

# Tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas mediante balón liberador de sirólimus

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

## INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas mediante balón liberador de sirólimus

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

## INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas mediante balón liberador de sirolimus. Elena de Tomás Mateo, Juan Ignacio Martín Sánchez, María Pilar Blas Díez - Madrid: Ministerio de Sanidad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Año

90 p. – 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación) (Serie: Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. IACS)

NIPO: 133-23-077-X

ISBN: 978-84-09-53433-3

DOI: [https://doi.org/10.46994/ets\\_29](https://doi.org/10.46994/ets_29)

1. Tecnologías nuevas y emergentes. 2. Isquemia Crítica de Miembros Inferiores. 3. Balón liberador de sirolimus

I. de Tomás Mateo, Elena II. España. Ministerio de Sanidad III. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

Edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 133-23-077-X

ISBN: 978-84-09-53433-3

DOI: [https://doi.org/10.46994/ets\\_29](https://doi.org/10.46994/ets_29)

Maquetación: ARPIrelieve, S.A.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento ha sido realizado por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe:

de Tomás Mateo E, Díez Blas MP, Martín Sánchez Jl. Tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas mediante balón liberador de sirolimus. Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2023. Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes: IACS





# Índice

<b>Autoría</b>	9
<b>Abreviaturas</b>	13
<b>Glosario</b>	15
<b>Datos generales</b>	17
Nombre de la tecnología	17
Compañía comercial o elaboradora del producto	17
Breve descripción de la tecnología	18
Población diana	21
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	22
Área de especialización / abordaje	28
Dirección web de los documentos publicados	28
<b>Desarrollo y uso de la tecnología</b>	29
Grado de desarrollo de la tecnología	29
Tipo y uso de la tecnología	29
Lugar o ámbito de la aplicación de la tecnología	29
Relación con tecnologías previas	29
Tecnología alternativa en uso actual	32
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	38
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	39
<b>Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica</b>	41
Incidencia	41
Prevalencia	41
Carga de la enfermedad	43
<b>Requerimiento para usar la tecnología</b>	47
Requerimientos de infraestructura y formación	47
Coste y precio unitario	47

<b>Riesgos y seguridad</b>	49
<b>Eficacia / efectividad</b>	51
<b>Evaluación económica</b>	57
<b>Impactos</b>	59
Impacto en salud	59
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	62
Impacto económico de la tecnología	62
<b>Difusión e introducción esperada de la tecnología</b>	65
<b>Recomendaciones e investigación en curso</b>	67
Investigación en curso	67
Guías y directrices	69
<b>Puntos clave</b>	71
<b>Bibliografía</b>	73
<b>Anexos</b>	81
Anexo 1. Técnicas PTA disponibles	81
Anexo 2. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica	82
Anexo 3. Estrategias de búsqueda	84
Anexo 4. Diagrama de flujo. Eficacia y seguridad sobre el balón liberador de sirólimus	87
Anexo 5. Tablas de síntesis de la evidencia científica	88
Anexo 6. Tabla de estudios excluidos y motivos	89

# Autoría

**Elena de Tomás Mateo.** Doctora en Biología, especialista en Biología Molecular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

**María Pilar Blas Díez.** Documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

**Juan Ignacio Martín Sánchez.** Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.



# Declaración de intereses

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.



# Abreviaturas

AHA:	<i>American Heart Association.</i>
AIT:	Análisis por intención a tartar.
AITm:	Análisis por intención a tartar modificado.
AVAD:	Años de vida ajustados en función de la discapacidad.
BTK:	Enfermedad por debajo de la rodilla ( <i>bellow the knee</i> ).
CAT™:	<i>MedAlliance's Cell Adherent Technology.</i>
CD-TLR:	<i>Clinically-driven target lesion revascularization.</i>
CI:	Claudicación intermitente.
DCB:	balón cubierto de fármaco ( <i>drug coated balloon</i> ).
DES:	stent eluyente de fármaco ( <i>drug eluting stents</i> ).
EA:	Efecto adverso.
EAMI:	Enfermedad periférica arterial de miembros inferiores.
EAP:	Enfermedad arterial periférica.
ESC:	<i>European Society of Cardiology.</i>
ESVS:	<i>European Society for Vascular Surgery.</i>
EVA:	Escala Visual Analógica.
FDA:	<i>Food &amp; Drug Administration.</i>
GBD:	Estudio de la Carga Global de las Enfermedades ( <i>Global Burden Disease</i> ).
IC:	Intervalo de confianza.
ICMI:	Isquemia crítica de miembros inferiores.
ITB:	Índice tobillo brazo.
LLL:	Pérdida tardía del lumen ( <i>Late lumen loss</i> ).
MAUDE:	<i>Manufacturer and User Facility Device Experience.</i>
N:	Tamaño muestral.
NIH:	Hiperplasia neointimal ( <i>Neointimal hiperplasia</i> ).

- OPC: *Objective performance criterion.*
- PCB: Balones recubiertos de paclitaxel (*Paclitaxel coated balloons*).
- POBA: Balón angioplástico estándar (*Plain old balloon angioplasty*).
- PTA: Angioplastia transluminal percutánea (*Percutaneous transluminal angioplasty*).
- SCAI: *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*
- SCB: Balones cubiertos con sirólimus (*Sirolimus coated balloons*).
- SNS: Sistema Nacional de Salud.
- TASC: *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease.*
- VascuQOL: *Vascular Quality of Life Questionnaire.*

# Glosario

**Análisis por intención a tratar (AIT):** Análisis por intención a tratar. Incluye todos los sujetos que han sido aleatorizados a los grupos de tratamiento, independientemente que hayan recibido o no alguna dosis de tratamiento asignado o se haya producido algún error en la administración.

**Análisis por intención a tratar modificada (AITm):** Análisis por intención a tratar modificada o por protocolo. Tipo de análisis donde se excluyen a los pacientes perdidos a lo largo del transcurso de la investigación.

**Años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD):** Medida de carga de la enfermedad global, expresado como el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura.

**Bypass:** Tipo de intervención de revascularización que consiste en realizar un puente para saltar la obstrucción de la arteria lesionada y mejorar el flujo sanguíneo. En el caso de la EAMI, se utilizan venas de la pierna.

**Claudicación intermitente (CI):** Tipo de síntoma de una patología arterial periférica que causa incomodidad, debilidad, dolor y molestias sobre todo en los músculos de las pantorrillas, por detrás de las piernas, y menos comúnmente en los muslos, caderas o nalgas.

**Efectos adversos (EA):** Consecuencia dañina no deseada que resulta de un medicamento u otra intervención.

**Enfermedad arterial periférica (EAP):** Se trata de una afección común en la que las arterias estrechadas reducen el flujo sanguíneo a los brazos o las piernas como consecuencia de la acumulación de depósitos grasos en las arterias (ateroesclerosis).

**Índice tobillo-brazo (ITB):** Prueba diagnóstica de la EAP que obtiene una estimación a partir del cociente entre la presión arterial medida en el tobillo y la presión arterial medida en el brazo.

**Isquemia crítica de miembros inferiores (ICMI):** Representa una manifestación extrema de la enfermedad vascular periférica crónica. Se define como la presencia de dolor del miembro en reposo (clasificación de Rutherford IV), lesiones tróficas o gangrena (clasificación de Rutherford V y VI) de más de dos semanas de duración.

**Stent:** Tubo de pequeño tamaño que se coloca dentro de una estructura hueca en el cuerpo, ya sea una arteria, una vena, por ejemplo y cuyo objetivo es mantener la estructura abierta.



# Datos generales

## Nombre de la tecnología

MagicTouch™ PTA, SUNDANCE™ DCB, Selution SLR™

## Compañía comercial o elaboradora del producto

TECNOLOGÍA	FABRICANTE	DESARROLLA/FABRICA/ COMERCIALIZA	MARCADO CE	AUTORIZACIÓN FDA DISPOSITIVO INNOVADOR*
<b>Selution SLR™</b>	MA Med Alliance SA, Suiza	M.A. Med Alliance SA MedAlliance CardioVascular SA Rue de Rive 5 1260 Nyon Switzerland Tel: + 41 22 363 78 90 <a href="https://medalliance.com/selution-slr/">https://medalliance.com/selution-slr/</a> <sup>1</sup>	Sí	Sí
<b>MagicTouch™ PTA</b>	Concept Medical Inc., India	Concept Medical Inc. 5600 Mariner ST, STE 200, Tampa, FL 33609, USA. Telf:+1(813)955-8855 <a href="https://www.conceptmedical.com/product/magic-touch-pta/">https://www.conceptmedical.com/product/magic-touch-pta/</a> <sup>2</sup>	Sí	Sí
<b>SUNDANCE™ DCB</b>	Surmodics, Inc., EUA	Surmodics Inc. 9924 West 74th Street Eden Prairie, MN 55344 USA Telf: 952-500-7000 <a href="https://www.surmodics.com">https://www.surmodics.com</a> <sup>3</sup>	No	Sí

\*Autorización emitida por la FDA (Food & Drug Administration) que permite el uso de dichos dispositivos previos a su comercialización en patologías irreversibles o que suponen un riesgo para la vida.

## Breve descripción de la tecnología

La introducción de la angioplastia transluminal percutánea (PTA - "*Percutaneous transluminal angioplasty*", por sus siglas en inglés), mediante novedosas técnicas de intervención y dispositivos, como los *stents* o balones, han permitido el uso de métodos mínimamente invasivos como tratamientos de primera línea para la enfermedad arterial periférica (EAP) en el restablecimiento de la circulación sanguínea<sup>4</sup>.

Con el objetivo de mitigar los principales problemas de reestenosis, inflamación y subsecuente hiperplasia neointimal (NIH – "*neointimal hyperplasia*", por sus siglas en inglés) asociados al uso de balones convencionales para el tratamiento de la EAP, surgen los balones recubiertos de fármacos<sup>4</sup>.

La tecnología basada en balones cubiertos con sirolimus (SCB - "*sirolimus coated balloons*", por sus siglas en inglés), consiste en un catéter-balón de angioplastia estándar cargado con el fármaco sirolimus<sup>5</sup> a una concentración aproximada de 1 $\mu$ g/mm<sup>2</sup>. Ya que el fármaco sirolimus se libera y absorbe lentamente a través de la pared arterial, se han desarrollado diferentes tecnologías liberadoras con el fin de asegurar que el principio activo sea usado a dosis terapéuticas; especialmente en el tratamiento de grandes áreas periféricas como es el caso de la Enfermedad Arterial de Miembros Inferiores (EAMI)<sup>4</sup>.

A continuación, se describen brevemente las diferentes estrategias llevadas a cabo por las distintas casas comerciales, empleadas para adherir y liberar el principio activo sirolimus con el objetivo de conseguir una mayor biodisponibilidad del fármaco:

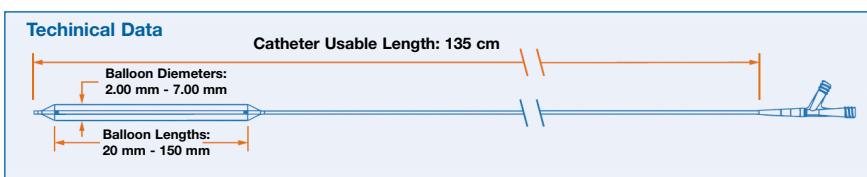
- Selution SLR™ 018 Sirolimus Eluting PTA Balloon Catheter:

Este dispositivo combina la eficacia y seguridad del sirolimus; junto con unos avanzados microreservorios fabricados de polímero biodegradable y una tecnología celular adherente propia de la compañía que lo desarrolla (CAT™: "*MedAlliance's Cell Adherent Technology*") con el objetivo de ofrecer un beneficio terapéutico de hasta 90 días<sup>6</sup>. Los microreservorios y la cubierta anfipática CAT incrementa la incorporación del fármaco a través de las paredes de los vasos, reduciendo su pérdida debida a la circulación durante la lesión e inflado del balón. La farmacocinética de Selution SLR™ permite la elución del fármaco durante un periodo de tiempo más prolongado, con el objetivo de reducir la NIH y reestenosis<sup>4</sup>.

La indicación prevista de uso del balón-catéter Selution SLR™, de acuerdo a la ficha técnica del producto, es para la dilatación de lesiones vasculares nuevas o reestenóticas, con el objetivo de mejorar la perfusión del miembro y reducir la incidencia de reestenosis<sup>6</sup>.

Selution SLR™ ofrece una amplia gama de balones catéteres cubiertos de fármacos, de acuerdo a las necesidades del paciente, con balones de diámetros que van desde 2 mm hasta 7 mm y longitudes de 20 mm a 150 mm como se puede comprobar en la figura 1 y tabla 1 (Tabla 1: Características técnicas Selution SLR™)<sup>1</sup>.

**Figura 1. Medidas disponibles para el dispositivo Selution SLR™**



Fuente: Ficha de especificaciones técnicas del Selution SLR™ <sup>6</sup>.

**Tabla 1. Características técnicas Selution SLR™**

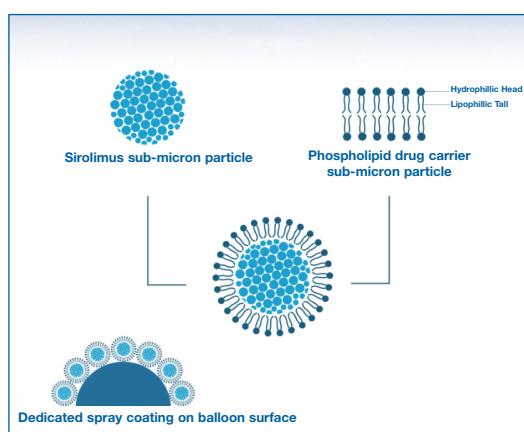
CARACTERÍSTICAS	ESPECIFICACIÓN	BALÓN	
<b>Dosis de sirolimus</b>	1 µg/mm <sup>2</sup>	Presión nominal del balón	6 bar
<b>Transportador del fármaco</b>	CAT™: "MedAlliance's Cell Adherent Technology"	Diámetro del balón	2-7 mm
	Transportador lipídico anfipático	Longitud del balón	20, 40, 60, 80, 100, 120 y 150 mm
<b>Diseño del catéter</b>	OTW: "Over-the-Wire"		
<b>Longitud del catéter utilizable</b>	135 cm		
<b>Guía compatible</b>	0,018"		
<b>Perfil de entrada</b>	0,021"		
<b>Compatibilidad de funda protectora</b>	5 Fr para balones de diámetro 2-3 mm		
	6 Fr para balones de diámetro 3.50-5 mm		
	7 Fr para balones de diámetro 6-7 mm		

Fuente: Ficha técnica especificaciones del Selution SLR™ <sup>6</sup>.

- MagicTouch™ PTA

La técnica que se ha desarrollado en este dispositivo para mejorar la biodisponibilidad y la lipofilia del fármaco es la tecnología Nanolute. Esta estrategia consiste en la conversión del agente sirolimus en pequeñas partículas de tamaño submicron. Los nanotransportadores se generan por encapsulación de las partículas de sirolimus en un transportador de superficie fosfolipídico altamente biocompatible con el fármaco. Una vez que tiene lugar el inflado del dispositivo en el sitio que se precise, los nanotransportadores con el fármaco sirolimus consiguen transferirse a través de la pared del vaso siguiendo el principio de difusión co-eficiente. Cuando tienen lugar las variaciones de pH en el cuerpo, los nanotransportadores mimetizan los lípidos del cuerpo y debido a su tamaño submicron, el sirolimus es capaz de penetrar fácilmente en la capa más profunda de los vasos ejerciendo su actividad anti-reestenótica en las arterias que se desee<sup>2</sup>.

**Figura 2. Tecnología MagicTouch™ PTA.**



Las micropartículas del fármaco se unen a una superficie fosfolipídica que cubre el balón.

Fuente: <https://www.conceptmedical.com/product/magic-touch-ptas><sup>2</sup>.

Los primeros estudios realizados en animales indican que la liberación del fármaco haciendo uso de este dispositivo se produce en la capa media de la pared del vaso, con extensión de parte del medicamento a la adventicia, lo que supondría una solución prometedora para inducir la remodelación de los vasos mientras que se previene el agrandamiento posterior del lumen<sup>4</sup>.

- SUNDANCE™ DCB

Contiene un recubrimiento hidrofílico (PRISTYNE™) en el catéter y el fármaco antiproliferativo sirolimus se encuentra adherido al excipiente que recubre el balón<sup>5</sup> consiguiendo una cobertura uniforme de 360°.

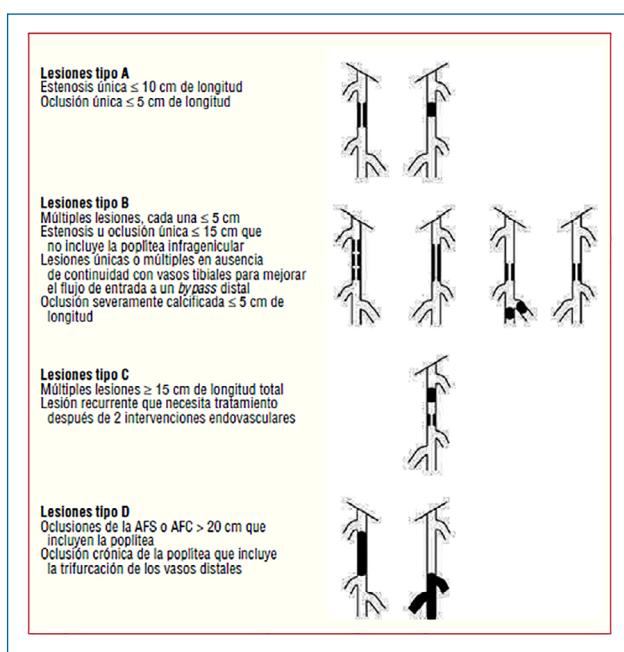
El procedimiento de colocación del balón se realiza bajo anestesia local, regional o general dependiendo de las preferencias del paciente, la complejidad del procedimiento, o si es necesario realizar algún procedimiento concomitante (desbridamiento de heridas o amputación digital)<sup>5</sup>. La lesión se debe predilatar con un balón convencional para asegurar la colocación del balón con fármaco sin complicaciones. El tamaño de este balón inicial se elige según los hallazgos de la ecografía dúplex previa a la intervención de manera que se asegure cubrir la lesión completamente. Para el tratamiento de estenosis más distales a la arteria poplítea, el diámetro del balón liberador de fármaco se escoge de acuerdo con el tamaño del segmento del vaso distal a la anastomosis<sup>7</sup>. Una vez colocado el balón en la región lesionada, éste se debe inflar hasta 2 minutos para maximizar la transferencia del medicamento a la pared del vaso<sup>8</sup>.

