

Trombectomía mecánica con dispositivo MERCI®: ictus isquémicos

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Mechanical thrombectomy with
MERCİ® device. Ischaemic stroke.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007 / 02 - 14

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Trombectomía mecánica con dispositivo MERCI[®]: ictus isquémicos

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Mechanical thrombectomy with
MERCI[®] device. Ischaemic
stroke. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007 / 02 - 14

Órtega López, Yolanda

Trombectomía mecánica con dispositivo MERCI®: ictus isquémico. Informe de síntesis de tecnología emergente. Yolanda Ortega López, Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

60 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Accidente cerebrovascular / cirugía 2. Trombectomía / métodos I. Llanos Méndez, Aurora. II Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Yolanda Ortega López y Aurora Llanos Méndez

Revisión interna: María José Aguado Romeo

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-96990-67-8

NIPO: 477-10-028-5

Depósito Legal: J161-2011

Diseño y Producción: Trama Gestión, S.L.

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

Trombectomía mecánica con dispositivo MERCI®: ictus isquémicos

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Mechanical thrombectomy with
MERCI® device. Ischaemic
stroke. *Executive summary*

Conflicto de interés

Las autoras 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.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Puntos clave	13
Executive summary	15
Descripción de la tecnología	17
Características clínicas	21
Justificación	23
Objetivos	25
Metodología	27
Resultados	29
Aspectos económicos	43
Discusión	45
Referencias	49
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	53
Anexo 2. Diagrama de flujo de selección de artículos	55
Anexo 3. Listas de comprobación de la calidad de los estudios	57

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Descripción población e intervención. Estudios series de casos	34
Tabla 2.	Descripción población e intervención Estudio con grupo control retrospectivo	36
Tabla 3.	Resultados de los estudios	41
Tabla 4.	Calidad del estudio de evaluación económica Lista de comprobación de Drummond	59
Tabla 5.	Calidad del estudio de evaluación económica Lista de comprobación CASPe	61

Puntos clave

1. El tratamiento recomendado en la fase aguda del ictus isquémico es la trombolisis con activador tisular del plasminógeno (rt-PA) administrado de forma intravenosa dentro de las 3 primeras horas desde iniciados los síntomas. Una proporción limitada de pacientes se beneficia de este tratamiento, principalmente por la reducida ventana terapéutica.
2. El dispositivo MERCI® es un sistema de catéteres diseñado para retirar de forma mecánica el trombo en las oclusiones de los grandes arterias cerebrales. Este sistema permite ampliar la ventana terapéutica desde el inicio de los síntomas hasta las 8 horas.
3. La búsqueda estructurada, realizada con el objetivo de valorar la efectividad y seguridad del dispositivo MERCI®, permitió recuperar una ficha técnica, 6 estudios originales y un estudio de coste-efectividad.
4. Los estudios originales recuperados fueron series de casos. Sólo en uno de ellos se comparó a los pacientes tratados con MERCI® con un grupo control extraído de un ensayo clínico distinto. Aunque los estudios fueron diseñados y ejecutados de forma meticulosa, al carecer de grupo control no fue posible establecer afirmaciones a cerca de la eficacia y seguridad del dispositivo.
5. Los estudios mostraron resultados prometedores en cuanto a recanalización y resultados neurológicos obtenidos con MERCI® como tratamiento de primera línea. Además, el empleo de MERCI® combinado con tratamiento trombolítico intravenoso o intraarterial presentó resultados similares al empleo del dispositivo como terapia única.
6. Respecto a la seguridad, una proporción considerable de pacientes (alrededor del 7%) sufrieron complicaciones clínicamente significativas relacionadas con el procedimiento (empeoramiento de la situación neurológica, hemorragia subaracnoidea o complicaciones en el lugar de acceso vascular que requiriesen cirugía o transfusión sanguínea).
7. La trombectomía mecánica con MERCI® resultó coste-efectiva frente al tratamiento médico estándar con antiplaquetarios.

Executive summary

Title: Mechanical thrombectomy with MERCI® device. Ischaemic stroke.

Authors: Yolanda Ortega López and Aurora Llanos Méndez

Key points

1. The recommended treatment in the acute phase of ischaemic stroke is thrombolysis with intravenously administered tissue plasminogen activator (t-PA) within 3 hours of symptoms onset. A limited proportion of patients benefit from this treatment, mainly due to a narrow temporal window.
2. The MERCI® device is a catheter based system designed to mechanically remove thrombus from large cerebral arteries. This system allows the therapeutic window to be extended to 8 hours from stroke symptoms onset.
3. The structured search made with the objective of assessing the effectiveness and safety of the MERCI® device recovered a short report, 6 original studies and a study of cost-effectiveness.
4. The original studies recovered were case series. Only one of them compared the patients treated with MERCI® with a control group extracted from a different clinical trial. Although the studies were designed and executed meticulously, the lack of control groups made it impossible to confirm the effectiveness and safety of the device.
5. The studies showed promising rechannelisation and neurological results obtained with MERCI® as a first line treatment. In addition, the use of MERCI® combined with intravenous or intra-arterial thrombolytic treatment displayed similar results to that achieved with device therapy alone.
6. Regarding safety, an important proportion of patients (around 7%) underwent clinically significant complications related to the procedure (worsening of the neurological situation, subarachnoid haemorrhage or complications in the place of vascular access that required surgery or blood transfusion).
7. Mechanical thrombectomy with MERCI® was cost-effective compared with standard antiplatelet treatment.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

MERCI Retriever® (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*).

Descripción de la tecnología

El dispositivo MERCI® es un sistema de catéteres que intenta restablecer el flujo de sangre mediante la extracción mecánica del trombo en pacientes que han sufrido un ictus isquémico de los grandes vasos arteriales intracraneales, es decir, aquellos con diámetro superior a 1,5-2 mm. Dentro de éstos se incluyen la arteria carótida intracraneal, la arteria cerebral media, cerebral anterior, basilar y vertebral. La principal ventaja de esta terapia frente a la trombolisis intravenosa es que amplía la ventana terapéutica hasta las 8 horas desde iniciados los síntomas del ictus.

El sistema MERCI® consta de 3 dispositivos: un catéter guía con balón, un microcatéter y el dispositivo distal, que se conoce como *retriever*®, con funciones definidas para el desarrollo de cada una de las fases de las que se compone el procedimiento¹:

- Se realiza angiografía al paciente para localizar el trombo.
- El catéter guía con balón se utiliza para facilitar la inserción del dispositivo en la zona del árbol vascular afectada. Tiene una longitud de 95cm y un diámetro interno entre 1,95 mm y 2,2 mm según las diferentes versiones. Su recubrimiento interno es de teflón y contiene el balón de silicona cuyas dimensiones son de 10 mm x 10 mm, albergando un volumen máximo de 0,6 ml. Se inserta a través de la arteria femoral hasta llegar a la arteria carótida común o la carótida interna para las oclusiones de la circulación anterior, o hasta la arteria subclavia para las oclusiones de la circulación posterior. El balón se infla durante el proceso para controlar el flujo sanguíneo y fijar el sistema. Cuando el trombo se recoge, el balón se desinfla.
- El microcatéter tiene un recubrimiento hidrófilo exterior y sus dimensiones oscilan, dependiendo de las diferentes versiones, entre 0,4 mm y 0,5 mm de diámetro interno, entre 0,8 mm y 1 mm para el diámetro externo, con una longitud de 150 cm. El microcatéter, con el dispositivo *retriever*® en su interior, se desplaza a través de este catéter guía llegando hasta los vasos afectados. Una vez localizado

el trombo, el microcatéter lo atraviesa hasta colocarse en la zona del vaso posterior al trombo.

- El *retriever*® es la parte distal del sistema. En general consta de una guía de Nitinol (aleación de níquel y titanio) flexible con un extremo distal helicoidal en forma cilíndrica y revestimiento hidrófilo con 5, y más recientemente 7 espirales (serie V)¹. Esta parte del sistema se despliega para recoger el coágulo, quedando envuelto por el *retriever*® una vez que el microcatéter ha regresado hasta su posición inicial. El trombo es arrastrado junto con los dos sistemas hasta llegar al catéter guía. Una vez aquí, el *retriever*®, gracias a la memoria del material del que se compone, vuelve a pasar por el interior del catéter guía para ser retirado del árbol vascular.
- Al finalizar el proceso, se realiza un angiograma para confirmar la evacuación completa del trombo.

