



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Fibrinólisis acelerada por ultrasonido con
el sistema endovascular Ekosonic® en
eventos tromboembólicos**

**Ultrasound accelerated fibrinolysis using the
Ekosonic® endovascular system in thromboembolic
events**

Informe de Respuesta Rápida N°373

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Septiembre de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Federico Augustovski
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 373

Fibrinólisis acelerada por ultrasonido con el sistema endovascular Ekosonik® en eventos tromboembólicos

Fecha de realización: Septiembre de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Augustovski F, Pichón Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Fibrinólisis acelerada por ultrasonido con el sistema endovascular Ekosonik® en eventos tromboembólicos.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 373, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

FIBRINOLISIS ACELERADA POR ULTRASONIDO CON EL SISTEMA ENDOVASCULAR EKOSONIC® EN EVENTOS TROMBOEMBOLICOS

1. CONTEXTO CLÍNICO

La terapia fibrinolítica es utilizada para acelerar la disolución enzimática de las oclusiones vasculares trombóticas y de este modo restaurar el flujo de sangre y limitar el daño isquémico. Las principales indicaciones son para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar y también en la enfermedad arterial, incluyendo oclusión arterial periférica y accidente cerebro-vascular (ACV). El éxito terapéutico en el tratamiento de la oclusión arterial depende de la rapidez de la restauración del flujo sanguíneo.¹

Los tratamientos habituales para estas patologías incluyen a los fibrinolíticos sistémicos, los anticoagulantes orales y los catéteres liberadores de agentes fibrinolíticos. Las desventajas de este tipo de catéteres son su alto costo, las complicaciones hemorrágicas y la disfunción renal relacionada por la necesidad de varias angiografías. En la enfermedad vascular de miembros inferiores, las terapias habituales están asociadas a hiperplasia vascular, nuevas trombosis y pseudo-aneurismas. En la embolia pulmonar las complicaciones están asociadas a la inestabilidad hemodinámica secundaria a falla cardíaca del ventrículo derecho y al tromboembolismo sistémico.

Recientemente, a la trombolisis dirigida por catéter se le ha incorporado ultrasonido de baja intensidad con el objetivo de que la disolución del coágulo reduzca el tiempo de tratamiento y la incidencia de complicaciones relacionadas con la fibrinólisis.²

Se postula el uso de la fibrinólisis acelerada por ecografía (con el dispositivo EkoSonic®) para el tratamiento de eventos trombo-embólicos (vasculares periféricos, embolia pulmonar y ACV) dado que podría acelerar la trombolisis y tener menos complicaciones que los tratamientos habituales con fibrinolíticos sistémicos u otros catéteres liberadores de sustancias.

2. TECNOLOGÍA

El sistema endovascular EkoSonic® es un dispositivo de fibrinólisis diseñado para acelerar la penetración de los agentes trombolíticos en el trombo. Consta de un catéter de suministro de medicamentos multilumen con un núcleo transductor de ultrasonidos y un dispositivo

microsónico. El ultrasonido genera ondas de energía (energía acústica) que adelgazan la fibrina aumentando la porosidad, creando un gradiente de presión que transporta el agente trombolítico a lo profundo del trombo. De esta forma intenta evitar la fractura o rotura del trombo, el daño de las válvulas o de la pared vascular y disminuir la liberación de adenosina secundaria a hemólisis de glóbulos rojos.³ Habitualmente se usan como fibrinolíticos la alteplasa o la reteplasa.