## Población diana

De acuerdo con el documento de recomendaciones publicado en el año 2007 por el grupo de expertos en EAP conocidos como la TASC II “*Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease*”; la isquemia crítica de miembros inferiores (ICMI) se trata de la forma más grave de presentación de la EAP y se define como la presencia de dolor crónico isquémico en reposo, ulceración o gangrena atribuible a la restricción de flujo sanguíneo a las extremidades como resultado de una enfermedad arterial oclusiva<sup>9</sup>. El término de ICMI sólo debería ser usado en pacientes con enfermedad isquémica crónica, definida como la presencia de síntomas de más de 2 semanas de duración<sup>10</sup>.

En este mismo documento publicado por la TASC II se elabora una clasificación de las lesiones femoropopliteas donde se establecen 4 categorías (A, B, C y D) de acuerdo a la morfología y extensión de la enfermedad (Fig. 3)<sup>11</sup>.

**Figura 3. Clasificación TASC II de lesiones femoropoplíteas**



AFC: arteria femoral común; AFS: arteria femoral superficial.

Fuente: Serrano-Hernando et al. 2007<sup>11</sup>.

Los pacientes con ICMI y que presentan lesiones oclusivas tibiales complejas (lesiones tipo C y D de acuerdo a la *TASC II*) de *novo* o re-estenóticas serían los pacientes susceptibles de beneficiarse del uso de la tecnología objeto de este informe<sup>5</sup>.

## Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La enfermedad arterial periférica (EAP) comprende un rango de síndromes arteriales que son causados por la alteración en la estructura y función de las arterias, quedando excluidas de esta categoría aquellas patologías que afectan a los vasos coronarios e intracraneales. Muchos son los procesos fisiopatológicos que pueden contribuir a la formación de oclusiones en la circulación arterial no coronaria; sin embargo, la ateroesclerosis continúa siendo la principal causa que afecta a la aorta y sus diferentes ramas<sup>12</sup>. La EAP compromete principalmente el flujo sanguíneo de las extremidades

inferiores, suele manifestarse a partir de los 50 años y su prevalencia va aumentando con la edad<sup>13</sup>. Normalmente, la incapacidad de perfusión periférica es un proceso crónico que tiene lugar a lo largo de meses o años en relación a la edad, factores predisponentes y factores de riesgo como el tabaco, la hipertensión o las dislipemias<sup>9</sup>.

La EAP puede ser asintomática o estar acompañada de síntomas como la claudicación intermitente (CI), dolor atípico en la pierna, isquemia crítica y ocasionalmente isquemia aguda. Con independencia de la presencia de síntomas, la EAP está asociada a un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad cardiovascular, representando un importante problema de salud pública<sup>14</sup>.

Los pacientes afectados por ICMI representan el subgrupo más complejo dentro de los que padecen EAP. Típicamente tienen consecuencias patológicas a largo plazo como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y fallo renal. Anatómicamente, presentan frecuentemente enfermedad infrapoplíteo caracterizada por su patrón difuso, afectación a diferentes niveles y presencia de calcificación en varios vasos sanguíneos<sup>15</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de EAP oclusiva se inicia con una adecuada historia clínica que incluya la evaluación de factores de riesgo y comorbilidades, así como una revisión de los síntomas relacionados causados por la disminución del flujo sanguíneo, como claudicación, dolor en reposo, gangrena o ulceración isquémica<sup>16</sup>. El diagnóstico se debe confirmar posteriormente mediante el uso de test objetivos no invasivos<sup>17</sup>.

La prueba más frecuentemente utilizada para el diagnóstico de EAP es la denominada “índice tobillo-brazo” (ITB), esta medición comprende la ratio de las presiones sistólicas sanguíneas del tobillo y el brazo. Un valor de ITB<0,9 es indicativo de una reducción periférica de flujo sanguíneo<sup>9</sup>. En el caso del diagnóstico de ICMI debería ser confirmado mediante la medición del ITB, presión sistólica en el pie y presión de oxígeno transcutánea ( $TcPO_2$ ). Se considera ICMI en caso de dolor isquémico en reposo con presiones en el tobillo <50 mmHg o presiones en el pie <30 mmHg y en pacientes afectados por úlceras en el pie o gangrena con una presión en el tobillo <70 mmHg, presión en el pie <50 mmHg o  $TcPO_2$  <30 mmHg<sup>9</sup>.

Aunque la medición del ITB está indicada como prueba no invasiva de primera línea para el diagnóstico de EAMI, en ocasiones y dependiendo de la sintomatología y otras comorbilidades presentes en el paciente, es recomendable combinar otras técnicas diagnóstico. Entre ellas se encuentran el

ultrasonido, la angiotomografía computarizada, la angiorresonancia o la angiografía digital<sup>18</sup>.

Además de la exploración e historia clínica es fundamental realizar un diagnóstico diferencial, ya que hay un número importante de pacientes que presentan dolor, pero éste no es de etiología arterial; sino relacionado con una patología de tipo osteo-articular<sup>17,19</sup>.

## Presentaciones clínicas

En algunos casos, los pacientes que padecen EAP se encuentran asintomáticos. Sin embargo, pueden presentar una extensión importante de la enfermedad. Así, es fácil entender que en este tipo de pacientes con EAP enmascarada, la enfermedad puede pasar de ser en poco tiempo de asintomática a presentar signos y síntomas de gravedad<sup>17</sup>.

En los pacientes sintomáticos, la presentación más típica es la CI, la cual se define como fatiga, incomodidad, calambres o dolor vascular originados en el músculo de la pantorrilla o en extremidades inferiores que se desencadena de forma significativa con el ejercicio y se alivia dentro de los primeros 10 minutos de reposo. Sin embargo tan sólo un 10% de la población general con EAP conocida presentan los típicos síntomas de CI<sup>20</sup>.

## Clasificación

Dentro de la EAMI encontramos dos grandes grupos según la cronopatología de la isquemia: isquemia crónica e isquemia aguda<sup>19</sup>.

La isquemia crónica de miembros inferiores es el resultado de una aterosclerosis generalizada, consecuencia de los mismos factores de riesgo vascular que el ictus o la cardiopatía isquémica. Desde el punto de vista topográfico, las lesiones arteriales crónicas obliterantes se agrupan en tres sectores: aortoilíaco, femoropoplíteo y distal. La isquemia crítica es, por tanto, el estadio final de la isquemia crónica, e implica mal pronóstico, tanto para la extremidad como para la supervivencia del paciente<sup>19</sup>.

La isquemia aguda se define como el descenso o empeoramiento súbito de la perfusión sanguínea, resultado de la obstrucción arterial, que amenaza la viabilidad de la extremidad. La incidencia está en torno a 200-300 casos por año y millón de habitantes. La prevalencia resulta difícil de determinar debido a la confusión terminológica existente entre isquemia aguda e isquemia crítica, aunque sí se sabe que aumenta con la

edad, dado que factores predisponentes como fibrilación auricular o estados de hipercoagulabilidad son más frecuentes en el anciano. La etiología más común de la isquemia aguda es el embolismo, fundamentalmente el de origen cardíaco y su localización más frecuente es la bifurcación de los vasos<sup>19</sup>.

La gravedad de la isquemia puede ser clasificada mediante las categorías de Fontaine y Rutherford (Tabla 2: *Estratificación clínica de la enfermedad arterial periférica según la clasificación de Fontaine o Rutherford*). En ambas se utilizan los diferentes síntomas y hallazgos en el examen físico para dividir en distintos estadios la EAMI<sup>10</sup>. La clasificación de Fontaine tiene valor pronóstico, por lo que es muy útil para la indicación de tratamiento<sup>11</sup>. Los pacientes con ICMI se clasifican en los estadios más avanzados de la clasificación Fontaine (III y IV) y Rutherford (4-6)<sup>10</sup>.

**Tabla 2. Estratificación clínica de la enfermedad arterial periférica según la clasificación de Fontaine o Rutherford**

CLASIFICACIÓN DE FONTAINE		CLASIFICACIÓN DE RUTHERFORD			
FASE	SÍNTOMAS	GRADO	CATEGORÍA	SÍNTOMAS	
I	Asintomático	0	0	Asintomático	
II	IIa IIb	Claudicación intermitente no incapacitante	I	1	Claudicación leve
		Claudicación intermitente incapacitante	I	2	Claudicación moderada
			I	3	Claudicación grave
III	Dolor isquémico  Ulceración o gangrena	II	4	Dolor isquémico en reposo	
		III	5	Pérdida tisular menor	
IV		III	6	Pérdida tisular mayor	

Fuente: Aboyans et al. 2018<sup>21</sup>.

## Factores de riesgo para el desarrollo de la EAP

Los factores de riesgo para el desarrollo de la EAP han sido plenamente identificados, siendo básicamente los mismos que favorecen la aparición de la arteriosclerosis. Así, la edad, antecedentes familiares, los niveles de lípidos elevados, el hábito de fumar, hipertensión arterial sistólica y diastólica y

diabetes son los principales factores de riesgo para aterosclerosis cerebro-vascular, aórtica, renal y de extremidad inferior<sup>18</sup>.

Algunos estudios han confirmado que los factores de riesgo mayores están implicados en un 80-90% de las enfermedades cardiovasculares. Todos los factores de riesgo se interrelacionan entre sí y se potencian en la patogenia de la arteriosclerosis y, por tanto, de la EAP. El riesgo relativo de EAP se incrementa de 2,3 a 3,3 y a 6,3 veces más en aquellos sujetos que tienen uno, dos o tres factores de riesgo, respectivamente (tabaco, diabetes e hipertensión arterial). Aproximadamente un 95% de individuos con EAP tiene, al menos, uno de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Existen algunos factores de riesgo no modificables como la edad, raza, sexo masculino y los antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica<sup>18</sup>; siendo la edad el principal factor de riesgo no modifiable, aunque la prevalencia en edades avanzadas se iguala entre ambos sexos. La raza más predisposta a sufrir esta enfermedad es la raza negra frente a la caucásica (7,8% y 4,4%) respectivamente<sup>17</sup>.

Los factores de riesgo modificables son el tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y la hiperhomocisteinemia. Sin embargo, son la diabetes mellitus y el tabaquismo los que están más específicamente relacionados con la EAP, siendo el primero el más importante para el desarrollo de la enfermedad. Marcadores serológicos como la hiperfibrinogenemia y la hiperhomocisteinemia o estados de hipercoagulabilidad son estados que se asocian con el desarrollo de la EAP, mientras que la ingesta moderada de alcohol y la práctica habitual de ejercicio han demostrado tener un papel protector. En referencia a la influencia que pueda jugar la genética para el desarrollo de EAP no existen actualmente estudios que demuestren una asociación clara<sup>18</sup>.

## Pronóstico del paciente

Los pacientes con EAP, sintomáticos o no, presentan una mortalidad superior a la de los sujetos sin EAP. Sin embargo, es importante diferenciar entre pronóstico general que hace referencia a la mortalidad cardiovascular y/o reducción en calidad de vida, del pronóstico local; es decir, riesgo de amputación del miembro afecto<sup>18</sup>.

La evidencia sugiere que la progresión de la EAP, en términos de evolución hacia formas clínicas más graves, no depende de la presencia o ausencia de síntomas de CI. En la mayoría de las ocasiones, la evolución clínica de la EAP es bastante estable debido al desarrollo de circulación colateral, a la adaptación metabólica de las masas musculares implicadas y al uso, muchas

veces inconsciente, de grupos musculares no isquémicos. Un 25% de pacientes se deteriorará significativamente, progresando a estados clínicos más graves, lo que es más frecuente en el primer año del diagnóstico (7-9%) comparado con un 2-3% anual a partir del primer año<sup>18</sup>.

Se estima que del 5% al 10% de pacientes con EAP evolucionarán a ICMI, de los que el 1-3% precisará amputación. A los 2 años de seguimiento, en amputaciones por debajo de la rodilla, el 30% de estas personas ha muerto, el 15% ha tenido una amputación contralateral y sólo el 40% conserva una movilidad plena. En los pacientes en los que finalmente se presentan como una ICMI (1-3%), el pronóstico es peor, la tasa de mortalidad al año se sitúa entre el 20% y el 25%. Además, ICMI está relacionada con complicaciones a nivel periférico como gangrena, infección y alto riesgo de amputación de la extremidad afectada entre el 10% y 40% de los pacientes a los 6 meses, especialmente aquellos que no son tratados. Se estima que tan sólo un 45% permanecerá vivo sin amputación<sup>5,9,18</sup>.

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en pacientes con EAP (40-60%) y la enfermedad cerebrovascular supone un 10-20% de ella. La rotura de un aneurisma aórtico supone un 10% de las muertes en estos pacientes, y sólo el 20-30% de pacientes muere por causas no cardiovasculares<sup>18</sup>.

La EAP afecta también negativamente a la calidad de vida y se asocia con un deterioro funcional sustancial. La reducción de la rapidez de la marcha y de la distancia recorrida puede dar lugar a una pérdida progresiva de la función y a una discapacidad a largo plazo<sup>18</sup>.

## Comorbilidades de la EAP

Debido a que tanto la EAP, la enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebral arterial son manifestaciones de arteroesclerosis es común encontrar que estas tres condiciones confluyen<sup>10</sup>. Diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que hasta un 50% de los pacientes con EAP presenta síntomas de enfermedad cerebrovascular o cardiológica. En el estudio PARTNERS llevado a cabo en EEUU, del total de 6.979 pacientes en los que se realizó el cribado de enfermedad vascular, sólo un 13% presentaba una EAP aislada, sin otra manifestación de enfermedad cardiovascular. En el 32% de los pacientes coexistía enfermedad coronaria o cerebrovascular; y un 24% tenía afectación de los 3 territorios<sup>11</sup>.

Por otro lado, la principal causa de muerte tardía en los pacientes con EAP es la cardiopatía isquémica (hasta un 50% de las muertes en pacientes con EAP). La prevalencia de EAP en los pacientes diagnosticados de enfer-

medad coronaria llega a ser del 30%. En este grupo de pacientes, la mortalidad es 2,5 veces superior que la del grupo sin síntomas clínicos de EAP. La asociación entre EAP e isquemia cerebrovascular no es tan prevalente como ocurre con la enfermedad coronaria. En algunos estudios en los que se analiza la presencia de estenosis carotídeas mediante estudio con ecodoppler en los pacientes con EAP, se ha mostrado una prevalencia de lesiones en esta localización de hasta el 50%. Sin embargo, sólo un 5% de los pacientes con EAP presentará un evento neurológico<sup>11</sup>.

Se han llevado a cabo estudios donde se ha evaluado la prevalencia de estenosis arterial renal en pacientes con EAP. La prevalencia de estenosis renal arterial llega a ser del 50% con valores que oscilan entre del 23% al 40% (la prevalencia de estenosis renal arterial en la población general con hipertensión se sitúa alrededor del 3%)<sup>10</sup>.

## Área de especialización/abordaje

Servicios de Angiología y Cirugía vascular.

## Dirección web de los documentos publicados

<https://medalliance.com/technical-information/>

# Desarrollo y uso de la tecnología

## Grado de desarrollo de la tecnología

### Tecnología en investigación

Todos los dispositivos cuentan con la autorización como dispositivo innovador (permite el uso de dichos dispositivos previos a su comercialización en patologías irreversibles o que suponen un riesgo para la vida) de la FDA. MagicTouch™ PTA en agosto del 2019, SUNDANCE™ en octubre del 2019 y Selution SLR™ en marzo del 2021). MagicTouch™ PTA y Selution SLR™ cuentan además con el marcado CE (octubre 2019 y enero del 2020 respectivamente)<sup>5</sup>.

## Tipo y uso de la tecnología

El balón liberador de sirolimus se trata de una tecnología diseñada como alternativa terapéutica y complementaria para el tratamiento de lesiones oclusivas tibiales complejas. El modo de acción de este tipo de dispositivo consiste en la liberación de un fármaco en el interior del vaso periférico con el objetivo de promover la permeabilidad y limitar la reestenosis; y consecuentemente aumentar el flujo sanguíneo en la zona lesionada.

## Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Hospital terciario. Servicios de Angiología y Cirugía Vascular.

## Relación con tecnologías previas

El tratamiento primario para el abordaje de ICMI consiste en la revascularización para ayudar a curar las heridas y minimizar el riesgo de amputación mayor. Esta intervención ha sido tradicionalmente llevada a cabo mediante cirugía abierta a través de bypass. Sin embargo, el desarrollo de novedosas técnicas de PTA ha representado un avance importante en considerar el tratamiento endovascular como primera línea de abordaje terapéutico en la revascularización de miembros inferiores<sup>22</sup>.

Este apartado únicamente aborda el uso de diferentes tipos de balones (con o sin fármaco activo) como tratamiento angioplástico en el manejo de la EAP por su homología con la técnica que subyace los dispositivos de este informe. El resto de las estrategias para la revascularización del segmento femoropoplíteo y otras aproximaciones de la EAP, serán tratadas con mayor profundidad en el apartado “*Tecnología alternativa en uso actual*”.