Estado de desarrollo de la tecnología

El dispositivo *MERCI*® fue aprobado en agosto de 2004 por la *Food and Drug Administration* (FDA)² basándose en los resultados obtenidos de dos estudios realizados por la compañía que lo fabrica y comercializa.

No existe constancia de la existencia de aprobación del dispositivo en Europa.

Difusión

El sistema de recuperación *MERCI*® se encuentra comercializado y en uso en varios países aunque se desconoce la difusión dentro de los mismos. Está disponible en más de 500 centros de todo el mundo (fundamentalmente EE.UU.). La compañía estima que más de 10.000 pacientes han sido tratados con estos dispositivos.

Se desconoce la difusión del sistema en España.

Tecnologías alternativas

Terapias farmacológicas: agentes trombolíticos

A. Trombólisis Intravenosa:

El activador tisular del plasminógeno (rt-PA) es una réplica de una proteína natural del organismo con propiedades fibrinolíticas. Está indicado en pacientes entre 18 y 80 años con ictus isquémico en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas y después de haber excluido la existencia de una hemorragia con las técnicas de imagen apropiadas^{3,4}.

B. Trombólisis Intraarterial:

El tratamiento intraarterial con prourokinasa en la oclusión de la arteria cerebral media ha demostrado su seguridad y eficacia cuando es administrado en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas (estudio PROACT II)⁵.

Una de las principales ventajas de la fibrinólisis intraarterial sobre la intravenosa es la mayor ventana terapéutica que se extiende hasta la sexta hora y menor probabilidad de reoclusión arterial^{3,4}.

La limitación más importante del tratamiento trombolítico intraarterial es la necesidad de realizar una angiografía superselectiva de urgencia que permite, mediante su sistema de microcatéteres de pequeño diámetro (de 1,5-1,8 mm) llegar a los vasos de localización más distal. Para ello, se requiere un neurólogo o neurorradiólogo intervencionista y un equipo especial de cuidados de ictus.

Entre los nuevos abordajes se podrían incluir la terapia combinada, entendiendo la fibrinólisis intraarterial como terapia de rescate si no se ha producido la recanalización con el tratamiento intravenoso.

C. Desmoteplase: Nuevo trombolítico

El desmoteplase es una molécula procedente de saliva de murciélago *Desmodus rotundus*, activador de plasmina pero con mayor afinidad por la fibrina, y en consecuencia, con menor riesgo de hemorragias lejanas al trombo. Esta terapia está en fase II de investigación.

Terapias mecánicas

En los últimos años, se han producido avances importantes con el desarrollo de dispositivos para la retirada mecánica del trombo. El dispositivo MERCIÒ se encuentra dentro de este grupo terapéutico.

El objetivo de la terapia recanalizadora endovascular mecánica es la revascularización de los grandes vasos intracraneales. En los últimos años han aumentado el número de dispositivos disponibles para realizar embolectomía mecánica. Estos dispositivos pueden agruparse en cinco categorías:

1. “*snares*” o “trampillas”
2. dispositivos láser
3. sistemas de ultrasonidos
4. dispositivos para aspirar el coágulo
5. dispositivos para retirada mecánica del coágulo

Dentro de la última categoría se encuentra el sistema MERCI®. Otros dispositivos de este grupo, en fase de investigación son: *CATCHÒ* (Compañía Balt.), *InTime Retrieval DeviceÒ* (Boston Scientific. Corp.), *Attractor-18 coil retriever* (Target Therapeutics) y *Phenox Clot Retriever* (Compañía Phenox). Ninguno de ellos tiene la aprobación FDA.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Tratamiento.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

Los objetivos finales del tratamiento con el dispositivo MERCI® son dos:

1. Restablecer el flujo sanguíneo en los vasos cerebrales retirando el coágulo en los pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo.
2. Retirada de cuerpos extraños en el árbol vascular durante procesos radiológicos intervencionistas, en vasos periféricos coronarios o cerebrales.

La indicación para la cual se realizó la presente revisión sistemática fue la retirada de coágulos en pacientes que han sufrido ictus isquémico agudo.

El sistema MERCI® está indicado en el tratamiento de ictus isquémico de grandes vasos. Los candidatos son aquellos en los que no puede usarse el rt -PA intravenoso por varias razones:

1. por tener alguna de sus contraindicaciones.
2. haber excedido las 3 horas desde iniciados los síntomas.
3. en los que esta terapia fracasa y no se consigue la recanalización.

Estas indicaciones condicionan sus principales ventajas: la ampliación de la ventana terapéutica hasta las 8 horas desde iniciados los síntomas del ictus y su uso tanto como primera opción de tratamiento como alternativa en caso de fracaso de la trombolísis. Por tanto, aumentaría el número de pacientes candidatos al tratamiento específico de recanalización.

Número de pacientes

La incidencia promedio mundial del ictus (isquémico y hemorrágico) se estima entorno a 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Existen marcadas diferencias en la incidencia entre países. El ictus isquémico representa un 85% del total de ictus diagnosticados⁶.

Existen escasos estudios sobre la incidencia del ictus en España, y han sido realizados de forma localizada en diferentes áreas de nuestra geografía. Las tasas crudas de incidencia anual que muestran los estudios publicados desde el año 1995 se encuentran entre 132 por 100.000 habitantes en Asturias y 218 por 100.000 en hombres y 127 por 100.000 en mujeres en Cataluña^{7,8}. En general, los estudios muestran que la incidencia es más alta en los varones que en las mujeres y que aumenta progresivamente con la edad^{9,10,11}.

De igual forma, los estudios de prevalencia realizados en distintas áreas y con poblaciones de edad diferentes sitúan la prevalencia en torno al 2% en mayores de 20 años¹², mientras que en mayores de 65 años osciló entre el 4% en un estudio realizado en Girona¹³ y el 8% en Madrid¹⁴.

La importancia del ictus no está solamente condicionada por sus altas cifras de incidencia y prevalencia, sino también por su relevancia en cuanto a la morbilidad y mortalidad que ocasiona. En los últimos años se ha producido un incremento constante de pacientes con enfermedad cerebrovascular ingresados, lo que supuso en el año 2006 un total de 114.807 altas hospitalarias por ictus¹⁵. Referente a la mortalidad, el ictus representa actualmente en España la segunda causa de muerte con 32.887 fallecidos en 2006. En población femenina, la enfermedad cerebrovascular aguda fue la primera causa de muerte con 19.038 defunciones¹⁶.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

El ictus es un problema de salud pública primordial. En los países desarrollados se establece como una de las principales causas de muerte junto con la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Además de la mortalidad que produce, es la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta. Una alta proporción de los pacientes que sobreviven sufren secuelas importantes, que les limitan en sus actividades de la vida cotidiana.

El éxito en el tratamiento está ligado a la recanalización precoz del vaso trombosado y restablecimiento de la circulación cerebral para evitar el daño producido por la isquemia. La trombectomía mecánica con el dispositivo MERCI®, permitiría ampliar el tiempo en el que es posible actuar sobre el trombo hasta las 8 horas, aumentando la ventana terapéutica. Esta potencial ventaja es el motivo del especial interés surgido entre los profesionales clínicos de nuestro entorno por esta nueva tecnología.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

1. Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
2. Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
3. Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

En este caso, los objetivos específicos se centraron en valorar la efectividad y seguridad de la trombectomía mecánica con el dispositivo MERCI® en pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

Búsqueda bibliográfica

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

Las bases de datos referenciadas fueron [sin límite de fecha hasta mayo de 2009]: MedLine, Embase, Scopus y la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>), el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

Para la elaboración del informe se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Consumo, la OMS, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI) y el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Los estudios de evaluación económica se evaluaron siguiendo las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)¹⁷ y la lista de comprobación Drummond¹⁸.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Para la selección de los estudios, los criterios de inclusión quedan definidos según los siguientes parámetros sin restricción en el idioma:

- Población: pacientes adultos que han sufrido un ictus isquémico agudo.
- Intervención: trombectomía mecánica con dispositivo MERCI®.
- Resultados: estudios que presenten los resultados sobre eficacia y seguridad en términos de: recanalización, modificaciones del estado neurológico, mortalidad, eventos adversos.