EkoSonic® está aprobado por la Administración de drogas y alimentos estadounidense (FDA, su sigla del inglés, *Food and Drug Administration*) y por la agencia de medicina europea (EMA, su sigla del inglés, *European Medicines Agency*) desde el año 2008 para ser usado en la vasculatura periférica⁴ y para embolia pulmonar desde el año 2011⁵. La administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina aprobó su uso en el año 2012 para enfermedad vascular periférica arterial y venosa. El uso de EkoSonic® para accidente cerebro vascular no se encuentra aprobado por ninguna de estas agencias.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la utilización de fibrinólisis acelerada por ultrasonido con el sistema endovascular EkoSonic® en eventos trombo-embólicos.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: EkoSonic[tiab] OR EKOS[tiab] EKO ultrasound [tiab] OR AND Thrombolysis[tiab] OR Sonolysis[tiab] OR Sonothrombolysis[tiab]) AND ("peripheral vascular diseases"[MeSH Terms] OR embolism[tiab] OR "stroke"[MeSH Terms] OR stroke[tiab] OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("embolism"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "embolism pulmonary"[All Fields]))

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas (EE), guías

de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se encontró una RS para todas las indicaciones evaluadas en este documento; un solo ECA y una RS de estudios no aleatorizados para embolia pulmonar; un estudio de cohorte, un reporte de casos y un estudio prospectivo controlado no aleatorizado para trombosis de miembros inferiores; y una serie de casos para accidente cerebrovascular.

Embolia de arteria pulmonar

Kucher y col.⁶ publicaron en el año 2013 un ensayo clínico aleatorizado abierto que incluyó 59 pacientes con trombosis pulmonar aguda para comparar el uso de EkoSonic® vs anticoagulación con heparina. El objetivo primario fue evaluar la mejoría de la disfunción ventricular derecha (medida por la razón ventrículo derecho sobre ventrículo izquierdo [VD/VI]) pre y post tratamiento con un seguimiento a 90 días. No hubo diferencias significativas en el cociente VD/VI entre ambos grupos. La reducción de la presión sistólica de la arteria pulmonar pre y post tratamiento fue mayor en el grupo EkoSonic® a las 24 hs (9,8 vs. 0,3 mm Hg; $p=0,03$); pero la diferencia no fue significativa a los 90 días.

Engelberger y col.⁷ publicaron en el año 2014 una revisión sistemática de siete estudios de series de casos con un total de 197 pacientes sobre el uso del EkoSonic® para la embolia pulmonar. En 195 pacientes se usó como fibrinolítico factor recombinante humano activador del plasminógeno (alteplasa). En dos estudios se utilizó tratamiento fibrinolítico sistémico antes de ser tratados con EkoSonic®. Tres estudios reportaron disminución del aumento del diámetro de fin de diástole ventricular derecha de 1,36 a 1,03; igual a la observada en un estudio que comparaba tenecteplasa vs heparina sistémica. Cuatro estudios que tenían grupo control mostraron reducción del tamaño del trombo luego del uso EkoSonic®, (rango de 32 a 69%). Las complicaciones por sangrado mayor fueron del 3,6 % (IC95%: 1,4-7,2%) y por sangrados menores de 10,7 % (IC95% 6,7-15,8 %).

Dumantepe y col.⁸ publicaron un reporte de casos de 22 pacientes para evaluar el uso de EkoSonic® en el tratamiento de la embolia pulmonar masiva. La eliminación del trombo completa se produjo en 90% de los pacientes. Las presiones de la arteria pulmonar disminuyeron significativamente luego del tratamiento (67 a 34 mmHg) y se produjo una reducción del diámetro de fin de diástole ventricular derecho significativa de 1,29 a 0,92.

Trombosis arterial y venosa de miembros inferiores

Un estudio de cohortes (n= 20 pacientes) y un reporte de casos (n=66)^{8 2} y en los que se realizó tratamiento de fibrinólisis acelerada por ecografía (EkoSonic®) mostraron que las tasas de recanalización completa del coagulo (permeabilidad restaurada de más del 95%) oscilaban entre el 53,8 y el 90%. Un estudio prospectivo controlado no aleatorizado que comparaba EkoSonic® con trombectomía mecánica en 20 pacientes con oclusión arterial aguda de injertos femoro-poplíteos mostró que la lisis del coagulo fue significativamente mayor pero no significativa cuando se usó trombectomía (100% con trombectomía vs 90 % con EkoSonic®).²

Actualmente se encuentran en curso dos ECAs en los que se compara la fibrinólisis acelerada por ecografía con la trombolisis por catéteres en pacientes con trombosis aguda arterial infra inguinal aguda, y cuyo objetivo es evaluar el tiempo a la revascularización.