## Balón angioplástico convencional o balón sin fármaco activo

Se ha demostrado que el uso del balón angioplástico estándar (POBA - “*plain old balloon angioplasty*” por sus siglas en inglés), en pacientes con amplia afectación y EAP difusa, típicamente localizada en las arterias tibiales, cuenta con un 90% de éxitos y baja frecuencia de complicaciones, así como alta tasa de salvación del miembro afectado. Sin embargo, la permeabilidad tibial a largo plazo es frecuentemente limitada por el retroceso de vasos y reestenosis en los siguientes 3 a 12 meses debido a barotrauma, inflamación y subsecuente NIH<sup>4</sup>. Las tasas de permeabilidad obtenidas con este dispositivo son menores si las comparamos con balones recubiertos de fármacos, *stents* metálicos, *stents* eluyentes de fármacos<sup>23</sup>, especialmente en lesiones mayores de 100 mm<sup>2</sup>.

## Balón cubierto de fármaco

El concepto de balón cubierto de fármaco (DCB –“*drug coated balloons*” por sus siglas en inglés) fue introducido para mitigar los efectos de NIH a través del uso de agentes antiproliferativos como el paclitaxel. Los balones recubiertos de paclitaxel (PCB - “*paclitaxel coated balloons*”, por sus siglas en inglés), tratan de evitar la aparición de hiperplasia de la íntima gracias al efecto citotóxico que produce el fármaco, retrasando la reestenosis e incrementando la permeabilidad luminal<sup>22</sup>. Los PCBs han mostrado mejores resultados clínicos, en términos de tasa de permeabilidad y pérdida del lumen del vaso al compararlos con los balones convencionales. De hecho, *The European Society of Cardiology (ESC)* y la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)* han llegado a recomendar su uso como tratamiento de primera línea en gran cantidad de lesiones femoropoplíteas<sup>4</sup>.

Sin embargo, el uso de PCBs ha sido puesto en duda por la *American Heart Association (AHA)*, tomando como punto de partida un meta-análisis publicado en el año 2018 por Katsanos y colaboradores. En este estudio se

sugiere un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad femoropoplítea entre los 2 y 5 años seguido del uso de este tipo de dispositivos con paclitaxel, ya sea balones o *stents*, posiblemente derivado de la exposición a largo plazo a pequeñas dosis de fármaco citotóxico<sup>4,24</sup>. Este estudio ha tenido un impacto inmediato en la práctica clínica y como consecuencia, varias agencias reguladoras recomiendan una discusión más en profundidad acerca de sus riesgos y beneficios; así como la monitorización de aquellos pacientes que hayan sido tratados con este tipo de balones<sup>25</sup>. Sin embargo, hay algunas cuestiones acerca de la metodología empleada que ponen en duda la validez de este meta-análisis. Como por ejemplo, el escaso número de participantes a los que se les realizó el seguimiento a los 5 años<sup>23</sup>.

Considerando los riesgos asociados al uso de este tipo de fármacos, surgen los nuevos SCB como potenciales sustitutos de los PCBs. El sirolimus, al igual que el paclitaxel, se trata de un fármaco antiproliferativo. Este medicamento posiciona la célula en fase G del ciclo celular, haciendo que la célula se mantenga viable mientras previene la migración y proliferación de células del músculo liso. Además, los SCB tiene un efecto más potente de prevención de reestenosis, ya que incluye protección anti inflamatoria, además de amplio espectro terapéutico y mayor margen de seguridad si lo comparamos con el fármaco paclitaxel (Ver tabla 3: *Diferencias en características de los fármacos antiproliferativos sirolimus y paclitaxel para los balones cubiertos de medicamento*). Una ventaja añadida del uso de los SCB es el uso de una menor dosis de fármaco, acoplada a un sistema de transferencia de fármaco más eficiente y reducida difusión y tolerancia a otros tejidos<sup>24</sup>.

**Tabla 3: Diferencias en características de los fármacos antiproliferativos sirolimus y paclitaxel para los balones cubiertos de medicamento.**

CARACTERÍSTICA	SIROLIMUS	PACLITAXEL
Modo de acción	Citostático	Citotóxico
Margen de seguridad	10.000 veces	100 veces
Antireestenosis	Óptimo	Bueno
Absorción tisular y elución	Difícil	Fácil
Nivel de competición	Bajo	Muy alto

Fuente: Bohme et al. 2021<sup>24</sup>.

Sin embargo, la mayoría de estudios clínicos realizados con el sirolimus, tanto en *stents* como en balones, han sido realizados a nivel coronario mostrando su potencial anti-reestenótico<sup>22</sup>. El uso de este medicamento en

regiones periféricas se enfrenta con una de sus principales desventajas y es su problema de biodisponibilidad. A medida que se va liberando, se absorbe y se extiende lentamente a través de la pared arterial, reduciendo su retención en los tejidos y diluyendo rápidamente su concentración hasta alcanzar niveles sub terapéuticos<sup>4</sup>. Los SCB precisan co-solventes, fosfolípidos, nano-transportadores y reservorios que se usen como rellenos frecuentes, con el objetivo de liberar el fármaco en la pared del vaso a un nivel terapéutico. El desarrollo de nuevas formas de liberación del fármaco sirolimus ha apoyado el uso de los SCB en el tratamiento de la enfermedad oclusiva arterial situada por debajo de la rodilla en cohortes con EAP<sup>4</sup>.

De acuerdo al trabajo de investigación comparativa publicada por Taneva et al. en el año 2022, únicamente hay 3 dispositivos SCB aprobados por la FDA (2 de ellos son objeto de este informe): Magic Touch PTA (Concept Medical), Selution (Med Alliance) y Virtue (Orchestra Bio-med)<sup>26</sup>. Los resultados de los estudios clínicos disponibles con los dispositivos Magic Touch PTA y Selution son abordados en el apartado de Eficacia/Efectividad de este informe.

## Balones especiales

Los balones especiales difieren de los dispositivos de aterectomía, aunque comparten el principal objetivo que es la ganancia de lumen del vaso, liberación del fármaco correspondiente y aumento el funcionamiento del vaso. Una clase de balones especiales incluye los “scoring balloons”, los cuales tienen un láser de nitinol que corta la placa de ateroma. Los “cutting balloons” se parecen a estos últimos pero cuenta en su estructura con cuchillas orientadas longitudinalmente que cortan en la lesión a medida que se hincha<sup>23</sup>.

Otro tipo especial de balón es el llamado “Chocolate PTA balloon”. Se trata de un dispositivo mínimamente traumático que consiste en un balón encajado en una jaula de nitinol. La caja previene la distensión focal del balón y transmite presión en el vaso de una forma controlada, lo cual minimiza el riesgo de disección del vaso<sup>23</sup>.

## Tecnología alternativa en uso actual

Las estrategias terapéuticas de la EAP están principalmente orientadas a dos objetivos fundamentales: por un lado, la prevención secundaria de eventos CV (cardiovasculares) y por otro, mejorar la sintomatología y estado funcional de estos pacientes, consiguiendo así un mejor pronóstico vital<sup>21</sup>.

## 1) Prevención secundaria de eventos cardiovasculares

El tratamiento médico óptimo incluye el control de los factores de riesgo CV con tratamiento farmacológico adecuado (antihipertensivos, hipolipemiantes y antiagregantes) y la instauración de medidas no farmacológicas, como abandono del tabaco, dieta saludable, pérdida de peso y ejercicio físico regular<sup>18</sup>.

El abandono del tabaco es la estrategia que produce una mejoría más notable en la capacidad de deambulación cuando se combina con ejercicio físico regular, sobre todo en lesiones situadas por debajo de las arterias femorales. La instauración de estos hábitos también tiene efecto en los índices de calidad de vida, los factores de riesgo, la función endotelial y los marcadores hemorreológicos<sup>11</sup>.

## 2) Tratamiento específico de la claudicación intermitente

Los pacientes con CI están físicamente discapacitados, ya que presentan isquemia muscular reversible durante la marcha; por lo que uno de los objetivos principales está encaminado a aliviar los síntomas, incrementar la capacidad de realización de ejercicio y de habilidades funcionales diarias<sup>10</sup>.

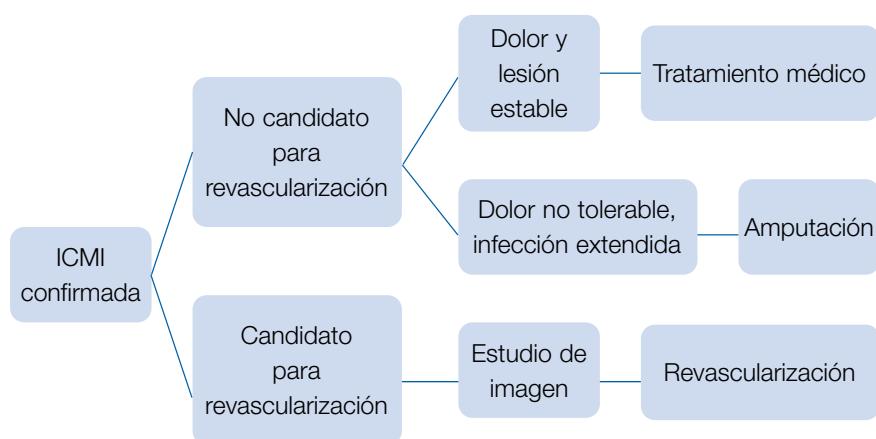
La aproximación inicial se recomienda que esté centrada en un ejercicio estructurado y en pacientes seleccionados, la farmacoterapia para tratar la limitación de claudicación. Los fallos en cualquiera de estas dos estrategias, conducirían al siguiente nivel de decisión en el que se considera la revascularización del miembro<sup>10</sup>.

Se ha promovido el uso de diferentes tipos de fármacos con el objetivo de aliviar los síntomas con niveles de evidencia variables que apoyan su uso. Entre los fármacos más comúnmente usados y que cuentan con evidencia clínica demostrada para su uso en el tratamiento de la claudicación están el cilostazol, y naftidrofurolo; otras con evidencia creciente como la carnitina, propionil-L-carnitina y otros agentes cuyo objetivo es reducir el perfil lipídico como las estatinas. El grupo de fármacos para los cuales no hay suficiente evidencia clínica para su uso en el manejo de la CI lo constituirían la pentoxifilina, hemodilución isovolémica, agentes antitrombóticos, vasodilatadores, L-arginina, prostaglandinas, inhibidor de la acil CoA colesterol acetiltransferasa, buflomedilo. Resulta importante mencionar que no todos los fármacos nombrados están accesibles en todos los países<sup>10</sup>.

### 3) Tratamiento específico de la isquemia crítica

El primer objetivo del tratamiento de la ICMI es aliviar el dolor isquémico, sanar las úlceras isquémicas, prevenir la pérdida del miembro afectado e incrementar la función y calidad de vida del paciente para prolongar su supervivencia. Para conseguir estos objetivos es necesario un procedimiento de revascularización. Otras aproximaciones para este tipo de pacientes en estadio de EAP avanzada incluye intervenciones médicas para controlar el dolor y la infección de la pierna isquémica, así como la optimización de la función cardiaca y respiratoria mediante el control del riesgo CV. En la figura 4 se muestra un esquema del algoritmo de tratamiento para el paciente con ICMI de acuerdo a las últimas recomendaciones de tratamiento de la ICMI publicado por la TASC II en el año 2007<sup>10</sup>.

**Figura 4: Algoritmo para el tratamiento del paciente con ICMI de acuerdo a directrices de la TASC II (2007)**



Fuente: Documento consenso para el tratamiento de la EAP de acuerdo a la TASC II (2007)<sup>10</sup>.

#### 3.1) Farmacoterapia para la isquemia crítica:

Cuando no es posible la cirugía abierta o una intervención endovascular no es técnicamente posible o ha fallado, se cuestiona si el tratamiento farmacológico es la opción más adecuada. Entre los fármacos más usados estarían: los prostanoides, vasodilatadores, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes o fármacos vasoactivos<sup>10</sup>.

En referencia al uso de prostanoides en la ICMI estudios previos han sugerido su papel como agente curativo en úlceras isquémicas con la conse-

cuento reducción en el número de amputaciones. Sin embargo, diferentes estudios no apoyan el beneficio de los prostanoïdes como fármacos que incrementen la supervivencia libre de amputación<sup>10</sup>.

### 3.2) Revascularización:

Ver apartado 4: Revascularización: cirugía abierta o intervención endovascular.

### 3.3) Tratamientos emergentes para la isquemia crítica:

Terapia génica y celular: En los pacientes no revascularizables el objetivo sería incrementar la angiogénesis local. La terapia génica ofrece el potencial terapeútico con una tasa aceptable de efectos adversos (EA) tal y como documentan diferentes ensayos clínicos en fase I y III. El uso de células endoteliales procedentes del progenitor (EPCs: “*endothelial progenitor cells*”) derivadas de la médula ósea o de sangre periférica constituyen terapias emergentes para tratar este tipo de pacientes promoviendo la regeneración en tejidos isquémico. Aunque estas terapias génicas y celulares novedosas cuentan con prometedores resultados son necesarios más estudios doble ciego para evaluar los resultados a largo plazo en términos de curación de úlceras, amputación, seguridad y calidad de vida para el paciente<sup>9</sup>.

Estimulación espinal: Se trata de una alternativa válida en aquellos pacientes con ICMI no aptos para la revascularización tras un fallo en el tratamiento endovascular o revascularización quirúrgicas o como ayudante, en presencia de un *by pass* funcional en pacientes con pérdida de tejido extensa y presencia de gangrena, además de dificultad para la curación de las heridas<sup>27</sup>.

## 4) Revascularización: cirugía abierta o intervención endovascular

La indicación de revascularización, ya sea cirugía abierta o intervención endovascular, de la EAP dependerá sobre todo de la valoración conjunta de dos aspectos fundamentales: la situación clínica del paciente y el territorio vascular que precisa reconstrucción. La indicación más clara de revascularización la constituye el paciente con estadios avanzados de isquemia (grado III y IV, escala Rutherford), debido al elevado riesgo de pérdida de extremidad que conlleva estas situaciones. En estos casos, independientemente del territorio afectado, se debe realizar algún tipo de reparación quirúrgica<sup>11</sup>.

#### 4.1) Cirugía abierta vs. intervención endovascular

En el documento publicado por la TASC II en el año 2007 se hacen múltiples recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con EAP y se establecen 4 categorías (A, B, C y D) según la morfología y la extensión de la enfermedad (Ver apartado de este informe “Población diana”). Para lesiones más sencillas (categoría A) se recomienda la cirugía endovascular, y para las más avanzadas (categoría D), la cirugía abierta es el tratamiento de elección. La indicación en las otras categorías dependerá de la valoración de las comorbilidades del paciente, las preferencias de éste una vez informado exhaustivamente, y de los resultados del equipo quirúrgico<sup>10</sup>. Sin embargo, en la actualización publicada por la TASC II en el año 2015, se recalca la creciente tendencia que se ha adoptado en la práctica clínica hacia el uso de la estrategia de tipo endovascular como intervención de primera línea, incluso para aquellas lesiones más complejas (TASC D)<sup>28</sup>.

En la Guía elaborada en el año 2017 por la ESC se recomienda el tratamiento endovascular como primera línea de abordaje en lesiones cortas femoropoplíteas (< 25 cm) o estenóticas o lesiones largas que presenten un riesgo quirúrgico elevado o no se disponga de vena autóloga para injerto. En pacientes con venas largas, con ausencia de contraindicación para cirugía y posibilidad de realizar injerto de vena autóloga, la cirugía de *bypass* sería la primera opción. Los mayores beneficios clínicos del *bypass* quirúrgico en casos de estenosis mayores de 25 cm, se obtienen con el uso de la vena safena mayor. De acuerdo a esta Guía no hay disponibles ensayos que comparen la intervención endovascular y la cirugía<sup>21</sup>. Por su parte, la AHA, en la guía elaborada en el año 2016 considera la cirugía mediada con *bypass* la primera opción terapeútica en el tratamiento de un paciente con ICMI<sup>29</sup>.

En una revisión no sistemática sobre terapias endovasculares para el tratamiento del segmento femoropoplíteo publicada por Mosarla en el año 2022, indica el uso extendido de la aproximación endovascular para el tratamiento de la mayoría de lesiones de EAP, independientemente de los síntomas clínicos, reservando la cirugía abierta para casos especiales o pacientes refractarios. La creciente innovación que se ha introducido en los diferentes dispositivos para el tratamiento endovascular, ha resultado en un aumento de las tasas de permeabilidad comparado con aquellos pacientes revascularizados quirúrgicamente; además de reducir el tiempo de recuperación<sup>23</sup>.

## 4.2) Intervención endovascular

El segmento femoropoplíteo representa la arteria más comúnmente responsable de claudicación en pacientes con EAP y en consecuencia el segmento que más es revascularizado. Sin embargo, es en esta región donde los métodos de cirugía endovascular han tenido mayor dificultad para implantarse por la afectación difusa de la enfermedad, alta calcificación, estrés mecánico de la zona o alta prevalencia de oclusión crónica de la zona<sup>23</sup>. Diversas soluciones endovasculares novedosas, como los dispositivos de aterectomía, los balones liberadores de fármacos, uso de *cutting* balón y láser, han demostrado su fiabilidad y seguridad en los vasos infrapoplíteos<sup>28</sup>.

En el Anexo 1. *Técnicas PTA disponibles*, se muestra un resumen de las tecnologías endovasculares disponibles para el tratamiento de la enfermedad femoropoplítea indicando su utilidad y limitaciones de acuerdo a la revisión publicada por Morsala et al. en el año 2022<sup>23</sup>.

A continuación, únicamente se desarrollan brevemente las técnicas endovasculares más extendidas en la práctica clínica como son los *stents* y el uso de balones angioplásticos.

### **Stent metálico, stent eluyente de fármaco y stent cubierto**

El beneficio del uso de *stents* de nitinol autoexpandibles fue establecido por el ensayo VIENNA donde se comparaba su uso frente a los POBA en arterias femorales superficiales y se demuestran ratios decrecientes de reestenosis de 6 a 12 meses comparado con aquellos que sólo hacen uso del balón. No obstante, el fallo del *stent* suele estar causado por fractura debido a el estrés mecánico al que está sometida esta zona. Las siguientes generaciones de *stents* se están desarrollando con el objetivo de obtener diseños más flexibles que sean compatibles con la vasomoción femoropoplítea<sup>23</sup>.