Criterios de exclusión

- Estudio no originales: revisiones de tipo descriptivo narrativo, cartas al editor, editoriales.
- Comunicaciones a congresos y comités de expertos.
- Estudios experimentales: estudios realizados en animales o *ex vivo*.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios realizados con menos de 20 pacientes.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se localizaron 275 referencias bibliográficas sin duplicados en las bases referenciadas Medline, Embase y Scopus de las que se excluyeron 251 en su lectura de título y resumen, por lo que se leyeron 24 referencias a texto completo.

En el resto de fuentes consultadas, se recuperó una ficha técnica realizada por *The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA). Finalmente se incluyeron 8 estudios para su análisis (Anexo 2). Además se seleccionaron algunos trabajos que se utilizaron para la redacción de la introducción y discusión.

Descripción y calidad de los estudios

Los estudios incluidos para el análisis fueron una ficha técnica, 5 series de casos con seguimiento prospectivo, 1 estudio con grupo control retrospectivo y 1 estudio de coste-efectividad. (Tablas 1 y 2)

Informe de síntesis de tecnologías sanitarias

La CCOHTA publicó en 2005 una ficha técnica¹⁹ del dispositivo basada en las dos publicaciones pertenecientes al estudio MERCI (financiado por la compañía que fabrica el dispositivo) en los que la FDA se apoyó para su aprobación en agosto de 2004. Se trataba de una serie de 137 casos seguidos prospectivamente en la que se había empleado el dispositivo MERCI®. Los pacientes incluidos no eran candidatos al tratamiento trombolítico estándar por presentar alguna contraindicación o encontrarse fuera de la ventana terapéutica de las 3 horas desde iniciados los síntomas. Una de las publicaciones mostró los resultados pertenecientes a los 30 primeros pacientes de esta cohorte. La tasa de recanalización con el empleo sólo del dispositivo fue de 47%. En el 13% de los pacientes se produjeron serios eventos adversos relacionados con el dispositivo o con el procedimiento. La hemorragia intracraneal sintomática en las primeras 24 horas apareció en el 8% de los pacientes y la tasa de mortalidad a los 90 días fue de 38%.

Los autores concluyeron que el sistema de trombectomía mecánica MERCI® era un paso en el desarrollo de nuevos enfoques para el

tratamiento del ictus isquémico agudo, y que se trataba de una opción adicional cuando el tratamiento trombolítico fallaba o era imposible realizarlo. Los datos de efectividad eran limitados y se esperaban resultados de los estudios que estaban en marcha para disponer de mayor información.

Artículos originales

De los 6 estudios seleccionados, 5 fueron financiados y promovidos por la entidad que fabrica el dispositivo MERCI®. De los trabajos realizados por la industria, uno se denominó “estudio MERCI”²⁰, el segundo “estudio MULTI-MERCI”²¹ y otras dos publicaciones^{22,23} se realizaron con población seleccionada procedente de ambos. En uno²³ se incluyeron pacientes con afectación de la región vertebrobasilar, en el otro²² se incluyeron sujetos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión definidos en el estudio PROACT II, del que se obtuvo el grupo control retrospectivo. En este trabajo²², tanto la población obtenida del estudio MERCI como la procedente del estudio MULT-MERCI se compararon de forma independiente con el grupo control. El quinto²⁴ trabajo incluyó el uso compasivo del dispositivo según el criterio de los neurólogos.

Los estudios MERCI²⁰ y MULTI-MERCI²¹ se realizaron en periodos de tiempo diferentes conservando los mismos criterios de inclusión y exclusión de los pacientes. Así mismo, se utilizaron las mismas medidas de resultado. Las principales diferencias entre ambos estudios estuvieron relacionadas con:

1. tratamiento de primera línea o de rescate: en el estudio MERCI²⁰, la trombectomía mecánica fue la primera opción de tratamiento. En el estudio MULTI-MERCI²¹ se incluyeron pacientes en los que la terapia trombolítica con rt-PA había fracasado, utilizando la trombectomía mecánica como terapia complementaria dentro de las 8 primeras horas desde iniciados los síntomas.
2. generación del dispositivo MERCI® utilizado: en el estudio MULTI-MERCI²¹ se emplearon dos generaciones del dispositivo de forma indistinta: la generación X, la misma que se empleó en el estudio MERCI²⁰, y la generación L en la que el dispositivo presentó mejoras con respecto al inicial. Estas mejoras consistieron fundamentalmente en la incorporación de filamentos que proporcionan una mayor superficie para la envoltura del trombo y el diseño de las espirales del sistema *retriever*® de forma cilíndrica.

Por último, el sexto estudio²⁵ seleccionado se realizó en un centro regional, de forma independiente a los estudios anteriores y fue el único

trabajo no financiado por la compañía fabricante del dispositivo. No obstante, la población fue similar a la de los estudios MERCI y MULTI-MERCI.

Descripción de la población

La población incluida en los estudios recuperados fueron pacientes mayores de 18 años que se encontraban en el período dentro de las 8 primeras horas desde iniciados los síntomas. Presentaban una puntuación ³ 8 en la escala del *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)²⁶ que se emplea habitualmente para valorar la situación neurológica del paciente. En esta escala, la función neurológica sin déficit se puntúa como 0, entre 1-5 se trata de un déficit ligero, entre 5-15 déficit moderado, entre 15-20 déficit importante y grave cuando es mayor de 20. A todos los pacientes se les realizó un TAC cerebral con el que se excluyó la presencia de hemorragia (Tabla 1). Además de las características anteriores, en uno de los trabajos en los que MERCI® pudo emplearse como tratamiento de rescate²¹, el 29% de los pacientes habían sido tratados previamente con rt-PA intravenoso y en el otro²⁴, el 20,8%. En este último, además, el 16,7% estaban por encima de las 8 horas desde iniciados los síntomas.

Los estudios analizados incluyeron entre 24 y 164 pacientes con una media de edad entre 58²³ y 68,1 años²¹. La proporción de hombres y mujeres se encontró en la mayoría de los estudios igualada, excepto en el estudio de Lutsep *et al.*²³, donde las oclusiones estuvieron en el territorio vertebrobasilar, en el que el 70% fueron hombres. La puntuación media en la escala NIHSS en los estudios se situó entre 18 en el estudio de Devlin *et al.*²⁵ y 22 en el trabajo de Lutsep *et al.*²³.

El vaso ocluido con mayor frecuencia fue la arteria cerebral media (ACM) encontrándose entre el 57% (Smith *et al.*²⁰) y el 80% (Devlin *et al.*²⁵) de los pacientes según los estudios, seguido de la arteria carótida intracraneal (ACI), entre el 12%²⁵ y el 37,5%²⁴. Por último, la arteria vertebrobasilar fue la localización de la obstrucción entre el 4% (Kim *et al.*²⁴) y el 8% de los pacientes (Smith *et al.*²¹ y Devlin *et al.*²⁵). Además, el trabajo de Lutsep *et al.*²³ sólo incluyó pacientes con oclusión en el territorio vertebrobasilar, y en el trabajo de Josephson *et al.*²² sólo pacientes con oclusiones en los segmentos proximales (M1 y M2) de la ACM, menores de 85 años y con NIHSS \leq 30.

Descripción de la intervención

El procedimiento seguido fue similar en los estudios recuperados. Pudo efectuarse hasta 6 veces si no se conseguía la evacuación completa del trombo excepto en uno de los trabajos²⁵, donde sólo se permitió la repetición del proceso un máximo de 3 veces. En el estudio MERCI²⁰ y el trabajo de

Devlin *et al.*²⁵ (no financiado por la industria), el dispositivo se utilizó como tratamiento de primera línea. En el resto de los estudios, pudieron incluir pacientes previamente tratados con rt-PA intravenoso²¹⁻²⁴.