Accidente cerebro vascular

Kuliha y col⁹ publicaron en el año 2013 una serie de casos para evaluar la eficacia y la seguridad del uso del EkoSonic® en 14 pacientes con un accidente cerebro-vascular agudo con oclusión de la arteria cerebral media o basilar dentro de las 8 hs. También compararon revisando historias clínicas de 56 pacientes que habían recibido terapia anticoagulante con heparina vs los 14 pacientes que les realizaron EkoSonic® para evaluar mejoría de síntomas neurológicos. La recanalización arterial se logró en 6 de los 7 pacientes (85,7%) que presentaban oclusión de la arteria cerebral media y en los siete pacientes con oclusión la arteria basilar. La mortalidad a tres meses fue significativamente menor en los pacientes con oclusión de arteria basilar sometidos a EkoSonic® que en los controles (0% frente al 66,7% de los pacientes, p: 0,013). La mejoría clínica de los pacientes que tenían comprometida la arteria cerebral media a los 90 días fue significativamente mejor que los controles (71,4 % (n= 7) vs 13,6 % (n:=2)).

Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

Las guías de práctica clínica consultadas sobre trombosis arterial, venosa periférica y embolismo pulmonar estadounidenses¹⁰, británicas¹¹, europeas¹² y mejicanas¹³ no contemplan el uso de esta tecnología.

Los financiadores de salud consultados (Medicare, Cigna y Blue Cross Blue Shield de Estados Unidos, Programa Médico Obligatorio de Argentina y Fondo Nacional de Recursos de Uruguay, NICE) no contemplan la cobertura de esta tecnología en ninguna de sus indicaciones.

El costo de la fibrinólisis acelerada por ultrasonido (EkoSonic ®) en Argentina oscila alrededor de AR\$112.000 (pesos argentinos/ Agosto2014) equivalentes a aproximadamente U\$S13.200 (dólares estadounidenses/ Agosto 2014), sin incluir otros gastos de internación.

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada es escasa y de baja calidad, tanto para las indicaciones aprobadas por las agencias regulatorias (embolia pulmonar y enfermedad trombo-embólica de miembros inferiores) como para la no aprobada (accidente cerebrovascular). Los estudios no han evaluado desenlaces clínicos relevantes. No se encontraron políticas de cobertura ni guías de práctica clínica que recomienden esta tecnología.

**ULTRASOUND ACCELERATED FIBRINOLYSIS USING THE EKOSONIC®
ENDOVASCULAR SYSTEM IN THROMBOEMBOLIC EVENTS**
CONCLUSIONS

The evidence found is scarce and of poor quality, both for the indications approved by regulatory authorities (pulmonary embolism and lower extremity thromboembolic disease) and for those not already approved (stroke). The studies have not assessed the relevant clinical outcomes. No coverage policies or clinical practice guidelines were found recommending this technology.