Mientras que los stent eluyente de fármaco (DES –“*drug eluting stents*”, por sus siglas en inglés) y los DCBs intentan reducir la hiperplasia haciendo uso de un agente antiproliferativo, en el caso de los *stents* cubiertos se busca crear una barrera mecánica para impedir la ocupación de la luz arterial por el crecimiento hiperplásico de la íntima. Viabahn® (Gore Inc.) es la única endoprótesis basada en un *stent* cubierto aprobada por la FDA para el tratamiento sintomático de la enfermedad femoropoplítea. El principal objetivo de este tipo de *stents* es su uso para el tratamiento en largas regiones afectadas, perforaciones y aneurismas. Sin embargo, una de las mayores limitaciones de este tipo de dispositivos es el riesgo de trombosis del *stent*<sup>23</sup>.

### Balon angioplástico estándar y balón cubierto de fármaco

Ver apartado de “*Relación con tecnologías previas*” de este informe para más información.

Otra de las aproximaciones para conseguir mejores resultados en los tratamientos endovasculares consiste en la modificación de la placa de ateroma. El objetivo de esta técnica es maximizar la luz del vaso y así facilitar la liberación del medicamento particularmente para aquellas lesiones calcificadas y enfermedad que afecte a segmentos difusos. La modificación de la placa se suele llevar a cabo mediante aterectomía, balones especiales o litotricia intravascular<sup>23</sup>. Existe un beneficio añadido si se combina esta práctica de preparación del vaso junto con otros dispositivos como ocurre con el estudio clínico llevado a cabo por Taneva et al. 2022<sup>26</sup>.

Por último, habría que destacar que dentro de los tratamientos para EAMI con lesiones femoropoplíteas complejas, se encuentra el *bypass* femoropoplíteo percutáneo mediante el uso del dispositivo DETOUR. Este dispositivo cuenta con la aprobación por la FDA como dispositivo novedoso a la espera de los resultados de un ensayo clínico a gran escala en marcha (NCT03119233)<sup>23</sup>.

## Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

La estrategia de revascularización que tradicionalmente se ha venido empleando para los pacientes con EAMI sintomática ha sido la cirugía abierta para aquellas regiones afectadas. Sin embargo, esta técnica cuenta con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad. Con el objetivo de alcanzar revascularizaciones efectivas desde el punto de vista mecánico y con el mínimo de complicaciones, a partir del año 2005 se aprobaron diferentes técnicas endovasculares incluyendo balones angioplásticos y la implantación de *stents*<sup>24</sup>. Éstas técnicas se han asociado con mejores tasas de supervivencia libre de amputación si las comparamos con la aproximación tradicional. Las tasas de reintervención, aunque son mayores para los procedimientos endovasculares; no impacta en las tasas de mortalidad, las cuales muestran valores semejantes para el procedimiento de cirugía abierta y endovascular. Se ha visto que con el balón angioplástico convencional (POBA o balón sin fármaco activo) en pacientes con EAP difusa y con grandes áreas afectadas, se obtiene alrededor de un 90% de éxito en el procedimiento, con bajas frecuencia de complicaciones y altas tasas de salvación del miembro afectado. Sin embargo, la permeabilidad primaria tibial a largo plazo se encuentra frecuentemente limitada por el desarrollo de reestenosis<sup>4</sup>.

Por otro lado, y enfocado en el objetivo de este informe que es el tratamiento de lesiones tibiales, el abordaje de este tipo de lesiones femoropoplíteas e infrapoplíteas resulta especialmente complejo en términos de sostenibilidad de la intervención debido a las características anatómicas únicas de la zona; incluyendo su longitud y estrés mecánico al que está sometida la región lo cual la hace más vulnerable a reestenosis<sup>30</sup>. De hecho, la presencia de estrés torsional y rotacional es una de las limitaciones del uso de *stents* en la zona debido a su fallo, principalmente por fractura en la zona y sus implicaciones clínicas<sup>23</sup>. Asimismo, este tipo de vasos suelen ser de menor diámetro y suelen presentar calcificación lo que dificulta llevar a cabo la intervención y además disminuye el ratio de permeabilidad a largo plazo<sup>30</sup>.

En este escenario surgen los DCBs incluyendo agentes antiproliferativos, como el paclitaxel, los cuales han demostrado un aumento de permeabilidad y una reducción de la necesidad de revascularización comparado con los balones convencionales (sin fármaco activo) y resultados comparativamente parecidos a los *stents* eluyentes de medicamento<sup>24</sup>. Además, el uso de un DCBs permite una transferencia más homogénea del medicamento a la pared del vaso, con el beneficio añadido que supone la ausencia de una prótesis en la restauración de la vasomotricidad. En el caso de los DCBs se combina la expansión mecánica del vaso junto con la liberación de un fármaco antiproliferativo<sup>31</sup>. Sin embargo, tal y como se ha citado en el apartado de “Tecnología alternativa en uso” de este informe, el uso de este fármaco ha sido controvertido por su relación con altas tasas de mortalidad.

En este contexto se han desarrollado los tres dispositivos de balones cubiertos de sirolimus objeto de este informe, donde se han puesto a punto diferentes tecnologías para garantizar una adecuada biodisponibilidad del fármaco a tejidos periféricos. El uso de estos dispositivos, y más específicamente en pacientes con lesiones complejas localizadas en la zona infrainguinal, les permitiría beneficiarse de las prestaciones que ofrecen las técnicas basadas en DCBs, en términos de menor complejidad en la intervención y mejores tasas de supervivencia libre de amputación; pero sin un aumento de la tasa de la mortalidad a largo plazo tal y como se sugiere que ocurre con el uso del paclitaxel.

## Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Todos los dispositivos disponen de la autorización como dispositivo innovador (permite el uso de dichos dispositivos previos a su comercialización en patologías irreversibles o que suponen un riesgo para la vida) de la

FDA (MagicTouch™ en agosto del 2019, SUNDANCE™ DCB en octubre del 2019 y Selution SLR™ en marzo del 2021). Sólo MagicTouch™ PTA y Selution SLR™ disponen de marcado CE (octubre del 2019 y enero del 2020 respectivamente)<sup>5</sup>.

# Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

## Incidencia

De acuerdo a la Guía elaborada en el año 2017 por la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la EAP, se estima que la incidencia anual para la ICMI oscila de 500 a 1000 nuevos casos por millón, siendo mayor en aquellos pacientes diabéticos. La incidencia anual de amputaciones mayores se sitúa entre 120 y 500 por millón, distribuyéndose de forma equitativa entre situarse por encima o por debajo de la rodilla<sup>32</sup>.

Los datos acerca de la incidencia de EAMI son escasos; a la edad de 60 años la incidencia anual de CI en hombres varía desde 0,2% in Islandia al 1% en Israel. En Nueva Zelanda, después de 7,2 años de seguimiento, la incidencia total de pacientes con EAP de miembros inferiores asintomática fue del 9,9 por 1.000 persona/año en riesgo con una incidencia total de 7,8 en los hombres y 1,8 en mujeres<sup>32</sup>.

## Prevalencia

La EAP es un síndrome que comúnmente afecta a gran cantidad de población adulta a nivel mundial. De acuerdo con los datos publicados en el año 2016 en el estudio de la Carga Global de las Enfermedades (GBD –“*Global Burden Disease*” por sus siglas en inglés); la prevalencia mundial de EAP se situó entre de 120 y 200 millones de casos, representando el 25,6% de carga global de enfermedad cardiovascular y 1,7% del total de carga global de enfermedad. Esta patología suele aparecer después de los 50 años de edad, con un incremento exponencial después de los 65. Esta tasa alcanza el 20% a la edad de 80 años<sup>32,33</sup>.

En los países desarrollados, especialmente cuando son sintomáticos, es generalmente más frecuente en hombres, aunque la diferencia se va atenuando con la edad. En los países con un nivel de desarrollo medio o bajo, la prevalencia es generalmente más alta en mujeres que en hombres<sup>32</sup>. No obstante, en algunas regiones geográficas, de forma notable en el Este del Pacífico y Sudeste asiático, muchos casos de EAP son reportados en personas por debajo de 55 años<sup>34</sup>.

En un estudio de una cohorte sin seleccionar de 6.880 individuos con edades por encima de 65 años en el sistema sanitario de Alemania, la prevalencia de la EAMI, definida como la presencia de índice ITB menor de 0,90, fue del 18% y sólo uno de cada diez presentaban la típica CI. No obstante, en muchos estudios la proporción de pacientes con EAMI sintomática se sitúa entre un rango de 1:3 a 1:5 entre todos los pacientes con esta patología. Entre los hombres daneses de 65 a 74 años, la prevalencia fue del 10%, un tercio de los cuales tenían síntomas de IC. La prevalencia de ICMI es baja situándose en un valor del 0,4%<sup>32</sup>.

El número total de individuos con EAP ha aumentado un 23% desde el año 2000 como resultado del aumento de población, envejecimiento global e incidencia de factores de riesgo como la diabetes<sup>34</sup>. El estudio PARTNERS llevado a cabo en EEUU examinó un total de 6.979 pacientes usando la técnica ITB. Los sujetos fueron clasificados si tenían edades superiores a 70 años o edades comprendidas entre los 50 y 69 años con un factor de riesgo para la enfermedad vascular. La EAP fue detectada en el 29% de la población total. La clásica claudicación se presentó en el 5,5% de los nuevos pacientes diagnosticados de EAP y el 12,6% de los pacientes con un diagnóstico previo presentaban claudicación<sup>10</sup>.

Según los datos publicados por el estudio llevado a cabo en EEUU “1999-2000 US National Health and Nutrition Examination Survey” se encontró que el 4,3% de los individuos de más de 40 años habían sido diagnosticados de EAP basándose en tener un índice ITB <0,90. En pacientes ≥ de 70 años, la prevalencia fue del 14,5%<sup>33</sup>.

La evidencia disponible sobre la prevalencia en España de la EAP procede de estudios transversales realizados entre los años 2006 y 2009. Dos de ellos fueron realizados en Cataluña (estudio PERART y estudio REGICOR), uno en Badajoz (estudio HERMEX) y el estudio ESTIME realizado en 12 regiones españolas (Barcelona, Madrid, Granada, Cádiz, Las Palmas, Santiago de Compostela, Valencia, Valladolid, Vizcaya, Zaragoza, León y Palma de Mallorca). La prevalencia reportada en estos estudios osciló del 3,7% (estudio HERMEX) al 8,0% (estudio ESTIME). Todos los estudios coinciden en que los hombres presentan una prevalencia de la patología significativamente mayor que las mujeres, se incrementa con la edad en ambos grupos y suele aparecer a partir de los 50 años<sup>5</sup>.

Estudiar la epidemiología de la EAP se ve dificultado ya que es una condición que varía en función del tipo de población estudiada por la edad, sexo, raza, zona geográfica, ámbito de estudio, comorbilidades asociadas y factores de riesgo<sup>35</sup>. Por ello, los datos epidemiológicos de la EAP y particularmente de la ICMI en otras partes del mundo son aún más limitados.

## Carga de la enfermedad

Los pacientes con ICMI padecen dolor isquémico en reposo, úlceras no curables, y/o gangrena sintomática, por lo que el impacto que tiene esta condición sobre su calidad de vida es sustancial. Se trata de una enfermedad debilitante que causa dependencia de cuidadores, necesidad permanente de cura de las heridas y uso de medicamentos para aliviar el dolor de forma crónica. Adicionalmente, los pacientes con ICMI suelen sufrir una o más comorbilidades como enfermedad arterial coronaria, demencia, enfermedades cerebrovasculares y/o diabetes. Todos estos factores dificultan gravemente la calidad de vida del paciente<sup>36</sup>.

A continuación, se detalla la carga de la ICMI en términos de su impacto como enfermedad asociada a una muerte prematura, su repercusión en la calidad de vida; así como en el ámbito social, laboral y económico.

### Impacto sobre la tasa de amputación y mortalidad

En un trabajo publicado por Duff et al en el año 2019 se elabora una revisión acerca del impacto de la ICMI en diferentes áreas. En esta publicación se recopilan los datos de diferentes estudios, tanto de Europa como EEUU, acerca de las tasas de amputación en pacientes con ICMI, excediendo las entre 15 y 20% amputaciones a 1 año. Las tasas de amputación están condicionadas por la gravedad de la enfermedad y por la presencia de otras comorbilidades, siendo la diabetes el mayor factor de riesgo asociado con altas tasas de amputación. Otras disparidades en tasas de amputación están asociadas con motivos socioeconómicos o demográficos<sup>36</sup>.

No solamente la amputación es una de las grandes preocupaciones de los pacientes con ICMI por la pérdida del miembro, sino también por la elevada mortalidad asociada con ésta. Este factor fue investigado en estudios llevados a cabo en EEUU y Alemania en pacientes hospitalizados por ICMI o EAP. La amputación mayor fue el factor de riesgo estadísticamente significativo para la muerte intrahospitalaria en ambos estudios con una razón de probabilidades de 2,81 (relativo a pacientes con ICMI sin amputación mayor) y de 6,69 (relativo a cualquier paciente con EAP sin amputación mayor)<sup>36</sup>.

La mortalidad a largo plazo también se ve aumentada en aquellos pacientes en los que se ha llevado cabo una amputación<sup>36</sup>. Aunque hay evidencia de que se han producido algunas mejoras en los países desarrollados, aquellos pacientes que desarrollan EAP e ICMI tienen mayor riesgo de una muerte prematura. De hecho, en un estudio llevado a cabo en Alema-

nia, la mortalidad a los 4 años fue del 18,9% para aquellos pacientes clasificados dentro de la escala Rutherford de grado 1 a 3, del 37,7% en grado 4, 52,2% en grado 5 y 63,5% en grado 6. No obstante, hasta un 40% de las muertes no fueron de origen cardiovascular, probablemente debido a la mejora en terapias médicas para el control de los factores de riesgo<sup>34</sup>.

En el año 2014, la base de datos del *Global Burden Disease* publicada en el año 2010 se usó para estimar el número de muertes asociadas a EAP, años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) y año perdidos en 21 regiones entre 1990 y 2000. Las conclusiones del estudio fueron que las tasas de mortalidad se incrementaron con la edad en 1990 y 2000, y que estas tasas en el año 2010 fueron mayores que en el año 1990 para todas las categorías de edad. Del estudio de estos datos también se comprobó que la carga asociada a la EAP no está confinada únicamente a la población más envejecida, sino que con el tiempo se han ido incluyendo adultos jóvenes con esta condición<sup>34</sup>.

### Impacto sobre la calidad de vida

Muchos de los estudios publicados en los últimos años han evaluado el incremento en calidad de vida en los pacientes con ICMI después de una intervención, ya sea el uso de procedimientos de tipo endovascular o tras una revascularización quirúrgica, en comparación con la calidad de vida con la que se partía de inicio. Solo unos pocos estudios han evaluado directamente el impacto de esta enfermedad sobre la calidad de vida de estos pacientes sin tener en cuenta ningún tipo de intervención. Por lo que para determinar la calidad de vida de este subgrupo de pacientes en el estudio llevado a cabo por Duff et al., se compara con el nivel base de calidad de vida de los pacientes con ICMI respecto al reportado por gente sana<sup>36</sup>.

Para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con ICMI se suelen usar la combinación de diferentes instrumentos: cuestionarios genéricos de calidad de vida (por ejemplo, el conocido como SF-36) y medidas específicas de la enfermedad (VascuQOL: “*Vascular Quality of Life Questionnaire*”). En la mayoría de los estudios, se reporta una puntuación baja del nivel base de calidad de vida en aquellos apartados relacionados con salud física y dolor corporal comparado con la población normal<sup>36</sup>.

Las herramientas EuroQol-5D y EuroQol EVA (“*Escuela Visual Analógica*”) han sido usadas en varios estudios de ICMI. De acuerdo a la revisión publicada por Duff et al. el índice EuroQol-5D para la población sana en los EEUU se sitúa en 0,825 y en 80 para el EuroQol EVA. En un estudio llevado a cabo en el año 2012 se calcularon las medias de los valores de EuroQol-5D y EuroQol EVA para pacientes con ICMI, las cuales fue-

ron de 0,56 y 56 respectivamente, indicando un peor estado de salud comparado con la población sana<sup>36</sup>.

Tal y como se ha publicado con otras enfermedades crónicas, en el caso de la EAP no cabe duda que la calidad de vida se ve limitada, lo que puede llevar a un deterioro mental, y que contribuye a una mala calidad de vida o al menos que se vea moderadamente afectada. El nivel de afectación guarda una relación con el nivel de gravedad de EAP que se tenga<sup>37</sup>.

### Impacto en el entorno laboral

Existe escasa evidencia actualizada donde se evalúe el impacto que potencialmente podría tener la presencia de esta patología para un sujeto en edad productiva. Probablemente, el hecho de que sea una enfermedad que afecta principalmente a personas con edad avanzada hacen que sea complicado cuantificar el impacto que potencialmente podría tener tanto para su productividad, como en términos de discapacidades concedidas para el Sistema Nacional de Salud (SNS).

En un estudio llevado a cabo en el año 2013 por Marret et al. cuyo objetivo es cuantificar el impacto que tiene la EAP sobre la calidad de vida, productividad laboral, discapacidad y uso de los recursos sanitarios; se hace uso de los datos obtenidos en la “2010 EU National Health and Wellness Survey” la cual incluye participantes de Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido (n = 57.805); así como de EEUU (n = 75.000). Entre los participantes que habían reportado estar trabajando, aquellos con EAP (Países Europeos de estudio n=231; EEUU n=170) reportaban niveles significativamente más altos de absentismo, presentismo, incapacidad general para trabajar y para llevar a cabo actividades diarias que los participantes sin EAP<sup>38</sup>.