En caso de fracaso del tratamiento con el dispositivo o para el tratamiento de émbolos distales no accesibles, se administró fibrinolisis intraarterial con rt-PA como tratamiento adyuvante tras el empleo de MERCI® en todos los trabajos. En uno de estos trabajos²⁵, se administró una pequeña cantidad (dosis no terapéutica) de rt-PA intraarterial antes de la utilización del MERCI®. En dos estudios^{20,25}, además de la fibrinolisis intraarterial de rescate, se administró un bolo intravenoso de heparina de 3000U al comienzo del procedimiento.

Para el seguimiento, se realizó una técnica de imagen, TAC o Resonancia Magnética (RM), 24 horas después de finalizar el procedimiento y en cualquier momento en el que el estado neurológico del paciente empeorase. A los 30 y 90 días, la intensidad del déficit neurológico se valoró mediante la escala NIHSS²⁶ y la escala modificada de Rankin²⁷ (mRS) que mide el grado de dependencia del paciente, desde 0 en el que el paciente está asintomático hasta 6 que representa la muerte.

Calidad de los estudios

Aunque la mayor evidencia la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ante la falta de estos estudios en esta tecnología se recuperaron series de casos. A pesar de que los estudios fueron diseñados y ejecutados de forma meticulosa, la efectividad de este tratamiento no puede ser determinada de manera definitiva hasta que no se realicen estudios con grupo control.

La mayoría de los estudios estuvieron diseñados por el mismo grupo de investigación lo que les hizo comparables en cuanto a población, intervención y seguimiento.

Las principales limitaciones de los trabajos fueron:

1. La combinación de varios procedimientos terapéuticos en un mismo paciente dificultó la identificación de resultados atribuibles exclusivamente al dispositivo MERCI®.
2. En los estudios se consideraron como incluidos sólo a los pacientes en los que se consiguió desplegar el catéter, por lo que los resultados podrían estar sobreestimados.
3. La mayoría de los trabajos fueron financiados por la compañía fabricante del dispositivo MERCI®, con el importante conflicto de interés que esto conlleva.

4. Los criterios de inclusión estrictos en todos los trabajos hacen poco extrapolables los resultados al tratarse de pacientes muy seleccionados.
5. En el estudio de Jophepson *et al*²², el grupo control se obtuvo de un ensayo clínico diseñado para evaluar otro tratamiento del ictus diferente al dispositivo MERCI®. Existieron algunas diferencias entre los grupos de comparación, principalmente en la edad media de los pacientes y en la puntuación en la escala NIHSS al inicio del ictus. Dentro de los grupos de comparación no identificaron subgrupos en función del modo de empleo de MERCI® (primera opción o tratamiento de rescate).

Tabla 1. Descripción población e intervención. Estudios series de casos

Autor y año	N	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Población		Intervención
				Edad media (años) Sexo	Características clínicas	
Smith 2005 ²⁰ Estudio MERCI	N = 141	NIHSS* ³ 8 No hemorragia Inicio síntomas <8 h rtPA iv contraindicada > 18 años	Hipoglucemia Vasos tortuosos Diátesis hemorrágica Deficiencia factor de la coagulación ACO con INR > 1,7 Heparina en las 48 h anteriores PTT > 2 veces su valor normal Plaquetas < 50.000/ mL	67,0 ± 15,5 H: 54% M: 46%	NIHSS medio±DE 20,1 ± 6,6 Vaso ocluido ACI: 33% ACM: 57% AB: 9% AV: 1%	3000U heparina+MERCi®+ rt-PA intraarterial**
Devlin 2007 ²⁵	N = 25		Hipertensión arterial Alergia al medio de contraste TAC que con efecto masa en línea media > 1/3 de hipodensidad en ACM >50% estenosis Esperanza de vida < 3 meses	63 (rango 53-60) H: 64% M: 36%	NIHSS medio 18 (rango14-22) Vaso ocluido ACI: 12% ACM: 32% ACM proximal: 48% AVB: 8%	rt-PA intraarteria (dosis no terapéuticas)+ MERCi®
Smith 2008 ²¹ Estudio MULTI-MERCI	N = 164	Criterios comunes al estudio MERCI ²⁰ Fracaso de rt-PA iv previo	Criterios comunes al estudio MERCI ²⁰	68,1± 16,0 H: 43% M: 57% (Continuación)	NIHSS medio 19 (rango15-23) Vaso ocluido ACI: 32% ACM: 60% AVB: 8% Terapia previa rt-PA iv: 29%	MERCi®+ rt-PA intraarterial**

Tabla 1. Descripción población e intervención. Estudios series de casos (continuación)

Autor y año	N	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Población		Intervención
				Edad media (años) Sexo	Características clínicas	
Kim 2006 ^{3,4}	N=24	Criterios comunes al estudio MERCI ²⁰ Fracaso de rt-PA iv Inicio síntomas > 8 h	Criterios comunes al estudio MERCI ²⁰	64 (rango 14-89) H: 58% M: 42%	NIHSS medio 21 (rango 11-30) Vaso ocluido ACM 58,3% Terapia previa rt-PA iv: 21% 16,7% > 8 horas desde los síntomas	MERCi®+ rt-PA intraarterial**
Lutsep 2008 ²³	N=27	Criterios comunes al estudio MERCI ²⁰ y MULTI-MERCI ²¹ Oclusión vertebrobasilar	Criterios comunes al estudio MERCI ²⁰	58 H:70% M: 30%	NIHSS medio 22 (rango 4-40)	MERCi®+ rt-PA intraarterial**

AB: arteria basilar; ACI: arteria carótida intracraneal; ACM: arteria cerebral media; ACCO: arteria cerebral media; AV: arteria vertebral; AVB: arteria vertebrobasilar; DE: desviación estándar; H: hombre; INR: ratio internacional normalizada; M: mujer; NIHSS: escala de infarto cerebral del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos; PTT: tiempo parcial de tromboplastina; rt-PA intraarterial: activador tisular del plasminógeno intraarterial administrado como tratamiento adyuvante; rt-PA iv: activador tisular del plasminógeno intravenoso como tratamiento de primera opción; TAC: tomografía axial computarizada.

* 0= sin déficit; 1-5 déficit ligero; > 5-15 déficit moderado;> 15-20 déficit importante; > 20 déficit grave.

** si el procedimiento con MERCI fracasa o para tratar émbolos distales inaccesibles al dispositivo tras la retirada del embolo proximal con el dispositivo.

Tabla 2. Descripción población e intervención. Estudio con grupo control retrospectivo

Autor y año	N	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Población		
				Edad media (años)	Características clínicas	Intervención
Josephson 2009 ²²	N=141	<p>GI: criterios comunes al estudio MERC[®] y MULTI-MERC[®]^[21]</p> <p>Oclusión segmentos proximales de ACM</p> <p>Edad entre 18 y 85</p> <p>NIHSS \leq 30</p> <p>GC: Pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios del estudio PROACT II[®]</p>	Criterios comunes al estudio MERC [®] ^[20]	66,4 \pm 15,2	NIHSS medio:18	<p>GI: MERC[®]+ rt-PA intraarterial*</p> <p>GC: antiagregantes plaquetarios**</p>

ACM: arteria cerebral media; GC: grupo control; GI: grupo de intervención; NIHSS: escala de infarto cerebral del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos;

rt-PA intraarterial: activador tisular del plasminógeno intraarterial administrado como tratamiento adyuvante.

* si el procedimiento con MERC[®] fracasó o para tratar émbolos distales inaccesibles al dispositivo tras la retirada del embolo proximal con el dispositivo.

**tratamiento médico estándar

Efectividad clínica

Series de casos con seguimiento prospectivo

Recanalización

El éxito en la recanalización se obtenía alcanzando el grado II (recanalización parcial) ó III (recanalización completa) en la escala de trombolisis en el Infarto de Miocardio (*Trombolisis in Myocardial Infarction*, TIMI)²⁸ evaluado en la angiografía realizada al finalizar el proceso con el dispositivo. Los grados 0 y I corresponden a ausencia de flujo y flujo mínimo respectivamente, por lo que estos grados no fueron incluidos como resultados de recanalización favorables.