**FIBRINOLISE ACELERADA POR SISTEMA DE ULTRASOM ENDOVASCULAR EKOSONIC®
EM DESFECHOS TROMBOEMBÓLICOS**
CONCLUSÕES

A evidência encontrada é escassa e de baixa qualidade, tanto para as indicações aprovadas pelas agências reguladoras (embolia pulmonar e doença tromboembólica de membros inferiores) quanto para a não aprovada (acidente cerebrovascular). Os estudos não avaliaram desfechos clínicos relevantes. Não se encontraram políticas de cobertura nem guias de prática clínica que recomendem esta tecnologia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valentina Suchkova FNS. Enhancement of Fibrinolysis With 40-kHz Ultrasound. *Circulation*. 1998; 98:1030-1035.
2. Doomernik DE. Advancements in Catheter-Directed Ultrasound-Accelerated Thrombolysis. *J Endovasc Ther.* . 2011;18:418-434.
3. Corporation E. Unidad de control EkoSonic® Instrucciones de uso. 2008. <http://www.ekoscorp.com/>. Accessed 18 aug 2014.
4. Food and Drug Administration F. EkoSonicTM Endovascular System with Rapid Pulse Modulation. 2008. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/k081467.pdf. Accessed 18 aug 2014.
5. Food and Drug Administration F. The EkoSonic Endovascular System is intended for the infusion of solutions into the pulmonary arteries. 2011. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/k111705.pdf. Accessed 18 aug 2014.
6. Nils Kucher PB, Oliver J. Müller, Christian Kupatt, Jan Beyer-Westendorf. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2014;129:479-486.
7. Engelberger RP. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *European Heart Journal* 2014;35(758-764).
8. Dumantepe UI, Teymen B, Ugur O, Enc Y. M, Uyar I, Teymen B, Ugur O, Enc Y. Improvements in pulmonary artery pressure and right ventricular function after ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for the treatment of pulmonary embolism. *J Card Surg* Jul 2014;29(4):4554-4563.
9. M. Kuliha MR, T. Jonszta, J. Krajc̃a, D. Czerny, A. Krajina, K. Langova´, R. Herzig, V. Procha´zka, and D.S̃koloudík. Safety and Efficacy of Endovascular Sonolysis Using the EkoSonic Endovascular System in Patients with Acute Stroke. *Am J Neuroradiol*. Jul 2013; 34:1401–1406
10. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions SoIR, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Management of Patients With Peripheral Artery Disease. 2011. Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT).
11. guideline cgNc. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. 2012.
12. Cardiology ESo. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal (2011)* 32, 2851–2906. 2011.
13. Mexico sds. Guia de practca clinica Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad trombótica de miembros inferiores. 2010. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>. Accessed 29 agosto 2014.
14. Valentina Suchkova FNS. Enhancement of Fibrinolysis With 40-kHz Ultrasound. *Circulation*. 1998; 98:1030-1035.
15. Doomernik DE. Advancements in Catheter-Directed Ultrasound-Accelerated Thrombolysis. *J Endovasc Ther.* . 2011;18:418-434.
16. Corporation E. Unidad de control EkoSonic® Instrucciones de uso. 2008. <http://www.ekoscorp.com/>. Accessed 18 aug 2014.
17. Food and Drug Administration F. EkoSonicTM Endovascular System with Rapid Pulse Modulation. 2008. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/k081467.pdf. Accessed 18 aug 2014.
18. Food and Drug Administration F. The EkoSonic Endovascular System is intended for the infusion of solutions into the pulmonary arteries. 2011. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/k111705.pdf. Accessed 18 aug 2014.
19. Nils Kucher PB, Oliver J. Müller, Christian Kupatt, Jan Beyer-Westendorf. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2014;129:479-486.
20. Engelberger RP. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *European Heart Journal* 2014;35(758-764).

21. Dumantepe UI, Teymen B, Ugur O, Enc Y. M, Uyar I, Teymen B, Ugur O, Enc Y. Improvements in pulmonary artery pressure and right ventricular function after ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for the treatment of pulmonary embolism. *J Card Surg* Jul 2014;29(4):4554-4563.
22. M. Kuliha MR, T. Jonszta, J. Krajc̣a, D. Czerny, A. Krajina, K. Langova', R. Herzig, V. Procha'zka, and D.Ṣkoloudík. Safety and Efficacy of Endovascular Sonolysis Using the EkoSonic Endovascular System in Patients with Acute Stroke. *Am J Neuroradiol.* Jul 2013; 34:1401–1406
23. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions SoIR, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Management of Patients With Peripheral Artery Disease. 2011. Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT).
24. guideline cgNc. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. 2012.
25. Cardiology ESo. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* (2011) 32, 2851–2906. 2011.