### Impacto económico sobre el sistema sanitario y el paciente

Debido a la pobre prognosis y alta morbilidad y mortalidad asociada a ICMI, este subgrupo de pacientes es normalmente hospitalizado. En un estudio llevado a cabo en el año 2016 donde se estimó el número de pacientes con ICMI que eran hospitalizados en EEUU, éste se situó en 8 millones de hospitalizaciones durante el periodo de 2003 a 2011. Esto implica 225 admisiones por ICMI por millón de personas de EEUU de 40 años o mayores<sup>36</sup>.

En un estudio longitudinal publicado en el año 2018 haciendo uso de los datos registrados desde 2011 al 2015 del sistema sanitario de EEUU, se estimó que el coste estimado por paciente con ICMI después de un periodo de seguimiento de 4 años ascendía a 93.800 dólares. La mayor parte del coste se atribuyó a admisiones de pacientes hospitalizados, siendo el resto distribuido en consultas ambulatorias y gastos médicos. Los autores de este

estudio calcularon el coste anual que le supone al sistema de salud situándose en aproximadamente 12 billones de dólares debido a casos incidentes. El número de pacientes con ICMI que tiene que ser rehospitalizado es alto, siendo frecuente dentro de los 30 primeros días (alrededor del 15 al 30%) y del 60% a los 6 meses<sup>36</sup>.

Junto con las hospitalizaciones, las amputaciones constituyen una carga económica importante. Aunque la evidencia sugiere que las tasas de amputación se van reduciendo, el coste asociado a la amputación y su elevada morbilidad y mortalidad constituye un componente importante dentro del impacto económico de la ICMI. Los resultados publicados de un estudio realizado para evaluar los costes de amputación mediante un modelo estadístico durante el periodo 2006 a 2014, sugieren que los pacientes con ICMI con amputación mayor cuestan aproximadamente 5.000 dólares más que aquellos que no requieren una amputación mayor. Si a esta cifra le añadimos los costes en medicamentos, el coste se incrementa hasta 6.000 dólares<sup>36</sup>.

Una de las limitaciones que tienen muchos de los estudios llevados a cabo para estimar la carga de la ICMI en términos de coste de la enfermedad, es que se tienen sólo en cuenta hospitalizaciones encaminadas a llevar a cabo procedimientos de revascularización, dejando un gran número de hospitalizaciones asociadas a ICMI sin cuantificar. Además, algunos de los estudios, aunque se hayan publicado recientemente, utilizan grandes registros de datos con información de hace más de una década. Esto puede significar una reducción de la relevancia de las investigaciones contemporáneas. Por todo ello, la información con la que se cuenta está incompleta y probablemente infraestimada<sup>36</sup>.

# Requerimiento para usar la tecnología

## Requerimientos de infraestructura y formación

Ya que el procedimiento de colocación de cualquiera de los 3 dispositivos se realiza bajo anestesia local, regional o general es necesario disponer de un quirófano con los equipos correspondientes para la realización de técnicas angioplásticas, así como personal formado en este tipo de procedimientos.

## Coste y precio unitario

Se ha contactado vía correo electrónico con las 3 compañías que fabrican y comercializan los dispositivos para disponer de esta información sin éxito.



# Riesgos y seguridad

Los tres dispositivos a evaluar en este informe disponen de la autorización por la FDA en la categoría de dispositivo innovador. Por lo que, aunque está permitido su uso previo a su comercialización, no se dispone de información en la base de datos MAUDE (“*Manufacturer and User Facility Device Experience*”) de la FDA en referencia a los posibles EAs. No obstante, se ha recopilado la información incluida en las publicaciones de los estudios clínicos finalizados para los diferentes dispositivos a evaluar.

Hasta febrero del año 2023 se han localizado un total de 2 estudios clínicos finalizados con el dispositivo Selution SLR™: el estudio de Zeller et al.<sup>8</sup>, y PRESTIGE<sup>39</sup>. El objetivo del primer trabajo publicado en el año 2020 fue la evaluación de la seguridad clínica y potencial inhibición de la reestenosis en lesiones nuevas o reestenóticas en la arteria superficial femoral y/o arterias poplítreas en un grupo de 50 participantes. En referencia al registro de EAs, en este trabajo se indica que no se presentaron defunciones a los 30 días o en los subsecuentes 6 meses que engloba el tiempo de seguimiento post procedimiento. A los 5 meses se reporta un único evento de revascularización clínicamente dirigida a la región objetivo (CD-TLR: “*clinically-driven target lesion revascularization*”), lo que supone un 2% del total de los participantes (1/50). En este caso, la lesión ubicada en la arteria femoral superficial de este sujeto fue tratada satisfactoriamente con POBA y un *stent*. No se informó ningún otro EA mayor a lo largo de los 6 meses de seguimiento. De los 13 EAs serios detectados en 10 participantes, 2 se atribuyeron al dispositivo y el procedimiento (fallo del balón y presencia de un hematoma retroperitoneal respectivamente). El resto de los EAs graves que se encontraron no estuvieron relacionados ni con el dispositivo ni con el procedimiento. Conviene destacar que en este estudio clínico se indica que un comité clínico independiente revisó todos los EAs serios para determinar su clasificación, gravedad y su relación con el dispositivo o el procedimiento de acuerdo a “*Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system*” (National Institutes of Heath, Bethesda, MD, USA)<sup>8</sup>.

En referencia al segundo ensayo clínico completado con el dispositivo Selution SLR™ fue publicado por Tang et al. 2021 (Estudio PRESTIGE, NCT04071782) y su objetivo fue la evaluación de su uso en lesiones oclusivas de tipo C y D de acuerdo a la TASC II en pacientes con ICMI. En los datos publicados se indica únicamente que no existen EAs graves durante

los primeros 30 días post tratamiento. Sin especificar si hay otro tipo de EAs no graves para los participantes de este estudio<sup>39</sup>.

Respecto a la tecnología Magic Touch™ los dos únicos estudios clínicos con resultados publicados tomando como fecha límite febrero del año 2023, son el estudio X-TOSI<sup>40</sup> y el ASCLEPIOS<sup>26</sup>. En el estudio X-TOSI (NCT04368091) se muestran los datos del estudio de pilotaje a los 6 meses del uso del dispositivo para el tratamiento de la EAP infrainguinal. No se hace mención de datos de EAs debido a la dificultad para establecer conclusiones por el escaso número de participantes. Está planeada una nueva publicación cuando se cumplan los 24 meses de seguimiento para todos los pacientes<sup>40</sup>. La publicación del estudio ASCLEPIOS se trata de un trabajo donde únicamente se recogen datos preliminares de un estudio comparativo del uso del Magic Touch™ frente a un balón de paclitaxel. De hecho, exclusivamente indica que no se observaron EAs mayores hasta los 3 meses después del procedimiento sin hacer mención de la existencia de EAs graves<sup>26</sup>. En el caso del dispositivo SUNDANCE™ DCB todavía no cuenta con ningún ensayo clínico finalizado por lo que no se han podido reclutar más datos al respecto.

# Eficacia/Efectividad

Se identificaron un total de 116 referencias bibliográficas a través de las estrategias de búsqueda de literatura científica, de las cuales 18 correspondían a registros de ensayos clínicos. Por título y resumen se descartaron un total de 76 publicaciones, siendo el principal motivo de exclusión el tratarse de trabajos relacionados con el uso de los DCBs en enfermedad coronaria o estar relacionado únicamente con los DCBs que usan paclitaxel. Por lo que finalmente se solicitaron a texto completo un total de 22 referencias con el fin de obtener el máximo de información posible para una tecnología clasificada como emergente. Por búsqueda inversa se localizó 1 referencia bibliográfica acerca de estos dispositivos. Tras la lectura a texto completo se excluyeron 21 trabajos (ver anexo 4: *Diagrama de flujo. Eficacia y seguridad sobre el balón liberador de sirolimus*), y se analizaron 2 de ellos<sup>8,26</sup>.

Entre los 22 trabajos identificados se recopilaron 2 publicaciones de estudios clínicos llevadas a cabo con el dispositivo MagicTouch™. El trabajo de Choke et al. fue excluido por tratarse de un ensayo clínico sin grupo comparador<sup>40</sup>. El estudio de Taneva et al. recoge resultados preliminares como resultado de un ensayo aleatorizado con un reducido número de sujetos. Se trata del primer ensayo clínico de no inferioridad con grupo comparador publicado hasta la fecha con cualquiera de las tres tecnologías objeto de este informe por lo que finalmente fue incluido en el análisis de eficacia<sup>26</sup>.

En el caso del dispositivo Selution SLR™ se identificaron 2 publicaciones que muestran resultados de ensayos clínicos llevados a cabo con este dispositivo. El estudio de Tang et al. 2021 fue excluido por no contar con un grupo comparador. Sin embargo, el trabajo de Zeller et al., pese a no contar con un grupo comparador, si incluye un valor de referencia a alcanzar, motivo por el cual se decidió incluir en el análisis<sup>8</sup>.

Con el objetivo de simplificar la información, en la tabla 4 se recogen el total los estudios finalizados que se han llevado a cabo con los dispositivos Magic Touch™ y Selution SLR™ para el tratamiento de la EAMI de acuerdo a la base de datos ClinicalTrials.gov<sup>41</sup> y/o la información disponible en la correspondiente página web. (Tabla 4: Estudios clínicos finalizados con los dispositivos Magic Touch™ y Selution SLR™). Para la tecnología SUNDANCE™ DCB, el único ensayo clínico que figura en la base de datos se encuentra en proceso (ver apartado de este informe de “Investigación en curso”).

**Tabla 4: Estudios clínicos finalizados con los dispositivos Magic Touch™ y Selution SLR™**

DISPOSITIVO	IDENTIFICADOR <sup>(a)</sup>	DESCRIPCIÓN	FECHA INICIO	FECHA FINALIZACIÓN	GRUPO COMPARADOR	NÚMERO DE PARTICIPANTES	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA
Magic Touch™	NCT04368091	XTOSI: Uso clínico y seguridad del dispositivo para el tratamiento de EAP infrainguinal	Abril 2020	Dic. 2021	No	50	Choke et al. 2022 <sup>40</sup>
	No registrado	XTREME FIM: Tratamiento de la EAP <sup>(b)</sup>	-	-	No	-	-
	No registrado	ASCLEPIOS: Evaluación del uso de balón de paclitaxel vs. MagicTouch™ en lesiones femoropoplíteas	Julio 2021	-	Sí	6	Taneva et al. 2022 <sup>26</sup>
SELUTION SLR™	NCT02941224	Evaluación de seguridad clínica e inhibición de la reestenosis en el tratamiento de lesiones nuevas o reestenótica en la arteria superficial femoral y/o arterias poplíteas	Oct. 2016	Sept. 2019	No	50	Zeller et al. 2020 <sup>8</sup>
	NCT04071782	PRESTIGE: Evaluación de los resultados a los 6 meses de tratamiento de largas lesiones oclusivas tibiales (TASC C y D) en paciente con ICMi	Agost. 2019	Enero 2021	No	25	Tang et al. 2021 <sup>39</sup>

(a) Número identificador de acuerdo a la base de datos <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home><sup>41</sup>.

(b) Estudio clínico únicamente localizado en la página web del dispositivo Magic Touch™. No se ha identificado ninguna publicación ni registro de ensayo clínico para este estudio<sup>2</sup>.

A continuación, se realiza el análisis de los resultados extraídos de las dos publicaciones incluidas en este apartado: Zeller et al. y Taneva et al. con los dispositivos Selution SLR™ y Magic Touch™ respectivamente<sup>8,26</sup>.

El trabajo de Zeller et al. es un ensayo llevado a cabo entre los años 2016 y 2017 (NCT02941224) y constituye el primer ensayo clínico publicado acerca de la efectividad terapéutica del uso del dispositivo Selution SLR™<sup>8</sup>. Fue realizado en varios centros de Alemania, es de tipo prospectivo y no aleatorizado. Tal y como se ha comentado anteriormente, no cuenta con un grupo comparador, pero sí hace mención a un valor de referencia objetivo respecto a publicaciones previas. Con el objetivo de averiguar la efectividad de este tipo de balón en el tratamiento de lesiones femoropoplíteas en pacientes con EAMI se escogieron un total de 50 participantes de los 88 sujetos que inicialmente fueron seleccionados para evaluar su elegibilidad. Los sujetos debían ser  $\geq$  de 18 años y contar con un diagnóstico documentado de EAP (grado 2 o 3 de acuerdo a la escala Rutherford) en la femoral superficial y/o arteria poplítea. De los 50 participantes que fueron seleccionados para llevar a cabo el procedimiento con el DCB, el número de sujetos que finalmente completaron el estudio fueron 43 participantes evaluados mediante un análisis por intención a tratar modificado (AITm). El grupo de estudio que se seleccionó era representativo del tipo de las lesiones características que presentan los pacientes con afección a nivel femoropoplíteo: presencia de calcificaciones u occlusiones complejas.

La intervención consistió en el uso del dispositivo, previa dilatación de la zona lesionada con un balón convencional. La longitud del balón Selution SLR™ a usar debía incluir al menos 10 mm de la arteria proximal y distal de la lesión para asegurar una completa cobertura de la lesión. Una vez bien situado el balón se infló durante 2 minutos para favorecer la correcta liberación del fármaco sirolimus. En caso de presencia de una reestenosis residual mayor al 30% o disección limitadora de flujo se podía volver a usar otro balón. Si algunos de los dos fenómenos persistían después del uso de un segundo balón, el tratamiento se dejaba a elección del especialista, aunque en este caso se recomendaba la implantación de un *stent* de metal auto expandible como procedimiento de rescate.

Para cada sujeto a evaluar se calculó la pérdida tardía de lumen del vaso (LLL - “NIH” por sus siglas en inglés) a los 6 meses mediante angiografía cuantitativa, definida como la diferencia entre el diámetro mínimo del lumen antes y a los 6 meses del procedimiento. Con el objetivo de contar con un valor de referencia con el que comparar los datos obtenidos con el dispositivo, se calculó el valor de LLL a los 6 meses para los balones convencionales no cubiertos conforme a los datos publicados en la literatura en

tres ensayos diferentes (FEMPAC, LEVANT y BIOLUX P-I). Este valor de referencia se cita en el estudio como OPC (“*objective performance criterion*”) y su valor fue de 1,04 mm como marcador indicativo de mejora de la perfusión al miembro y, por tanto, reducción de la incidencia de reestenosis.

En el análisis de los datos para la variable principal analizada, se observó que la media ± desviación estándar de pérdida de luz del vaso sanguíneo fue de  $0,29 \pm 0,84$  mm (IC95% entre 0,01 y 0,58). Este valor presentó diferencias estadísticamente significativas y menor que el valor OPC 1,04 mm calculado para los balones convencionales ( $p < 0,001$ ). Se analizó el éxito del dispositivo por sujeto y por dispositivo situándose en 98% (49/50) y 99% (81/82) respectivamente. El éxito del procedimiento, definido como  $\leq 30\%$  de estenosis residual, fue conseguido en el 92% (46/50) de los participantes, según la evaluación llevada a cabo por el investigador y en el 58% (29/50) de los sujetos conforme a los datos reportados por el laboratorio. Otro de los desenlaces estudiados a los 6 meses fue el cálculo de la permeabilidad primaria, definida como la ausencia de revascularización y de reestenosis en la región de la lesión medida por ultrasonido dúplex, la cual se situó en un 88,4% (38/43; IC95% entre 75,5% y 94,9%) y la ausencia reestenosis binaria (diámetro de estenosis  $> 50\%$ ), con un valor del 91,2% (31/34; IC95% entre 77% y 97%). Se analizó la posible mejoría de reclasificación de los pacientes conforme a la escala Rutherford y valores ITB. Entre el 83% (40/48) de los pacientes que habían sido clasificados al inicio del estudio como grado 3 dentro de la escala Rutherford; el 30% (12/40) consiguieron alcanzar una mejoría de 3 grados, el 32% (13/40) una mejoría de 2 grados y el 18% (7/40) sin cambios ( $p < 0,001$ ). Los valores de ITB también se incrementaron significativamente sobre la línea base ( $p < 0,001$ ). La media de ITB se vio aumentada desde el valor de partida situado en  $0,80 \pm 0,26$  a  $0,91 \pm 0,18$  al de post procedimiento situado en hasta  $0,96 \pm 0,19$  a los 6 meses, con un incremento global medio de 0,16.

Este estudio ha sido clasificado como de calidad metodológica baja ya que se han detectado una serie de limitaciones. Entre ellas destacan, el escaso número de participantes, la ausencia de aleatorización y de grupo comparador. En este caso, el rendimiento terapéutico del dispositivo está argumentado en base a alcanzar un valor de LLL determinado de acuerdo a los valores alcanzados con balones convencionales en estudios previos. En este trabajo también se recoge el valor de LLL obtenido con diferentes balones cubiertos de paclitaxel, y se hace alusión a que los valores alcanzados con el dispositivo Selution SLR™ son considerablemente más bajos. Sin embargo, ya que cada uno de los balones eluyentes de paclitaxel tiene diferentes tipos de medicamentos, con perfiles de liberación distintos, así como excipientes y formulación; cualquier comparación debe ser

tomada con precaución, de ahí que no se mencione en el análisis de sus resultados<sup>8</sup>.

El segundo ensayo clínico elaborado por Taneva et al., lo realizan con el dispositivo MagicTouch™<sup>26</sup>. Se trata del primer ensayo clínico publicado donde se evalúa y compara el uso de DCBs frente a los balones de paclitaxel para el tratamiento de las lesiones estenóticas femoropoplíteas. Se aleatorizaron un total de 6 participantes donde la media de edad fue de 72,6 años y 5 de ellos eran hombres. Todos los pacientes presentaban evidencia angiográfica de oclusión en el segmento distal femoral en la arteria poplítea.