1. MERCI® como tratamiento de primera línea: en los estudios en los que MERCI® se empleó como primera opción terapéutica^{20,25} la recanalización se alcanzó entre el 46%²⁰ y el 56%²⁵ de los pacientes. Cuando el dispositivo se empleó como única terapia, el porcentaje de recanalización fue del 57% (51/90)²⁰, mientras que cuando se empleó junto con terapia adyuvante en pacientes en los que el MERCI® fracasó, la recanalización se obtuvo en el 33% (17/51)²⁰.

1. MERCI® como terapia de rescate: en los pacientes tratados previamente con rt-PA intravenoso sin éxito, la recanalización tras el empleo del dispositivo se alcanzó entre el 58%²¹ y el 75%²⁴. La proporción de pacientes donde se obtuvo la recanalización cuando MERCI® se utilizó como única terapia se situó entre el 55%²¹ y el 62,5%²⁴. En los pacientes en los que tras el empleo de MERCI® se empleó terapia adyuvante, la recanalización se consiguió entre el 66,6%²⁴ y el 69,5% (91/131)²¹ (Tabla 3).

En el trabajo que incluyó sólo pacientes con oclusión en el territorio vertebrobasilar²³, se consiguió la recanalización en el 59% de los pacientes, llegando hasta el 78% cuando, tras el procedimiento con el dispositivo, se usó terapia adyuvante.

Resultados neurológicos y mortalidad

Los resultados neurológicos favorables se definieron según las escalas mRS²⁷ y NIHSS²⁶. En la escala mRS viene definida por una puntuación **£ 2**, que implica que el enfermo quedaba sin síntomas (grado 0) o con una incapacidad leve (grado 2) que le permitía realizar sin ayuda las actividades que realizaba antes del ictus. En la escala NIHSS, los resultados favorables se

alcanzaron con una mejoría de 10 ó más puntos, con lo que el paciente quedaría en una situación de déficit neurológico ligero (1-5) o moderado (>5-15).

- *MERCI® como tratamiento de primera línea:* en los trabajos en el que MERCI® fue empleado como primera opción terapéutica^{20,25}, la proporción de buenos resultados neurológicos a los 90 días se encontró entre el 24%²⁵ y el 28%²⁰ del total de pacientes incluidos. La mortalidad a los 90 días se situó entre el 36%²⁵ y el 43,5%²⁰ de los pacientes.
- *MERCI® como primera o segunda opción terapéutica:* se obtuvieron resultados neurológicos favorables entre el 25%²⁴ y el 36%²¹ a los 90 días. La mortalidad a los 90 días se situó entre el 29%²⁴ y el 34%²¹ (Tabla 3).

El estudio que incluyó únicamente pacientes con oclusión vertebrobasilar²³ presentó buenos resultados neurológicos en el 33% de los pacientes. La mortalidad alcanzó el 44%.

Estudio con grupo control retrospectivo

El trabajo de Josephson *et al.*²² incluyó 68 pacientes del estudio MERCI²⁰ y 81 del MULTI-MERCI²¹ que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio PROACT II⁵, ensayo clínico aleatorizado que comparó prourokinasa recombinante (proUK) para la trombolisis endovascular frente a tratamiento médico (antiagregantes plaquetarios), indicado en pacientes con más de 3 horas de evolución. El grupo control estuvo constituido por los pacientes a los que se les administró el antiagregante plaquetario. Se estudió la tasa de mortalidad y los resultados neurológicos favorables a los 90 días.

Los pacientes del grupo control presentaron el 25,4% de resultados neurológicos favorables, mientras que en el MERCI fue de 35,4% (p no significativa) y en MULTI-MERCI de 42,8% (p=0,048). Respecto a la mortalidad, el grupo control presentó un 27,1% de fallecimientos, en MERCI un 29,1% y en MULTI-MERCI un 18% sin existir diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Tabla 3).

Satisfacción y calidad de vida

Ninguno de los estudios incluidos midió la satisfacción y/o calidad de vida de los pacientes.

Aspectos éticos

Respecto a la valoración de los aspectos éticos, en todos los estudios se describía la obtención del consentimiento informado como condición imprescindible para ser incluido en el estudio. Los estudios se realizaron siguiendo los protocolos aprobados por la FDA para la realización de los mismos.

Riesgos y Seguridad

Complicaciones relacionadas con el procedimiento

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento fueron definidas como perforación vascular, disección intramural arterial o embolización de un territorio vascular que previamente no estaba ocluido. Fueron consideradas clínicamente significativas cuando el estado neurológico del paciente empeoraba respecto al estado previo (descenso 4 puntos en la escala NIHSS), causaban hemorragia subaracnoidea o complicaciones en el lugar de acceso vascular que requiriesen cirugía o transfusión sanguínea.

- *MERCI® como tratamiento de primera línea:* en el estudio MERCI²⁰, las complicaciones relacionadas con el procedimiento aparecieron en el 13% de los pacientes, en el 7,1% del total de pacientes fueron clínicamente significativas. Entre los pacientes tratados sólo con el dispositivo MERCI® las complicaciones aparecieron en el 10% y de los que fueron tratados con MERCI® más terapia adyuvante en el 2%. En el trabajo de Devlin *et al.*²⁵ no aparecieron complicaciones relacionadas con el procedimiento.
- *MERCI® como primera o segunda opción terapéutica:* En el estudio MULTI-MERCI²¹ aparecieron complicaciones relacionadas con el procedimiento en el 9,8% del total de pacientes, clínicamente significativas en el 5,5%. En el estudio de Kim *et al.*²⁴ dos pacientes sufrieron hemorragia subaracnoidea como consecuencia de la rotura del dispositivo, que causaron el fallecimiento en ambos casos (8,3%). En cuatro de los estudios^{20,21,24,25} recuperados se registró rotura del sistema MERCI®, siendo en el estudio MERCI²⁰ donde se produjo este evento con mayor frecuencia (11 dispositivos de los 341 empleados).

No se ofrecieron resultados sobre los efectos adversos en el estudio con grupo control retrospectivo²².

Hemorragia intracraneal

La hemorragia intracraneal puede producirse como consecuencia del procedimiento o como evolución del ictus isquémico, siendo poco probable distinguir entre una u otra causa.

Los estudios en los que MERCI® se empleó como primera opción terapéutica^{20,25}, la proporción de hemorragia intracraneal sintomática respecto al total de pacientes incluidos en los estudios se situó entre el 4%²⁵ y el 7,8%²⁰. La hemorragia intracraneal asintomática se presentó entre el 27,7%²⁰ y el 38%²⁴.

En el estudio MULTI-MERCI²¹ la hemorragia intracranial sintomática apareció en el 9,8% del total de pacientes. La proporción de hemorragia entre los pacientes en los que no se empleó en ningún momento rt-PA fue del 7,9% y del 11% en los que se había empleado rt-PA antes o después del empleo del dispositivo. Cuando se incluyeron pacientes con más de 8 horas desde el inicio de los síntomas²⁴, desarrollaron hemorragia intracranial sintomática el 8,3% y asintomática el 38%.

La hemorragia sintomática intracranial en los pacientes con oclusión en la arteria vertebrobasilar fue del 19%²³.

Limitaciones de la técnica

Entre el 6,7% y el 7,3% de los pacientes incluidos en los estudios MERCI²⁰ y MULTI-MERCI²¹, el procedimiento no se pudo completar. Las principales razones fueron excesiva tortuosidad de los vasos e imposibilidad de acceder al trombo con el microcatéter.

Estudios en marcha

Se identificaron en clinicaltrials.gov dos estudios en curso en los que se evalúa el dispositivo MERCI® y de los que aún no se dispone de resultados definitivos:

- *Merci registry* (NCT00478478): Registro y seguimiento de una cohorte de pacientes multicéntrico y multinacional con el propósito de evaluar el uso del dispositivo en condiciones reales (fase IV). Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento. El número estimado de pacientes que incluirá es de 3.000.
- *Magnetic Resonance (MR) and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE)* (NCT00389467): Ensayo clínico aleatorizado de pacientes que han sufrido un ictus isquémico en los grandes vasos de la circulación anterior (fase II). En este momento, los pacientes se están asignando aleatoriamente al tratamiento con el dispositivo MERCI® o al tratamiento médico con aspirina o heparina. El número estimado de pacientes que incluirá es de 120 pacientes y la fecha de terminación estimada en 2013.

