características de la línea de base son favorables a cada uno de los grupos, también sin trascendencia estadística
- Las comorbilidades permanecen en equilibrio en ambos grupos

* Análisis secundario de los resultados *primarios* y secundarios y de seguridad:

1. mRS 0-3 90d: 44,4% (grupo intervencionista) X 25,5% (grupo de control)
Ajustado O 2.9 (1.20 - 7.03) – p 0.036
2. mRS 0-2 90d: 34,9% (grupo intervencionista) X 19,6%
OD ajustado 2.57 (1.02 - 6.51) – p < 0.05

3. Hemorragia intracraneal sintomática: 7,9% (grupo de intervención) X 0%
(grupo de control)

P = 0,06

Comentarios Finales

Aunque el análisis secundario de la obra puede crear sesgo de selección, las características de la línea de base son favorables para cada uno de los grupos, pero sin significación estadística, manteniendo el equilibrio en el resultado en comorbilidades.

El tratamiento de la tromboectomía mecánica puede ser reciente para la Historia de la Medicina, pero la evolución catastrófica de las oclusiones de circuitos posteriores nos impulsa a tratar de rescatar la región afectada.

Otro factor notable del trabajo que confirma la evolución de la técnica de tromboectomía mecánica, es la concientización de la población en la eficacia del tratamiento invasivo (estudio terminado por un cruce excesivo), poniendo en primer plano otro factor importante, donde el servicio/profesional que está calificado para ello, que no ofrece este tipo de tratamiento, puede sufrir consecuencias legales (jurisprudencia previa) por su acto.

El tratamiento de las oclusiones posteriores de circuito vascular es una indicación para el tratamiento invasivo, incluyendo el rescate tardío (24 h), dependiendo de la colateralidad efectiva presente en cada caso.