La intervención consistió en el uso del dispositivo MagicTouch™ por parte de 3 sujetos dentro del estudio y los otros 3 fueron tratados con balón de paclitaxel previa aterectomía con el dispositivo Jestream™ (Boston Scientific) con el objetivo de reducir la placa ateroesclerótica previamente. Para cada sujeto a evaluar se calculó el éxito del procedimiento con un periodo de seguimiento a los 3 y 12 meses (estenosis residual ≤30% u oclusión después del procedimiento), el cual se consiguió en 5 de los 6 pacientes del estudio. Un paciente del grupo tratado con la tecnología MagicTouch™ se sometió a una recanalización subintimal del segmento con oclusión. En este caso se observó una reoclusión y un retroceso del segmento a tratar después de la intervención con el balón, aunque sin empeoramiento clínico. De acuerdo a los autores, no se pueden obtener conclusiones robustas de este estudio clínico debido al escaso número de participantes por lo que tampoco se recogieron los datos en una tabla de síntesis de la evidencia<sup>26</sup>.

Para ninguno de los tres dispositivos objeto de este informe se han identificado más estudios con grupo comparador o haciendo uso de un valor de referencia, que puedan aportar evidencia científica respecto a otro tipo técnica terapéutica similar empleada para el tratamiento de EAMI. Se prevé la finalización de un estudio clínico con el dispositivo Magic Touch™ para la evaluación del tratamiento de EAMI con grupo comparador directo para diciembre del año 2023. Además, este estudio se espera que cuente con un número considerablemente mayor de participantes (>200 sujetos, Estudio FUTURE-BTK y FUTURE-SFA; Ver apartado “Recomendaciones e investigación en curso” de este informe).



# Evaluación económica

No se identificaron estudios de evaluaciones económicas con este tipo de dispositivos. La única información con la que se cuenta respecto al ahorro de costes que podría suponer la implantación de DCBs, están hechos comparando el uso de balones de paclitaxel respecto al uso de *stent*<sup>24</sup>.



# Impactos

## Impacto en salud

Los autores del primer estudio publicado llevado a cabo con el dispositivo Selution SLR™ indican que el uso de este dispositivo es seguro y efectivo en la LLL a los 6 meses de seguimiento. Pese al escaso número de participantes (50 sujetos) el reclutamiento, de acuerdo a los autores, fue suficiente para llevar a cabo una comparación estadística con el fin de alcanzar el objetivo primario del estudio; obtener un determinado valor de LLL a los 6 meses del tratamiento de acuerdo a valores extrapolados de estudios previos con balones cubiertos sin fármaco activo<sup>8</sup>.

Sin embargo, tal y como se ha descrito en el apartado de Eficacia/Efectividad, este estudio de evaluación de eficacia y seguridad llevado a cabo por Zeller et al. cuenta con varias limitaciones. Entre ellas, el ensayo clínico fue realizado con un modesto número de participantes de tan sólo 50 sujetos, de los que únicamente 43 completaron el seguimiento a los 6 meses. Este escaso número de participantes, y aunque hasta el 83% de los pacientes tengan diagnosticada un estadio de la enfermedad isquémica avanzada (claudicación grave, Rutherford 3), hace que resulte complicado poder extraer conclusiones y establecer subgrupos de acuerdo a la gravedad de la patología. Además, el estudio no fue aleatorizado, lo cual puede inducir a ensalzar los efectos producidos por la intervención.

Una de las principales limitaciones del estudio de Zeller et al. consiste en la ausencia de grupo comparador, ya sea control o placebo o representativo de alguna de las técnicas alternativas (POBA, balón cubierto de paclitaxel, DCB de otra casa comercial), con el objetivo de tener un valor de referencia en paralelo a partir de la cual justificar sus conclusiones. En su defecto, establecen un valor objetivo a alcanzar en referencia a LLL de acuerdo a cohortes históricas, en este caso diferentes estudios de dispositivos de balón convencional (sin fármaco eluyente) y así, se hace uso de este valor para asegurar la eficacia del balón DCB a estudiar. A favor del estudio, habría que puntualizar que los datos de los tres balones convencionales que utilizan para hacer el cálculo del OPC, derivan de ensayos clínicos que albergan similares criterios de inclusión y exclusión a los llevados a cabo en este estudio. Aunque la aproximación de Zeller et al. sirve para comprobar el funcionamiento preliminar del dispositivo, y donde se ha tenido en consideración incluir pacientes con características similares, es necesario ser

cauteloso a la hora de establecer conclusiones generalizadas ya que se trata de tecnologías con un funcionamiento diferente. No podemos atribuir con seguridad los beneficios aportados por los datos al uso de un balón con un diseño diferente o al efecto propio del fármaco activo<sup>8</sup>.

Además, en el análisis estadístico para elaborar las conclusiones a partir de los resultados secundarios fue realizado de acuerdo a la población por AITm, es decir, excluyendo a los participantes de los cuales no hubo seguimiento a los 6 meses post tratamiento; en lugar de elaborar un análisis por AIT, en el que se tiene en cuenta a todo el conjunto de pacientes. Sería conveniente ser cuidadoso con las conclusiones producto de este tipo de análisis ya que se alejan de la práctica clínica real donde es usual que se produzcan abandonos a lo largo del procedimiento. Una vez realizado el ajuste teniendo en cuenta el AIT para la única variable que lo permite, definida como la ausencia de revascularización y de reestenosis, ésta se reduce del 88,4% (38/43) al 76% (38/50; IC95%:<sup>42</sup> 64,16% a 87,84%<sup>a</sup>). Por otro lado, en hasta un total de 5 participantes (10%; 5/50) fue necesario realizar un procedimiento de rescate debido a reestenosis residual; en 4 de ellos fue necesario colocar un *stent* y uno de ellos se tuvo que colocar un balón en la parte distal de la lesión a tratar debido a una disección limitadora de flujo. Aunque la posibilidad de tener que contar con un procedimiento de rescate estaba contemplado en el protocolo inicial de estudio; el incluir a este número de participantes para la elaboración de conclusiones puede dar lugar a un escenario donde la veracidad del estudio puede verse comprometida, ya que al realizar la valoración de los objetivos es complejo discernir qué parte del beneficio se debe al dispositivo y cuál es debida a la acción combinada de los dos procedimientos.

Por último, habría que comentar que según se indica en la publicación, se preveía un segundo informe con los resultados obtenidos a los 2 años. Teniendo en cuenta que esta publicación data del año 2022, hasta fecha de febrero del 2023 no se ha detectado ninguna publicación donde figuren los resultados de seguimiento a largo plazo que puedan garantizar el éxito de la intervención.

El segundo estudio clínico finalizado con la tecnología Selution SLR™ y que fue excluido del análisis de eficacia fue llevado a cabo en Singapur (PRESTIGE)<sup>39</sup>. Los autores concluyen que se trata de un dispositivo seguro y eficaz, al menos a corto plazo, para el tratamiento de las lesiones ateroescleróticas infrapoplíteas en la población de pacientes con ICMI. Además,

---

a. El cálculo del IC al 95% fue realizado con la herramienta de EVALMED.

indican que su uso ofrece unos efectos comparativamente iguales en términos de permeabilidad de la lesión tibial objetivo y supervivencia libre de amputación a los 6 meses de seguimiento respecto a los balones que usan paclitaxel para el tratamiento de la enfermedad por debajo de la rodilla (BTK – “below the knee” por sus siglas en inglés); de acuerdo a la literatura disponible. Sin embargo, este estudio cuenta con algunas limitaciones: estudio sin grupo control/placebo, unicéntrico, no aleatorizado y cuenta con un tamaño muestral pequeño (25 participantes). Además, hubiera sido necesario incluir medidas angiográficas cuantitativas para medir el efecto real sobre la lesión tibial post procedimiento.

En el caso del dispositivo Magic Touch™ el único estudio clínico completo publicado hasta la fecha data del año 2022 (estudio XTOSI) y fue excluido del análisis de eficacia. En este ensayo clínico los autores concluyen que se trata del primer ensayo piloto en humanos para evaluar este dispositivo en pacientes con enfermedad femoropoplítea o BTK, el cual no informa sobre seguridad y reporta unos valores de permeabilidad primaria prometedora a los 6 meses y sostenida a lo largo de 12 meses siguientes. Sin embargo, este estudio también tiene unas claras limitaciones como es el escaso número de participantes (50 participantes), no aleatorización y ausencia de grupo comparador. Además, no hubo seguimiento mediante angiografía cuantitativa debido a la nefrotoxicidad que puede presentar este tipo de técnica en pacientes ya de por si debilitados<sup>40</sup>.

Es importante subrayar que en ninguno de los estudios clínicos publicados y recogidos en la base de datos ClinicalTrials.gov<sup>41</sup> con el dispositivo Selution SLR™ y Magic Touch™ hasta febrero del año 2023, muestran un estudio comparativo en paralelo con alguno de los balones convencionales, con los balones eluyentes de plaxicatel o con otro tipo de dispositivo disponible en el mercado y que nos permita hacer una correcta evaluación de su seguridad y eficacia. Además, ambos se tratan de estudios de seguimiento a los 6 meses post tratamiento, por lo que sería necesario estudios a largo plazo para evaluar su efectividad.

Tal y como se recoge en el apartado de Eficacia/Efectividad a través de las estrategias de búsqueda se localizó una publicación que recoge los datos preliminares del que se considera el primer ensayo clínico comparador directo de la tecnología de balón cubierto de sirolimus frente a paclitaxel. Los resultados obtenidos muestran un elevado éxito del procedimiento al combinar la técnica de balón cubierto de sirolimus con aterectomía previa, lo cual supone una oportunidad de tratamiento para aquellos pacientes que presentan calcificaciones graves donde el tratamiento con DCB puede verse limitado. La retirada de la placa de ateroma redunda en una mejor absor-

ción y efectividad del medicamente incrementando el éxito del procedimiento. Aunque estos resultados abren una oportunidad para el tratamiento combinado, son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para poder emitir unas conclusiones basadas en evidencia científica convenientemente acreditada<sup>26</sup>.

En definitiva, tanto la ausencia de grupo comparador con otra técnica terapeúticas, el escaso número de participantes y mínimo periodo de seguimiento (máximo de 12 meses) en cada uno de los ensayos llevados a cabo, hacen que sea complicado poder establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia a largo plazo del uso de estos dispositivos para el tratamiento de la EAMI.

## Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

Es importante destacar que en el estudio de Zeller et al. con el dispositivo Selution SLR™ hasta un total del 10% (5/50) tuvieron que ser sometidos a un procedimiento de rescate debido a reestenosis residual o disección limitadora de flujo. La elección del tipo de procedimiento de rescate a emplear; intento con un segundo dispositivo o colocación de un *stent* se dejó a criterio del especialista<sup>8</sup>. Esta forma de proceder, aunque aparece recogida en el protocolo del ensayo clínico, queda a expensas de las decisiones del profesional sanitario, lo que requiere de una explicación detallada al paciente y/o familiares del procedimiento y de las potenciales modificaciones de dicho procedimiento.

## Impacto económico de la tecnología

No se han encontrado estudios de evaluación económica respecto al uso de estos dispositivos que nos informen en términos coste-efectividad o impacto presupuestario que podría suponer la implementación de este tipo de dispositivos. Adicionalmente, se ha contactado con las tres compañías para tener información del coste unitario de cada uno de ellos, pero no se ha recibido información al respecto. En la estimación económica de la implantación y mantenimiento de este tipo de tecnología, habría que tener en consideración el coste de la intervención asociada, así como si precisa o no tiempo de hospitalización previa y/o posterior a la intervención, así como tratamiento médico ayudante. También habría que tener en cuenta posibles tasas de reintervención debidas intrínsecamente al uso de una aproximación endovascular; ya que aunque se ha reportado que se alcanzan mejores tasas de supervivencia libre de amputación que con métodos tradicionales, la posibi-

lidad de necesitar una revascularización se ven aumentadas en comparación con el abordaje mediado con cirugía abierta<sup>4</sup>.

Por otro lado, resulta importante mencionar que en las publicaciones consultadas acerca de los estudios completados con Magic Touch™ y Selution SLR™, para ambos dispositivos contemplan la posibilidad de tener que hacer uso de más de un balón si el tamaño de la lesión así lo requiere, ya que es necesario asegurar una completa cobertura de la región<sup>8,39,40</sup>. En el caso del trabajo llevado a cabo por Zeller et al. 2022 con el dispositivo Selution SLR™, se puede comprobar como hasta el 46% de los participantes necesitaron usar más de un dispositivo, de ellos hasta un 4% precisaron de 4 balones<sup>8</sup>.



# Difusión e introducción esperada de la tecnología

Actualmente los tres dispositivos objeto de este informe han sido aprobados como dispositivos innovadores por la FDA (MagicTouch™ en agosto del 2019, SUNDANCE™ DCB en octubre del 2019 y Selution SLR™ en marzo del 2021). Por lo que, aunque no se haya extendido su comercialización en EEUU, se pueden emplear de forma regulada.

Tanto el MagicTouch™ como el Selution SLR™ ofrecen en su página web información acerca del dispositivo, su funcionamiento, ensayos clínicos que están en curso así como un formulario de contacto para aquellos que estén interesados<sup>1,2</sup>. En el caso de la compañía fabricante de Selution SLR™ dispone de una oficina central en Suiza y otras distribuidas en Alemania, Reino Unido y Singapur. La compañía desarrolladora y fabricante del dispositivo MagicTouch™ en EEUU, India y Nueva Zelanda. Los dispositivos MagicTouch™ PTA y Selution SLR™ cuentan con marcado CE (octubre del 2019 y enero del 2020 respectivamente). Por lo que se prevé que una vez se completen los estudios en referencia a su seguridad y eficacia la velocidad de difusión sea elevada debido, en parte a su carácter menos invasivo y complejo que los procedimientos convencionales de cirugía abierta mediada por *bypass*, y con posibilidades de recuperación post tratamiento más elevadas.

Para estos dispositivos con marcado CE y en aquellos usuarios no respondedores a otros tratamientos y/o cuya calidad de vida se vea mermada por esta patología y que cuenten con cierto poder adquisitivo, podría darse una introducción de esta tecnología a través del sector privado en salud.



# Recomendaciones e investigación en curso

## Investigación en curso

En la tabla 5. *Registro de ensayos clínicos en marcha para los dispositivos SUNDANCE™ DCB, MagicTouch™ y Selution SLR™*, se recogen los ensayos clínicos en curso con cada uno de los tres dispositivos objeto de este informe para su uso en pacientes con EAP de miembros inferiores de acuerdo a la base de datos ClinicalTrials.gov<sup>41</sup>.

**Tabla 5: Registro de ensayos clínicos en marcha para los dispositivos SUNDANCE™ DCB, MagicTouch™ y Selution SLR™**

IDENTIFICADOR	DESCRIPCIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	GRUPO COMPARADOR
SUNDANCE™ DCB	NCT04107298 Estudio SWING: Evaluación de prestaciones y seguridad en sujetos con enfermedad oclusiva en las arterias infrapoplíteas.	Sep. 2019	Mar. 2024	No
MagicTouch™	NCT04511247 Estudio FUTURE-BTK: Estudio comparativo del uso de este dispositivo vs. POBA en la enfermedad arterial BTK.	Ago. 2020	Dic. 2023	Si
	NCT04511234 Estudio FUTURE-SFA: Estudio comparativo del uso de este dispositivo vs. POBA en la enfermedad arterial superficial y poplítea	Ago. 2020	Dic. 2023	Si
	NCT04772300 Estudio LIMES: evaluación de la seguridad y eficacia del dispositivo vs. POBA en el tratamiento de enfermedad arterial BTK.	Feb. 2021	Jul. 2027	Si
	NCT04475783 Estudio SIRONA: Evaluación de seguridad y eficacia del dispositivo vs. PCB en pacientes con EAP femoropoplítea.	Jul. 2020	Dic. 2027	Si
	NCT04594889 Estudio DebateBTKDuell: estudio comparativo de permeabilidad del paclitaxel vs. SCB en pacientes con ICMI que han sufrido revascularización.	Abr. 2020	Dic. 2022	Si
	NCT04238546 Comparativa de los principales EA de pacientes con EAP femoropoplítea o BTK con SCB o POBA.	Nov. 2020	Dic. 2028	Si
Selution SLR™	NCT05132361 Estudio SELUTION4SFA: Demostrar la seguridad y eficacia de este dispositivo vs. POBA en el tratamiento de la EAP en la arteria femoral superficial y en la arteria proximal poplítea.	Nov. 2020	Dic. 2029	Si
	NCT05055297 Estudio SELUTION SLR™ 014 BTK: Demostrar eficacia superior y equivalente seguridad en el uso de este dispositivo vs. POBA en el tratamiento de la enfermedad periférica arterial BTK en pacientes con isquemia crónica.	Sep. 2021	Jun. 2028	Si
	NCT05450042 Determinar la mejoría y el impacto la mejoría y el impacto del uso de este dispositivo en las arterias infrainguinales de acuerdo a la función vascular.	Julio 2022	Abr. 2024	Si
	NCT04776434 SUCCESS PTA: Estudio de vigilancia post comercialización.	Mar. 2021	Dic. 2027	No
	NCT04534257 PRISTINE-Singapur: Evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento para el enfermedad ateroesclerótica oclusiva grado TASC C y D en enfermedad infrainguinal en pacientes con ICMI.	Sep. 2020	May. 2022	No

## Guías y directrices

En ninguno de los documentos citados a continuación se recomienda el uso específico de este tipo de balones liberadores del fármaco sirolimus. Los documentos consultados fueron los siguientes: 1. Guía española de consenso multidisciplinar en Enfermedad Periférica Arterial de extremidades inferiores, publicada por la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)<sup>18</sup>; 2. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la *European Society for Vascular Surgery* (ESVS)<sup>21</sup> y; 3. Guía elaborada por la AHA sobre el tratamiento y manejo de pacientes con EAP de miembros inferiores<sup>29</sup>. En éstas dos últimas sí se menciona el uso de balones farmoactivos haciendo alusión a su distinción como otro tipo de técnica endovascular respecto a los *stents* pero no diferencia entre balones de sirolimus y otro tipo de medicamentos como el paclitaxel.