Tabla 3. Resultados de los estudios

Autor y año	Porcentaje de recanalización			Resultados neurológicos			Eventos adversos	
	rt-PA iv*	MERCi®	MERCi® + rt-PA intraarterial	Total	Buenos resultados**	Mortalidad	Procedimiento	Hemorragia intracranial
Smith 2005 ²⁰ Estudio MERCI	ND	57 (51/90)	33 (17/51)	46	A los 30 días: 22,6% A los 90 días: 27,7%	A los 30 días: 37,1% A los 90 días: 43,5%	Global: 13% CS: 7,1%	HIS: 7,8% HIA: 27,7%
Devlin 2007 ²⁵	ND	ND	ND	56	A los 90 días: 24%	A los 90 días: 36%	Global: 0%	HIS: 4% HIA: 28%
Smith 2008 ²¹ Estudio MULTI-MERCI	58	55	69,5	68	A los 90 días: 36%	A los 90 días : 34%	Global: 9,8% CS : 5,5%	HIS: 9,8% - sin rt-PA previo: 7,9% - con rt-PA previo:11%
Kim 2006 ²⁴	75 (3/4)	62,5	66,6 (2/3)	63	A los 90 días: 25%	A los 90 días: 29%	CS: 8,3%	HIS: 8,3% HIA: 38%
Lutsep 2008 ²³	ND	59 (16/27)	78 (21/27)	ND	A los 90 días: 33%	A los 90 días: 44%	ND	HIS: 19%
Josephson 2009 ²²	ND	ND	ND	ND	GC: 25,4% MERCi: 35,4% (p=NS ^{***}) MULTI-MERCI: 42,8% (p=0,048 ^{***})	GC: 27,1% MERCi: 29,1% (p=NS ^{***}) MULTI-MERCI: 18% (p=NS ^{***})		

GC: grupo control; CS: clínicamente significativas: empeoramiento de 4 ó más puntos en la escala NIHSS respecto al estado previo del paciente, hemorragia subaracnoidea o complicaciones en el lugar de acceso vascular; HIA: hemorragia intracranial asintomática; HIS: hemorragia intracranial sintomática; ND: no datos; NS: no significativa; rt-PA iv: activador tisular del plasminógeno intravenoso.

*Administrado como tratamiento previo a MERCI sin éxito

** mRS ≤ 2, ó una mejoría de 10 ó más puntos en la escala NIHSS

***Comparación respecto al grupo control

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

No se dispone de datos de coste por unidad en Europa. En Canadá, el coste del dispositivo es de 2.150 dólares para el Merci Retriever®, 525 dólares para el catéter guía con balón y 325 dólares para Merci Microcatheter®.

Estudios de evaluación económica

Se recuperó un trabajo²⁹ en el que se determinó si la trombectomía mecánica para el ictus isquémico agudo era coste-efectivo desde una perspectiva social, en la que el modelo se realizó desde el punto de vista de un interés comunitario.

Los autores consideraron dos estrategias de tratamiento que podían emplearse dentro de las 8 primeras horas desde iniciados los síntomas en pacientes que no eran candidatos al tratamiento con rt-PA:

- Trombectomía mecánica con el dispositivo MERCI® como estrategia intervencionista.
- Tratamiento médico estándar con agentes antiplaquetarios y cuidados de soporte como estrategia de referencia.

El análisis se basó en el modelo de coste-efectividad de Markov. Los parámetros del modelo estuvieron basados en tres estudios publicados previamente, estudio MERCI, estudio PROACT II y estudio NINDS (ensayo clínico para comparar el tratamiento con activador tisular del plasminógeno con placebo).

Los efectos se midieron en años de vida ajustados por calidad (QALYs). No se proporcionó información sobre las fuentes en las que se basaron para la identificación de los factores de calidad de vida de cada estado de salud utilizados para la construcción del modelo.

La calidad del estudio fue alta según las escalas de valoración para estudios de evaluación económica¹⁷¹⁸ utilizadas (Anexo 3). El trabajo definió adecuadamente las intervenciones que evaluaron así como los estudios de los que procedían los datos de efectividad. Se definieron las medidas de los beneficios en salud y los costes incluidos en el análisis. Se calculó la razón incremental de coste-efectividad y se definió la tasa de descuento

anual aplicada. Finalmente se realizó un análisis de sensibilidad univariante incluyendo las variables más relevantes.

Como resultados, el tratamiento del ictus isquémico agudo con trombectomía mecánica aumentó el tiempo de supervivencia en 0,54 QALYs comparado con el tratamiento médico estándar (2,37 vs. 1,83 QALYs, respectivamente). El incremento del coste derivado de la diferencia de QALYs fue de 6.600 dólares. La razón incremental de coste-efectividad (ICER) fue de 12.120 dólares, valor que se consideró coste-efectivo.

El análisis de sensibilidad mostró que la trombectomía mecánica resultaba coste-efectiva para todas las variables de entrada del modelo excepto para la edad del paciente en el momento del tratamiento del ictus. Para pacientes mayores de 82 años, el coste efectividad de la trombectomía mecánica estuvo en el límite (ICER entre 50.000 y 100.000 dólares por QALY ganado).

Los autores incidieron en la necesidad de validación de los resultados obtenidos cuando los datos de los ensayos clínicos aleatorios en marcha estén disponibles.

Discusión

El ictus es una emergencia médica que requiere una intervención inmediata. El concepto de ictus isquémico como un proceso que progresa en horas ha abierto nuevas perspectivas de tratamiento centradas en la recuperación del tejido dañado. Como consecuencia, en los últimos años se ha producido un cambio sustancial en el enfoque terapéutico de esta patología. En este sentido, el empleo de la terapia trombolítica ha sido el avance más importante. Aunque el tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso es el establecido para el ictus, éste presenta algunas limitaciones, principalmente, la ventana terapéutica de 3 horas lo que hace que pueda emplearse en una escasa proporción de pacientes que algunos trabajos sitúan entre el 2% y el 3%³⁰. Los sistemas mecánicos de retirada del trombo en general y el MERCI® en particular, se presentan como terapias que pretenden solventar algunas de las limitaciones del tratamiento trombolítico.

Recanalización

Con el sistema de trombectomía mecánica MERCI®, se obtuvieron buenos resultados en cuanto a recanalización y resultados neurológicos en pacientes en los que no pudo emplearse el tratamiento trombolítico por varias razones. No obstante, alrededor del 40% de los pacientes pertenecientes a este grupo requirieron terapia adyuvante por falta de recanalización con el dispositivo a estudio. De ellos, finalmente el 33% consiguieron la recanalización completa. No se observaron diferencias en las cifras de recanalización entre el estudio MERCI²⁰ y el único trabajo no financiado por la compañía fabricante del dispositivo²⁵ en el que también se empleó MERCI® para el tratamiento de los pacientes.

De igual forma, se obtuvo una alta proporción de recanalización con MERCI® entre los pacientes en los que previamente se había empleado fibrinolisis intravenosa con rt-PA sin éxito.

Sin embargo, la interpretación de los resultados obtenidos debe realizarse con cautela, ya que los estudios localizados, en ningún caso fueron ensayos clínicos aleatorizados, diseño epidemiológico que minimiza la probabilidad de sesgos y, por tanto, los de mayor validez interna.

Aunque la mayoría de los estudios fueron homogéneos en la población, la intervención, los periodos de seguimiento y las escalas de referencia empleadas, haciendo comparables los resultados, presentaron otras limitaciones. La principal estuvo relacionada con la dificultad para

atribuir los resultados a uno u otro modo de tratamiento. Distinguir entre los resultados derivados exclusivamente del sistema MERCI® o los debidos a la combinación de éste con otras terapias resultó complicado, principalmente en los estudios que obtuvieron su población del MULTI-MERCI®²¹ ya que incluyeron pacientes en los que el dispositivo fue empleado tanto de primera opción como terapia de rescate, ofreciendo resultados desglosados según el grupo al que pertenecieran sólo en los resultados referidos al porcentaje de recanalización y hemorragia intracraneal sintomática.