# Puntos clave

- La ICMI está considerada el patrón más grave de EAP y está asociado con un alto riesgo de amputación, mortalidad y eventos cardiovasculares. Anatómicamente, los pacientes suelen presentar enfermedad femoropoplíteo caracterizada por contar con un patrón difuso, afectación en diferentes niveles y con implicación de calcificación vascular. La terapia de revascularización por técnicas angioplásticas constituye la técnica estándar de tratamiento.
- La revascularización del segmento femoropoplíteo e infrapoplíteo representa un desafío con muchas diferencias respecto a la circulación coronaria; debido a su mayor longitud, menor diámetro del vaso, así como el alto estrés mecánico al que está sometida la zona.
- El desarrollo de DCBs con diferentes fármacos antiproliferativos suponen un avance en los métodos de revascularización disponibles. Se combina el uso de un método de distensión mecánica con el uso de un fármaco antiproliferativo cuyo objetivo es minimizar la reestenosis y así aumentar la perfusión sanguínea distal a la zona afectada. El uso de esta estrategia se ha visto que cuenta con ventajas en términos de supervivencia libre de amputación, intervenciones más sencillas y tiempos de recuperación menores.
- La mayoría de estudios clínicos comparativos respecto a otras técnicas de revascularización se han llevado a cabo con DCBs que usan paclitaxel como fármaco. Su asociación con aumento en tasas de mortalidad ha impulsado el uso de otros medicamentos alternativos, como el sirolimus.
- Los datos presentados en los ensayos clínicos realizados no permiten establecer si hay diferencias estadísticamente significativas que posibiliten confirmar que el uso de cualquiera de estos dispositivos (DCBs con sirolimus) en el tratamiento de lesiones oclusivas tibiales complejas sea comparativamente superior a otros tratamientos de revascularización: revascularización tradicional, DCBs con paclitaxel o uso de DES, o no inferior respecto a DCBs con paclitaxel.
- En referencia a los EA reportados con cualquiera de los tres dispositivos, serían necesarios estudios más a largo plazo y con mayor número de participantes para poder establecer conclusiones. Además, es importante destacar que un número importante de partici-

pantes precisaron del uso de un método de rescate durante el procedimiento.

- Con la evidencia disponible hasta el momento no se puede recomendar la incorporación rutinaria del uso de estos dispositivos para el tratamiento de lesiones tibiales oclusivas complejas asociadas a la ICMI.

# Bibliografía

1. MedAlliance. SELUTION SLR 018 Sirolimus Eluting PTA Balloon Catheter [Internet]. 2023 . Disponible en: <https://medalliance.com>.
2. Medical C. MagicTouch™ PTA sirolimus coated PTA balloon catheter. 2023. Disponible en: <https://www.conceptmedical.com/product/magic-touch-pta/>.
3. SURMODICS. SUNDANCE™ DCB. Disponible en: <https://www.surmodics.com>.
4. Soon S, Chong T, Yap C, Lee S, Yap H, Schulze J. Role of Sirolimus-Coated Angioplasty Balloons: A Review of Current Status and Emerging Applications in Peripheral Arterial Disease. *J Cardiol & Cardiovasc Ther.* 2020.
5. Agencia de Conocimiento en Salud (ACIS) Unidad de Asesoramiento Científico-técnico Avalia-t. Ficha Breve de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas mediante balón liberador de sirolimus. Número 20. 2021.
6. Med Alliance SA. Especificaciones técnicas SELUTION SLR™ 2022. <https://medalliance.com/technical-information/>
7. San Norberto EM, Revilla A, Vaquero C. Angioplastia con balón liberador de fármaco para el tratamiento de restenosis de bypass infringuinales. *Angiología.* 2015;67(4):322-4. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2014.10.003>.
8. Zeller T, Brechtel K, Meyer DR, Noory E, Beschorner U, Albrecht T. Six-Month Outcomes From the First-in-Human, Single-Arm SELUTION Sustained-Limus-Release Drug-Eluting Balloon Trial in Femoropopliteal Lesions. *J Endovasc Ther.* 2020;27(5):683-90. <https://doi.org/10.1177/1526602820941811>.
9. Uccioli L, Meloni M, Izzo V, Giurato L, Merolla S, Gandini R. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:63-74. <https://doi.org/10.2147/vhrm.S125065>.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>.

11. Serrano F, Martín A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Rev Esp Cardiol. 2007.
12. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006;113(11):e463-654. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.174526>.
13. Barrios V, Beato B, Brotons C, Campuzano R, Merino-Torres JF, Mostaza JM, et al. Manejo integral de los factores de riesgo en enfermedad arterial periférica. Consenso de expertos. Rev Clin Esp. 2022;222(2):82-90.
14. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. Lancet Glob Health. 2019;7(8):e1020-e30. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30255-4).
15. Mustapha JA, Finton SM, Diaz-Sandoval LJ, Saab FA, Miller LE. Percutaneous Transluminal Angioplasty in Patients With Infrapopliteal Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9(5):e003468. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.115.003468>.
16. Bolaños I, Chaves A, Gallón L, Ibáñez I, López H. Enfermedad arterial periférica en miembros inferiores. Rev Med Leg Costa Rica. 2019;36(1):84-90.
17. Garnica M, Ocaña J. Actuaciones rehabilitadoras en función de las patologías cardiovasculares (Enfermedad Arterial Periférica). En: Panamericana, editor. Experto en rehabilitación cardiaca. 2018.
18. Suárez C, Lozano F, Bellmunt S, Camafont M, Díaz S, Mancera J, et al. Guía española de consenso multidisciplinar en Enfermedad Arterial Periférica en extremidades inferiores. 2012.

19. Melón Lozano O, Miñana Climent JC, San Cristóbal Velasco E. Tratado de Geriatría para residentes. Capítulo 35. Patología vascular periférica. 2006.
20. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019;99(6):362-9.
21. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohornert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018;71(2):111. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.12.014>.
22. Linn YL, Choke ETC, Yap CJQ, Tan RY, Patel A, Tang TY. Utility of sirolimus coated balloons in the peripheral vasculature – a review of the current literature. CVIR Endovascular. 2022;5(1). <https://doi.org/10.1186/s42155-022-00308-z>.
23. Mosarla RC, Armstrong E, Bitton-Faiwiszewski Y, Schneider PA, Secemsky EA. State-of-the-Art Endovascular Therapies for the Femoropopliteal Segment: Are We There Yet? J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(5). <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100439>.
24. Böhme T, Noory E, Beschorner U, Macharzina R, Zeller T. The SELUTION SLR™ drug-eluting balloon system for the treatment of symptomatic femoropopliteal lesions. Future Cardiol. 2021;17(2):257-67. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0085>.
25. Teichgräber U, Ingwersen M, Platzer S, Lehmann T, Zeller T, Aschenbach R, et al. Head-to-head comparison of sirolimus- versus paclitaxel-coated balloon angioplasty in the femoropopliteal artery: study protocol for the randomized controlled SIRONA trial. Trials. 2021;22(1):665. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05631-9>.
26. Taneva GT, Pitoulas GA, Abu Bakr N, Kazemtash M, Muñoz Caste-llanos J, Donas KP. Assessment of Sirolimus- vs. paCLitaxEl-coated balloon angioPlasty In atherosclerotic femoropopliteal lesiOnS (ASCLEPIOS Study): preliminary results. J Cardiovasc Surg (Torino). 2022;63(1):8-12. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.21.12169-x>.
27. De Caridi G, Massara M, David A, Giardina M, La Spada M, Stilo F, et al. Spinal cord stimulation to achieve wound healing in a primary lower limb critical ischaemia referral centre. Int Wound J. 2016;13(2):220-5. <https://doi.org/10.1111/iwj.12272>.
28. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of

the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vasc Med.* 2015;20(5):465-78. <https://doi.org/10.1177/1358863x15597877>.

29. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barsnes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e686-e725. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000470>.
30. Kokkinidis DG, Armstrong EJ. Current developments in endovascular therapy of peripheral vascular disease. *J Thorac Dis.* 2020;12(4):1681-94. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.130>.
31. Cortese B, Di Palma G, Latini R. Magic Touch®: preliminary clinical evidence with a novel sirolimus drug coated balloon. *Minerva Cardioangiolog.* 2018;66(4):508-17. <https://doi.org/10.23736/s0026-4725.18.04641-8>.
32. Bartelink ML. Epidemiology and risk factors. En: Aboyans V, Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Oxford University Press; 2018. <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0775>.
33. Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:8295054. <https://doi.org/10.1155/2019/8295054>.
34. Conte MS, Bradbury AW, Kohl P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(6s):3S-125S.e40. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>.
35. Forés R, Alzamora MT, Boixadéra-Planas E, Vázquez A, Pera G, Torán P. Evolución de la prevalencia de arteriopatía periférica en la práctica clínica: Estudio descriptivo poblacional con bases de datos reales (SIDIAP-CMBD). *Atención Primaria.* 2022;54(9). <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102437>.
36. Duff S, Mafilius MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:187-208. <https://doi.org/10.2147/vhrm.S209241>.

37. Martínez DY FQ, Cabrera ZJL. Quality of life in patients with peripheral arterial disease of lower limbs in early stages. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular. 2018;19(1):17-27.
38. Marrett E, DiBonaventura, M.d. & Zhang, Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. Health Qual Life Outcomes 2013. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-175>.
39. Tang TY, Yap C, Soon SXY, Chan SL, Lee QS, Yap HY, et al. World's First Experience Treating TASC II C and D Tibial Occlusive Disease Using the Selution SLR Sirolimus-Eluting Balloon: Six-Month Results From the PRESTIGE Study. J Endovasc Ther. 2021;28(4):555-66. <https://doi.org/10.1177/15266028211007457>.
40. Choke E, Tang TY, Peh E, Damodharan K, Cheng SC, Tay JS, et al. MagicTouch PTA Sirolimus Coated Balloon for Femoropopliteal and Below the Knee Disease: Results From XTOSI Pilot Study Up To 12 Months. J Endovasc Ther. 2022;29(5):780-9. <https://doi.org/10.1177/15266028211064816>.
41. Clinical Trials gov. Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. 2023. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>.
42. EVALMED. Calculadoras para Intérvalo de Confianza. 2023 Disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/24/05-calculadoras-para-ic-de-a-una-proporcion-y-b-de-una-media/>.
43. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA. <http://www.lecturacritica.com>
44. Armstrong E, Brodmann M, Tang T. SELUTION4BTK - a randomized clinical trial evaluating SELUTION SLR sirolimus-eluting balloon in the treatment of below- the-knee lesions in patients with chronic limb threatening ischemia. Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe. 2022;45:S157. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03246-4>.
45. Barco S, Sebastian T, Voci D, Engelberger RP, Grigorean A, Holy E, et al. Major adverse limb events in patients with femoro-popliteal and

- below-the-knee peripheral arterial disease treated with either sirolimus-coated balloon or standard uncoated balloon angioplasty: a structured protocol summary of the “SirPAD” randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):334. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06242-8>.
46. Bong TSH, Yap CJQ, Soon SXY, Tang TY. Combination therapy using scoring and sirolimus drug-coated balloons during lower limb endovascular revascularization for chronic limb threatening ischaemia: A case series. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2022;10. <https://doi.org/10.1177/2050313X221085859>.
  47. Ferrone M, Cheng Y, Granada JF. Current concepts regarding drug dosing for peripheral stents. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2019;60(4):439-49. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.19.10995-0>.
  48. Haghigat L, Altin SE, Attaran RR, Mena-Hurtado C, Regan CJ. Review of the latest percutaneous devices in critical limb Ischemia. *Journal of Clinical Medicine.* 2018;7(4). <https://doi.org/10.3390/jcm7040082>.
  49. Her AY, Shin ES. Current management of in-stent restenosis. *Korean Circulation Journal.* 2018;48(5):337-49. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0103>.
  50. Kitrou PM, Katsanos K. Commentary: sirolimus-Coated Balloons for the Treatment of Femoropopliteal Lesions: new Player in the Game? *Journal of endovascular therapy.* 2020;27(5):691-2. <https://doi.org/10.1177/1526602820946377>.
  51. Marques L, Hopf-Jensen S, Preiss M, Mueller-Huelsbeck S. An Update on Drug-eluting Technology in Peripheral Arteries to Treat Peripheral Arterial Disease. *Heart International.* 2021;15(2):1-6. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015253264&from=export>
  52. NCT04594889. Comparison of Sirolimus vs Paclitaxel Drug Eluting Balloon for Below-the-knee Angioplasty in Critical Limb Ischemia. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04594889>. 2020. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02196672/full>
  53. NCT04475783. Sirolimus- vs. Paclitaxel-Drug Coated Ballons in Patients With Peripheral Artery Disease (SIRONA). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04475783>. 2020. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02137894/full>
  54. Sato Y, Kuntz SH, Surve D, Jinnouchi H, Sakamoto A, Cornelissen A, et al. What are the pathological concerns and limitations of current

- drug-coated balloon technology? Heart International. 2019;13(1):15-22. <https://doi.org/10.17925/HI.2019.13.1.15>.
55. Tan RP, Ryder I, Yang N, Lam YT, Santos M, Michael PL, et al. Macrophage Polarization as a Novel Therapeutic Target for Endovascular Intervention in Peripheral Artery Disease. JACC: Basic to Translational Science. 2021;6(8):693-704. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.04.008>.
  56. Tang TY, Sulaiman MSB, Soon SXY, Yap CJQ, Patel A, Chong TT. Slow-flow phenomena following lower limb paclitaxel- and sirolimus-coated balloon angioplasty in the setting of chronic limb threatening ischaemia-a case series. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2022;12(3):2058-65. <https://doi.org/10.21037/qims-21-633>.
  57. Teichgräber U, Platzer S, Lehmann T, Ingwersen M, Aschenbach R, Beschorner U, et al. Sirolimus-Coated Balloon Angioplasty of Infra-popliteal Lesions for the Treatment of Chronic Limb-Threatening Ischemia: Study Protocol for the Randomized Controlled LIMES Study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022;45(11):1716-24. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03213-z>.
  58. Torii S, Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV. IN.PACT™ admiral™ drug-coated balloons in peripheral artery disease: Current perspectives. Med Devices (Auckl). 2019;12:53-64. <https://doi.org/10.2147/MDER.S165620>.



# Anexos

## Anexo 1: Técnicas PTA disponibles

TIPO DE DISPOSITIVO	MECANISMO	UTILIDAD	LIMITACIONES
<b>Balones tradicionales (POBA)</b>	Disección del vaso, estiramiento y compresión radial de la placa	Eficacia cuando se tratan lesiones <100 mm	Altas tasas de reestenosis
			Disecciones de flujo limitado, retroceso vascular y estenosis residual que requiere una colocación del stent provisional
<b>Balones cubiertos de fármacos</b>	Disección de vaso, estiramiento y compresión radial de la placa con liberación local de un agente antiproliferativo	Aumento de la permeabilidad comparado con resultados alcanzados por el POBA; recomendado para lesiones de alto riesgo de estenosis	Controversia acerca de la seguridad del paclitaxel
			Preocupación sobre embolización distal del paclitaxel
<b>Stents metálicos</b>	El metal permite la estructura para comprimir las placas/estenosis	Incrementa la permeabilidad en lesiones >100mm	Altas tasas de reestonosis en lesiones >200 mm
<b>Stents eluyentes de fármacos: paclitaxel</b>	El metal permite estructurar la cubierta con el paclitaxel en el excipiente	Parece que hay resultados equivalentes al bypass y mayor permeabilidad comparado con el PTA y los stents de metal	Controversia acerca de la seguridad del paclitaxel
			Preocupación sobre degeneración aneurismal
<b>Stents eluyentes de fármacos: limus</b>	El metal permite estructurar la cubierta con el agente antiproliferativa	El agente limus antiproliferativo tiene menos vasculotoxicidad comparado con paclitaxel	Generación previa de stents de everolimus y sirolimus con altas tasas de reestonosis en el seguimiento
<b>Stents cubiertos</b>	Imposición de una barrera mecánica a la reestenosis con politetrafluoroetileno	Se pueden tratar largas lesiones con	Aumento de riesgo de trombosis
			No hay datos que apoyen el aumento de beneficio sobre los stents de metal
			Con tendencia a la estenosis
<b>Dispositivo de aterotomía</b>	Reducción de placa y calcio	Reduce presión por inflado que se produce con la angioplastia e incrementa los resultados de PTA y stents	Escasos datos de ensayos aleatorizados para garantizar su uso
<b>Balones especiales y litotricia intravascular</b>	Induce fracturas en la placa y calcio	Reduce presión por inflado que se produce con la angioplastia e incrementa los resultados de PTA y stents	Escasos datos de ensayos aleatorizados y datos prospectivos limitados

Fuente: Mosarla et al. 2022<sup>23</sup>

## Anexo 2 Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

<b>Pregunta de investigación:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo del balón liberador de sirolimus (MagicTouch™, SUNDANCE™ DCB y/o Selution SLR™) para el tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas frente a otros tratamientos basados en balones de angioplastia convencional?</li> <li>• ¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo del balón liberador de sirolimus (MagicTouch™, SUNDANCE™ DCB y/o Selution SLR™) para el tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas frente a otros tratamientos basados en balones de angioplastia recubiertos con el fármaco paclitaxel?</li> <li>• ¿Alguno de los 3 dispositivos objeto de estudio (MagicTouch™, SUNDANCE™ DCB y/o Selution SLR™) presenta ventajas significativas sobre los otros en términos de eficacia y seguridad?</li> <li>• ¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo del balón liberador de sirolimus (MagicTouch™, SUNDANCE™ DCB y/o Selution SLR™) para el tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas frente al uso de la cirugía de bypass con injerto de vena autóloga?</li> <li>• ¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo del balón liberador de sirolimus (MagicTouch™, SUNDANCE™ DCB y/o Selution SLR™) para el tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas frente a otros procedimientos de angioplastia transluminal percutánea (PTA) (por ejemplo, stents)?</li> </ul>
<b>Objetivos específicos:</b>	Evaluación de la eficacia y seguridad de los balones liberadores de sirolimus para el tratamiento de las lesiones oclusivas tibiales complejas.
<b>Búsqueda bibliográfica:</b>	<p><b>Fecha de búsqueda:</b> Febrero 2023. Completado con sistema de alertas hasta febrero 2023.</p> <p><b>Bases de datos generales:</b> Medline, Embase, The Cochrane Library.</p> <p><b>Bases de datos de ensayos clínicos en desarrollo:</b> ClinicalTrial.gov, International Clinical Trials Registry Platform (WHO) y EU Clinical Trials Register.</p> <p><b>Otras:</b> TESEO</p> <p><b>Palabras clave utilizadas:</b> sirolimus coated balloon (SCB), drug-coated balloon, sirolimus-eluting balloon, drug-eluting balloon, Selution SLR, MagicTouch™, SUNDANCE™ DCB.</p>

<b>Criterios de inclusión:</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes con ICMI que presentan lesiones tibiales complejas (TASC C y D) de novo o re estenóticas.</p> <p><b>Intervención:</b> Balón liberador de sirolimus, Selution SLR, MagicTouch™, SUNDANCE™ DCB).</p> <p><b>Resultados:</b> supervivencia libre de reestenosis, permeabilidad primaria, mejoría significativa de la gravedad según escala Rutherford, pérdida del LLL post tratamiento.</p> <p><b>Diseño de estudio y tipo de publicación:</b> Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, estudios experimentales y cuasi-experimentales, estudios observacionales con grupo de comparación.</p> <p><b>Idioma:</b> inglés, francés, castellano.</p>
<b>Criterios de exclusión:</b>	Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación, medios ajenos a los sistemas sanitarios.
<b>Extracción de datos:</b>	Los datos relevantes de los estudios fueron extraídos de un modo uniforme en tablas de síntesis de la evidencia. Se recopiló información general como autoría, año de publicación, e información específica como objetivos del estudio, características de la intervención y desenlaces de interés. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa en las tablas de evidencia recogidas en el anexo 4, basadas en las fichas de lectura crítica, Plataforma Web 3.0 <sup>43</sup> .
<b>Valoración de la calidad de la evidencia:</b>	Para la valoración de la calidad de la evidencia recuperada y su riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta de lectura crítica <sup>43</sup> .