Resultados finales: síntomas neurológicos y mortalidad

Los pacientes alcanzaron resultados neurológicos favorables en menos del 36% de las ocasiones, con una mortalidad global inferior al 44%, siendo más alta entre la población con afectación del territorio vertebrobasilar. No obstante, estas cifras pueden considerarse favorables teniendo en cuenta la elevada mortalidad y complicaciones que suelen presentar las oclusiones de este territorio³¹.

A diferencia de lo ocurrido cuando se expusieron los resultados de recanalización obtenida con el dispositivo a estudio, al hablar de los síntomas neurológico y mortalidad no se ofreció información desglosada en función del uso o no de tratamiento adyuvante. Sin embargo, presentaron el porcentaje de recanalización del vaso ocluido como un resultado intermedio, a través del cual pretendían explicar una relación directa entre ésta y los resultados neurológicos y de mortalidad. En base a este hecho, el estudio MULTI-MERCI²¹ presentó buenos resultados neurológicos en el 49% de los recanalizados frente al 9,6% de los no recanalizados, con una probabilidad 5 veces superior en unos que en otros. La mortalidad en los que se consiguió la recanalización fue menor que en los que no se consiguió con una diferencia estadísticamente significativa.

El estudio de Joshepson *et al.*²², único estudio en el que se comparó con un grupo control retrospectivo, mostró resultados neurológicos favorables en el grupo derivado de MULTI-MERCI con respecto al grupo tratado con antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en la mortalidad, por lo que el empleo de MERCI® como tratamiento de primera línea o como tratamiento de rescate, no supuso cambios en la mortalidad frente al tratamiento médico de soporte con antiagregantes.

Seguridad

Respecto a la seguridad, las complicaciones relacionadas con el procedimiento se presentaron en una proporción inferior al 13% del total de pacientes. Por definición, estas complicaciones, cuando se presentaron, resultaron graves para el paciente, empeorando su estado clínico y neurológico, llegando incluso a ocasionar el fallecimiento del paciente. El trabajo en el que no se presentó ninguna complicación relacionada con el procedimiento fue el de Devlin *et al.*²⁵, único no financiado por la casa comercial. Este resultado podría estar explicado por el limitado número de pacientes estudiados y porque se permitió un menor número de repeticiones del procedimiento.

Otro de los efectos adversos recogidos fue la hemorragia intracraneal, resultado tanto del procedimiento a estudio como de la evolución natural del ictus isquémico. En general, las cifras obtenidas estuvieron dentro del rango establecido por la bibliografía, donde los pacientes tratados con rt-PA intravenoso presentaron hemorragia intracraneal sintomática con una frecuencia que osciló entre 3,3%³² y 16%³³. Sólo los pacientes con oclusión en el territorio vertebrobasilar²³ alcanzaron un porcentaje ligeramente superior, explicado por una peor accesibilidad a este territorio vascular. Estos resultados concuerdan con la bibliografía, donde se recogen los resultados desfavorables que habitualmente acontecen en estas oclusiones³¹.

Por otro lado, al contrario de lo que podría pensarse, al unir terapia trombolítica y trombectomía mecánica en un mismo paciente, no se observó una mayor tasa de hemorragia intracraneal sintomática entre los tratados previamente con rt-PA y los que no²¹.

No obstante, mientras que no concluyan el ensayo clínico en marcha no se podrán comprobar los resultados obtenidos de las series de casos estudiadas.

Referencias

1. MERCI® Retrieval System. Mountain View (CA): Concentric Medical, Inc. 2009. [Internet]. Disponible en http://www.concentric-medical.com/webpage.php?ln_id=53. Acceso: 2009-07-12. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iDDNQ6DO>).
2. Food and Drug Administration (FDA). 510(k) summary: Concentric Merci® Retriever Models X5 and X6. Rockville (MD): Center for Devices and Radiological Health, 2004. [Internet]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/K070521.pdf. Acceso: 2009-07-17. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iLAqJ3c2>).
3. Adams HP, Adams RJ, Brott T, Del Zopo GJ, Furlan A, Goldstein LB, *et al.* Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:1056-83.
4. Kulkens A, Ringleb PA, Hacke W. Recommendations of the European Stroke Initiative (EUSI) for treatment of ischemic stroke update 2003. Part 2: prevention and rehabilitation. *Nervenarzt*. 2004;75:380-8.
5. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, *et al.* Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: The PROACT II trial. *Neurology*. 2001;57:1603-10.
6. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R, Barberà G, Fuentes B, Fernández-Pérez C, *et al.* Incidencia de ictus en España. Bases metodológicas del estudio IBERICTUS. *Rev Neurol*. 2008;47:617-23.
7. Caicoya M, Lázquez T, Laceras C, Cuello R, Corrales C, Lázquez B. Stroke incidente in Asturias, 1990-1991. *Rev Neurol*. 1996; 24(131): 806-11.
8. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, *et al.* The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):573-80.
9. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, *et al.* A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*. 1993; 24(6): 792-5.
10. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Incidence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev Neurol*. 1995;23(123): 1074-80.
11. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke*. 1996; 27(4):667-71.

12. Matias-Guiu J, Oltra A, Falip R, Martin R, Galiano L. Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoi: descriptive epidemiology. *Neuroepidemiology*. 1994;13(1-2):34-9.
13. López-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol*. 1995; 23(123):1081-6.
14. Bermejo F, Vega S, Morales JM, Diaz J, Lopez L, Parra D, et al. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurología*. 1997; 12(4):157-61.
15. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2006. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np491.pdf>. Acceso: 2009-07-17. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iLBRqSuh>).
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en ictus del Sistema Nacional de Salud 2008. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Disponible en: http://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/estrategias_ictus_SNS.pdf. Acceso: 2009-07-17. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iLBndqjX>).
17. National Health Service. Critical Appraisal Skills Programme Español. Plantilla para Evaluación Económica [Internet]. ES: CASPe 2005. Disponible en <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf>. Acceso: 2009-07-17. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iLCAqbOk>).
18. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ y Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
19. Hailey D. Device for treatment of ischemic stroke. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); March 2005. *Issues in Emerging Health Technologies* 27.
20. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432-8.
21. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12.
22. Josephson SA, Saver JL, Smith WS. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II. *Neurocrit Care*. 2009;10:43-49.

23. Lutsep HL, Rymer MM, Nesbit GM. Vertebrobasilar revascularization rates and outcomes in the MERCI and Multi-MERCI trials. *Journal of stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008;17(2):55-7.
24. Kim D, Jahan R, Starkman S, Abolian A, Kidwell CS, Vinuela F, *et al*. Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(10):2048-52.
25. Devlin TG, Baxter BW, Feintuch TA, Desbiens NA, *et al*. The Merci Retrieval System for acute stroke: the Southeast Regional Stroke Center experience. *Neurocrit Care*. 2007;6(1):11-21.
26. Montaner J, Álvarez-Sabín J. La escala del ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología*. 2006;21(4):192-202.
27. Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*. 1991;22:1242-4.
28. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Chirtou I, Grotta JC, *et al*. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;1128-32.
29. Patil CG, Long EF, Lansberg MG. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurosurg*. 2009;110(3):508-13.
30. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, *et al*. A phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004;35:2848-54.
31. Hacke W *et al*. Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988;19:1216-22.
32. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, *et al*. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA*. 2000;283:1151-58.
33. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2109-18.

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Estrategia de búsqueda en bases referenciales

EMBASE

- #1. ('stroke'/mj AND 'brain ischemia'/de) OR 'cerebrovascular accident'/mj 19,282 15 May 2009
- #2. ((acute:ti OR isch?emic:ti) AND (stroke*:ti OR ictus*:ti)) OR (cerebrovascular:ti AND accident*:ti) OR cva:ti) 8,731 15 May 2009
- #3. #1 OR #2 23,951 15 May 2009
- #4. #4 'thrombectomy'/exp OR 'embolectomy'/de 6,471 15 May 2009
- #5. ((mechanical:ti,ab AND (embolectom*:ti,ab OR thrombectom*:ti,ab)) OR merci*:ti,ab OR dac*:ti,ab OR 'distal access catheter':ti,ab) 16,270 15 May 2009
- #6. #4 OR #5 22,185 15 May 2009
- #7. (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))2,627,266 15 May 2009
- #8. (#3 AND #6) NOT #7 AND [embase]/lim 128 15 May 2009

MEDLINE

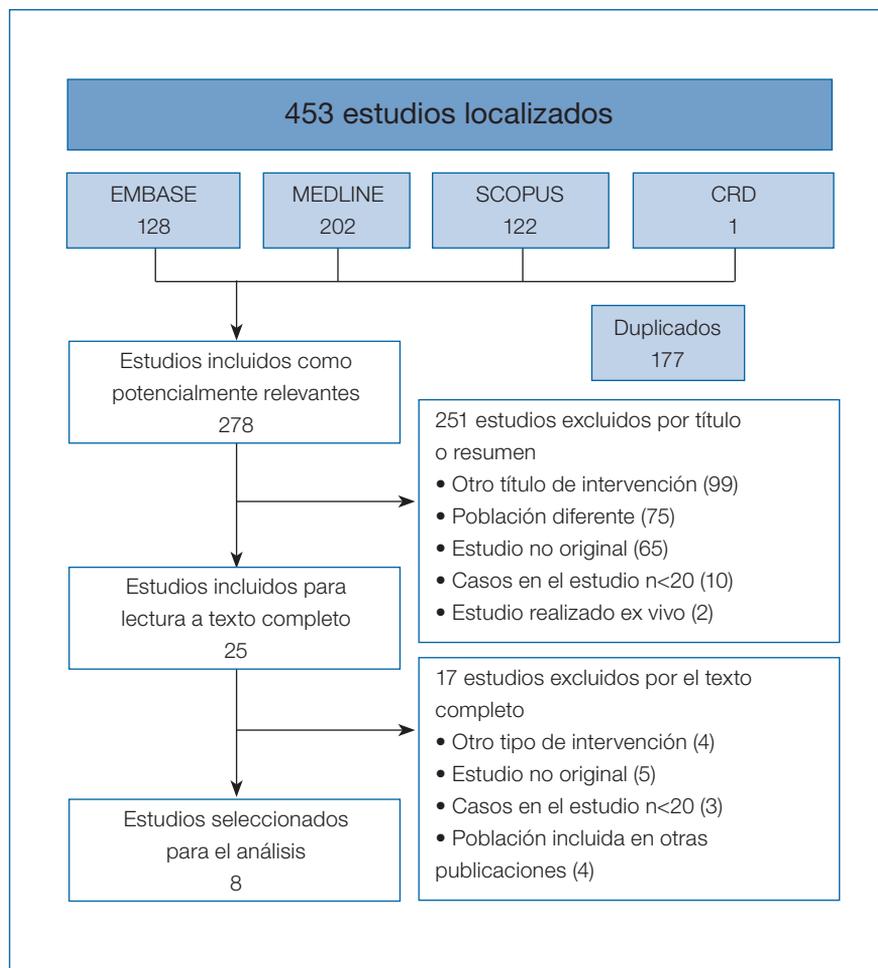
- #1. exp stroke/ or exp brain infarction/ (52373)
- #2. brain ischemia/ (26730)
- #3. 1 and 2 (7644)
- #4. (((acute or isch?emic) and stroke*) or (cerebrovascular and accident*) or CVA).ti,ab. (38740)
- #5. 4 or 3 (41618)
- #6. cerebral ischemia.ti,ab. (12646)
- #7. 6 or 5 (50962)
- #8. embolectomy/ or thombectomy/ (2437)
- #9. ((mechanical adj3 (embolectom* or thrombectom*)) or MERCI* or DAC* or "distal access catheter").ti,ab. (14444)
- #10. 10 8 or 9 (16172)

- #11. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/))) (4192855)
- #12. 7 and 10 (219)
- #13. 12 not 11 (202)

SCOPUS

- #1. (TITLE (((acute OR ischemic OR ischaemic) AND stroke*) OR (cerebrovascular AND accident*) OR cva)
- #2. TITLE ((mechanical AND (embolectom* OR thrombectom*)) OR merci* OR dac* OR"distal access catheter")) SUBJAREA (mult OR medi OR nurs OR vete OR dent OR heal)
- #3. 4 1 and 2 and 3

Anexo 2. Diagrama de flujo de selección de artículos



Anexo 3. Listas de comprobación de la calidad de los estudios

Tabla 4. Calidad del estudio de evaluación económica. Lista de comprobación de Drummond

Autor y año	Patil 2009 ²⁹
Pregunta definida	Si Perspectiva social
Descripción global de las alternativas	Describe población Describe procedimiento Describe medida de resultado: recanalización obtenida con dispositivo, años de vida ajustados por calidad, que recoge los efectos del tratamiento en tasas de morbilidad y mortalidad.
Se estableció la efectividad de los programas	Estudio con grupo control retrospectivo (extraído de PROACT II ⁵) Recanalización con trombectomía mecánica basada en el estudio MERCI ²⁰
Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa	Costes sanitarios: <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización: durante la fase aguda del ictus. Incluyendo coste del procedimiento endovascular. • Rehabilitación: cuidados durante largo tiempo tanto en paciente dependiente como independiente. • Complicaciones: hemorragia intracraneal sintomática. Ictus recurrente. • Estados de salud: grados de independencia del paciente: independiente y dependiente.
Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas	Costes: costes calculados a partir de gastos publicados previamente para cada intervención, sumado a costes de hospitalización y profesionales. Consecuencias: años de vida ajustados por calidad (QALYs).

Tabla 4. Calidad del estudio de evaluación económica. Lista de comprobación de Drummond (continuación)

Autor y año	Patil 2009 ²⁹
Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias	Costes sanitarios: obtenidos de la medición del gasto según grupos de diagnóstico relacionados en los hospitales de los Estados Unidos para la trombectomía mecánica y tratamiento médico estándar. Costes paciente: sin datos.
Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal	Costes extrapolados a dólares de 2008 asumiendo una inflación del 3% anual Seguimiento hasta los 90 días, asumiendo que a partir de este punto, el paciente se mantiene en el mismo estado de salud durante al menos el primer año. Se estableció un período de 20 años para la aparición de complicaciones y de ictus recurrentes.
Se realizó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas	Se calculó dividiendo la diferencia de costes entre la diferencia en QALYs para cada una de las alternativas.
Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones	Se realizó análisis de sensibilidad univariante incluyendo las variables más relevantes.
Incluyó la presentación y discusión todos los temas de interés	Comparación con un estudio diseñado para otro tratamiento de ictus Incluyeron datos sobre resultados con otros dispositivos similares en estudio Se incluyeron limitaciones

Tabla 5. Calidad del estudio de evaluación económica. Lista de comprobación CASPe

Autor y año	Patil 2009 ²⁹
Pregunta definida	Si Perspectiva social
Descripción de las alternativas	Describe las alternativas incluidas en el árbol de decisión. Describe población e intervención para las dos alternativas de tratamiento incluidas.
Efectividad de la intervención	Efectividad estudiada a partir de comparación con grupo control retrospectivo (extraído de PROACT II ⁵) Resultados de recanalización y neurológicos obtenidos en el estudio MERC ²⁰ .
Efectos de las intervenciones	Se midieron en años de vida ajustados por calidad (QALYs). Los factores de calidad se obtuvieron de una publicación anterior que no quedó identificada.
Identificación y medición de costes	Costes sanitarios: <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización: costes de hospitalización durante fase aguda del ictus. Coste de procedimientos diagnósticos. • Del procedimiento: coste de realización del procedimiento incluyendo costes profesionales. • Rehabilitación: cuidados durante largo tiempo tanto en paciente dependiente como independiente. • Complicaciones: hemorragia intracraneal sintomática. Ictus recurrente. • Estados de salud: grados de independencia del paciente: independiente y dependiente. • No ofrece datos sobre costes al paciente.
Tasas de descuento a costes de intervención y efectos	Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% a los costes y beneficios. Se consideró un horizonte temporal de 20 años para el seguimiento y aparición de complicaciones como ictus recurrente.
Resultados de la evaluación	El resultado se midió en QALYs Se realizó un análisis incremental de costes dividiendo la diferencia de costes entre la diferencia en QALYs para cada una de las alternativas.
Análisis de sensibilidad	Se realizó un análisis de sensibilidad univariante incluyendo las variables más relevantes.



9788496199067

Precio: 10 €