## Anexo 3. Estrategias de búsqueda

### Pubmed

#1 (peripheral[tiab] arterial[tiab] occlusive[tiab] disease[tiab]) OR (peripheral[tiab] arterial[tiab] disease[tiab]) OR (peripheral[tiab] arterial[tiab] diseases[tiab]) OR (peripheral[tiab] artery[tiab] disease[tiab]) OR (peripheral[tiab] artery[tiab] diseases[tiab]) OR (chronic[tiab] limb[tiab] threatening[tiab] ischemia[tiab]) OR (below[tiab] knee[tiab] arteries[tiab]) OR (below[tiab] knee[tiab] disease[tiab]) OR “TASC II C D” [Title/Abstract:~1] OR (complex[tiab] tibial[tiab] occlusive[tiab] lesions[tiab]) OR (tibial[tiab] occlusive[tiab] disease[tiab]) OR (femoropopliteal[tiab] lesions[tiab]) OR (femoropopliteal[tiab] artery[tiab] disease[tiab])

#2 “Peripheral Arterial Disease”[Mesh] OR “Chronic Limb-Threatening Ischemia”[Mesh] OR “Popliteal Artery”[Mesh]

#3 (sirolimus[tiab] coated[tiab] balloon[tiab]) OR (sirolimus[tiab] coated[tiab] balloon[tiab]) OR (sirolimus[tiab] coated[tiab] devices[tiab]) OR (sirolimus-eluting[tiab] balloon[tiab]) OR (Selution[tiab] SLR[tiab]) OR (MagicTouch[tiab]) OR (SUNDANCE[tiab] DCB[tiab])

#4 “Sirolimus”[Mesh]

(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

NOT “Case Reports”[Publication Type] OR “Letter”[Publication Type] OR “Editorial”[Publication Type] OR “News”[Publication Type] OR “Historical Article”[Publication Type] OR “Anecdotes as Topic”[Mesh] OR “Comment”[Publication Type] OR “Congress”[Publication Type]

Límites: English, French, Spanish, Humans

22

### Embase

#1 ('peripheral arterial occlusive disease':ab,ti OR 'peripheral arterial disease':ab,ti OR 'peripheral arterial diseases':ab,ti OR 'peripheral artery disease':ab,ti OR 'peripheral artery diseases':ab,ti OR 'chronic limb threatening ischemia':ab,ti OR 'below the knee arteries':ab,ti OR 'bellow the knee disease':ab,ti OR 'tasc ii c':ab,ti) AND d:ab,ti OR 'complex tibial occlusive lesions':ab,ti OR 'tibial occlusive disease':ab,ti OR 'femoropopliteal' AND d:ab,ti

teal lesions':ab,ti OR 'femoropopliteal artery disease':ab,ti

#2 'peripheral occlusive artery disease'/exp OR 'critical limb ischemia'/exp OR 'popliteal artery'/exp

#3 'sirolimus coated balloon':ab,ti OR 'sirolimus coated devices':ab,ti OR 'sirolimus-eluting balloon':ab,ti OR ((selution NEXT/1 slr):ab,ti) OR magictouch:ab,ti OR ((sundance NEXT/1 dcb):ab,ti)

#4 'sirolimus'/exp

(#1 AND #2) AND (#3 OR #4)

Límites: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2018-2023]/py AND [humans]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim)

39

## Cochrane

#1 ("peripheral arterial occlusive disease" OR "peripheral arterial disease" OR "peripheral arterial diseases" OR "peripheral artery disease" OR "peripheral artery diseases" OR "chronic limb threatening ischemia" OR "below the knee arteries" OR "bellow the knee disease" OR "TASC II C and D" OR "complex tibial occlusive lesions" OR "tibial occlusive disease" OR "femoropopliteal lesions" OR "femoropopliteal artery disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 ((sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated devices) OR (sirolimus-eluting balloon) OR (Selution SLR) OR (MagicTouch) OR (SUNDANCE DCB)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 AND #2 with Publication Year from 2018 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Trials

20

## REGISTROS DE ENSAYOS CLÍNICOS:

ClinicalTrial.gov

(sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated devices) OR (sirolimus-eluting balloon) OR (Selution SLR) OR (MagicTouch) OR (SUNDANCE DCB)

38

International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

(sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated devices) OR (sirolimus-eluting balloon) OR (Selution SLR) OR (MagicTouch) OR (SUNDANCE DCB)

43

EU Clinical Trials Register

(sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated balloon) OR (sirolimus coated devices) OR (sirolimus-eluting balloon) OR (Selution SLR) OR (MagicTouch) OR (SUNDANCE DCB)

1

TESEO

Selution SLR

MagicTouch

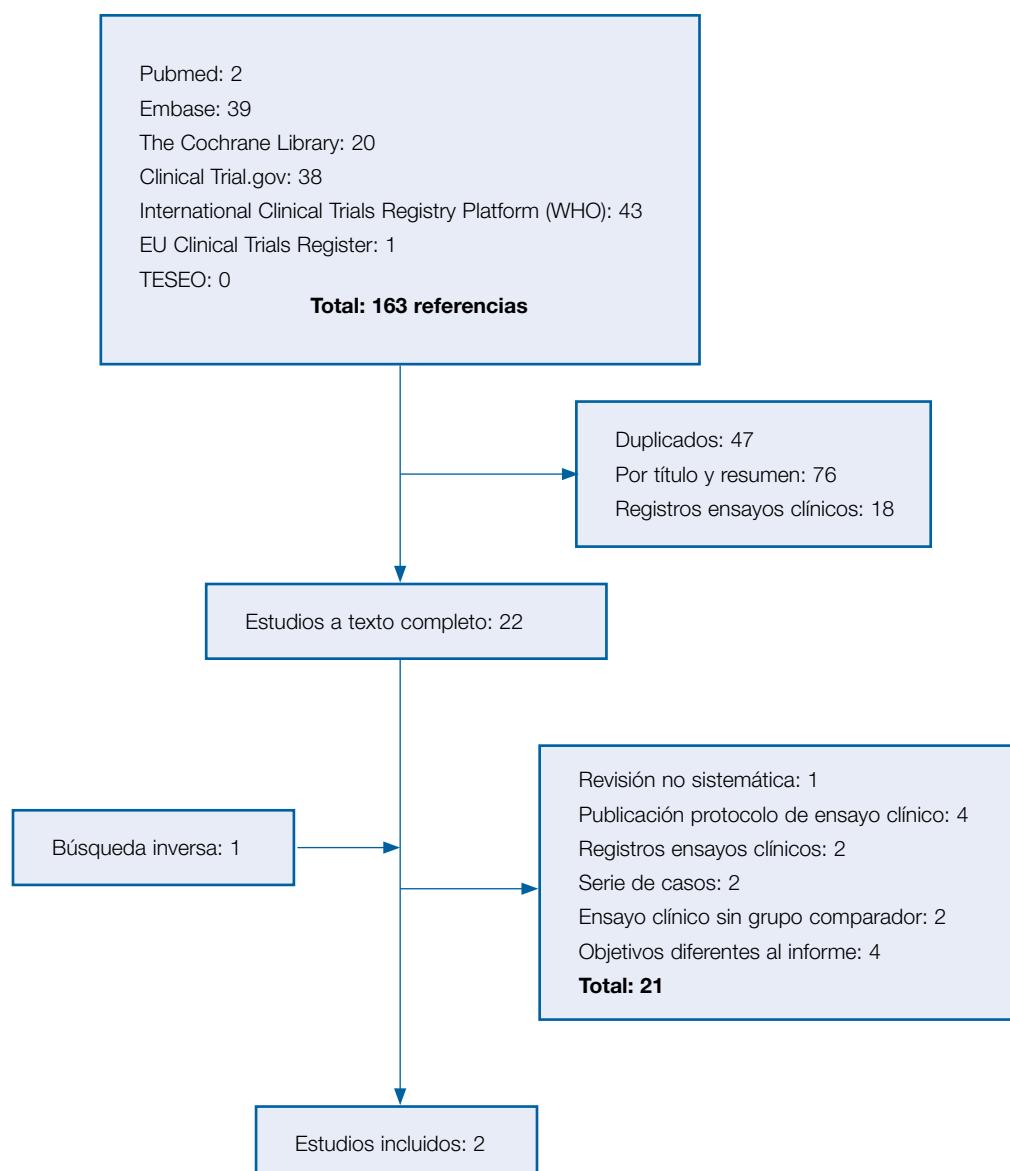
SUNDANCE DCB

0

Totales en Endnote: 163

Sin duplicados: 116

## Anexo 4. Diagrama de flujo. Eficacia y seguridad sobre el balón liberador de sirolimus



## Anexo 5. Tablas de síntesis de la evidencia científica

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES								
Zeller 2020 Ensayo clínico multicéntrico <b>Localización y periodo de realización:</b> 4 centros de Alemania. Octubre 2016-Mayo 2017 <b>Objetivos:</b> Evaluación de la eficacia y seguridad del uso del Selution SLR™ en el tratamiento de las lesiones femoropoplíteas	<b>Población:</b> 88 participantes evaluados para elegibilidad. 50 participantes recibieron procedimiento con el dispositivo (43 completaron el estudio)  <b>Media de edad</b> 69.6±10.4 años. 29 hombres (58%).  34% proporción de lesiones con calcificación moderadamente grave o grave  30% oclusiones totales  96% lesiones de nueva aparición  Media de longitud de la lesión 64.3±42.8 mm  Línea base del diámetro de la estenosis fue del 90.0±8.0%  <u><b>Criterios de inclusión:</b></u> Sujetos ≥18 años y con diagnóstico de EAP (grado 2 ó 3 escala Rutherford) en la femoral superficial y/o arteria poplítea.  <u><b>Criterios de exclusión:</b></u> Vascularización quirúrgica previa del segmento femoropoplíteo, accidente cerebrovascular 3 meses antes, presencia o histórico de fallo renal severo, aneurisma de arteria ilíaca, femoral o poplítea clínicamente significativa, aneurisma aórtico abdominal, trombosis aguda o subaguda en el vaso lesionado, hipersensibilidad o contraindicación a aspirina, heparina u otra terapia anticoagulante/antiplaquetaria, sirolimus o análogos.  <u><b>Tiempo de seguimiento:</b></u> 6 meses post tratamiento	<b>Nº participantes/grupo:</b> Grupo activo: 50; AITm: 43  <b>Intervención grupo experimental:</b> Uso del dispositivo previa dilatación de la región lesionada con balón convencional. La longitud del balón Selution SLR™ seleccionado debe asegurar una cobertura total de la lesión. El dispositivo debe inflarse hasta 2 minutos. En caso de presencia de >30% de estenosis residual o una disección limitadora de flujo se puede volver a usar otro balón SELUTION SLR™.  <b>Intervención grupo control:</b> No hay grupo control  <b>Pérdidas post aleatorización:</b> AIT brazo activo= 50 participantes AITm brazo activo= 43 participantes. (Pérdida total n=7; n=4 retirada del estudio y n=3 no asistió a cita de seguimiento a los 6 meses)	<b>Efectos clínicos beneficiosos:</b>  <b>Resultados principales:</b> 1. Pérdida del LLL a los 6 meses post tratamiento medida con angiografía cuantitativa. Mediana: <b>0,19 mm</b> [-1,16 a 3,07]. Media: <b>0,29±0,84 mm</b> (IC al 95%, desde 0,01 a 0,58), un valor significativamente más bajo que el valor OPC para los balones convencionales (1,04 mm; p<0,001).  <b>Resultados secundarios:</b> - Permeabilidad primaria mediada por ultrasonido dúplex a los 6 meses. <b>88,4%</b> (38/43; IC al 95% 75,5% al 94,9%). - Ausencia de reestenosis binaria a los 6 meses. <b>91,2%</b> (31/34; IC al 95% 77,0% a 97%). - Mejoría en la re-clasificación de la escala Rutherford a los 6 meses.  <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 2px;">Proporción de pacientes con Grado 3 escala Rutherford al inicio del estudio</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">Reclasificación de pacientes escala Rutherford (6 meses post tratamiento; pvalor&lt;0,001)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">40/48 (83%)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">13/40 (32%) mejora de 2 grados</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">12/40 (30%) mejora de 3 grados</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">7/40 (18%) sin cambios</td> </tr> </tbody> </table> <b>Efectos adversos:</b> EA mayor: 1 caso de revascularización del vaso diana a los 5 meses post tratamiento <b>2%</b> (1/43). EA grave: 13 reportados en 10 participantes relacionados. Relacionados con dispositivo y/o procedimiento (n=2; 1 hematoma intraperitoneal relacionado con el procedimiento y 1 fallo del balón) y no relacionados ni con dispositivo ni con procedimiento (n=11).	Proporción de pacientes con Grado 3 escala Rutherford al inicio del estudio	Reclasificación de pacientes escala Rutherford (6 meses post tratamiento; pvalor<0,001)	40/48 (83%)	13/40 (32%) mejora de 2 grados		12/40 (30%) mejora de 3 grados		7/40 (18%) sin cambios	El primer ensayo realizado en humanos demuestra que el dispositivo SELUTION SLR™ es seguro y eficaz en la reducción del LLL a los 6 meses.  Son necesarias más investigaciones para comprobar que estos resultados son aplicables a poblaciones de interés más grandes y aplicando un grupo comparador.
Proporción de pacientes con Grado 3 escala Rutherford al inicio del estudio	Reclasificación de pacientes escala Rutherford (6 meses post tratamiento; pvalor<0,001)											
40/48 (83%)	13/40 (32%) mejora de 2 grados											
	12/40 (30%) mejora de 3 grados											
	7/40 (18%) sin cambios											

**AIT:** Análisis por intención a tratar. **EA:** Efecto adverso. **EAP:** Enfermedad arterial periférica. **IC:** Intervalo de confianza. **ITB:** Índice tobillo brazo. **mAIT:** Análisis por intención a tratar modificado. **OPC:** "Objective performance criterion".  
**LLL:** Pérdida tardía del lumen.

## Anexo 6. Tabla de estudios excluidos y motivos

ESTUDIO		MOTIVO DE EXCLUSIÓN
1	Armstrong 2022 <sup>44</sup>	Publicación de protocolo de ensayo clínico
2	Barco 2022 <sup>45</sup>	Publicación de protocolo de ensayo clínico
3	Böhme 2019 <sup>24</sup>	Revisión no sistemática. Incluye ensayo clínico ya incluido en este informe
4	Bong 2022 <sup>46</sup>	Serie de casos
5	Choke 2022 <sup>40</sup>	Ensayo clínico sin grupo comparador
6	Ferrone 2019 <sup>47</sup>	Objetivo diferente al del informe
7	Haghigat 2018 <sup>48</sup>	Revisión no sistemática
8	Her 2018 <sup>49</sup>	Revisión no sistemática
9	Kitrou 2020 <sup>50</sup>	Revisión no sistemática. Incluye ensayo clínico ya incluido en este informe
10	Linn 2022 <sup>22</sup>	Revisión no sistemática. Incluye ensayo clínico ya incluido en este informe
11	Marqués 2021 <sup>51</sup>	Revisión no sistemática. Incluye ensayo clínico ya incluido en este informe
12	NCT04594889 <sup>52</sup>	Registro ensayo clínico
13	NCT04475783 <sup>53</sup>	Registro ensayo clínico
14	Sato 2019 <sup>54</sup>	Revisión no sistemática
15	Tan 2021 <sup>55</sup>	Objetivo diferente al del informe
16	Tang 2021 <sup>39</sup>	Ensayo clínico sin grupo comparador
17	Tang 2022 <sup>56</sup>	Serie de casos
18	Teichgräber 2021 <sup>25</sup>	Publicación de protocolo de ensayo clínico
19	Teichgräber 2022 <sup>57</sup>	Publicación de protocolo de ensayo clínico
20	Tori 2019 <sup>58</sup>	Objetivo diferente al del informe
21	Cortese 2018 <sup>31</sup>	Objetivo diferente al del informe

