

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Tratamientos endovasculares para la enfermedad arterial de miembros inferiores

**Endovascular therapies for lower limb arterial
disease**

Informe de Respuesta Rápida N° 381

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

Octubre de 2014

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

Autores

Dra. Cecilia Mengarelli

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey Ares

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

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

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

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

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

Informe de Respuesta Rápida N° 381

Tratamientos endovasculares para la enfermedad arterial de miembros inferiores

Fecha de realización: Octubre de 2014

ISSN 1668-2793

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

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

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

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Tratamientos endovasculares para la enfermedad arterial de miembros inferiores.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 381, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Tratamientos endovasculares para la enfermedad arterial de miembros inferiores

Introducción

La arteriopatía periférica (AP) dificulta el flujo sanguíneo arterial dirigido a las extremidades. La prevalencia oscila en un 4,6% entre los 49 a 59 años y un 14,7% en los mayores de 70 años y es más frecuente en varones.

El objetivo del tratamiento es asegurar una óptima perfusión distal para calmar el dolor y ayudar a la curación de las lesiones tróficas. Éste se basa en la modificación de los factores de riesgo, asociado al uso de vasodilatores (pentoxifilina, cilostazol) para evitar o disminuir la claudicación intermitente, y de antiagregantes (aspirina, clopidogrel) para prevenir el riesgo de complicaciones trombóticas.

La presencia de isquemia crítica implica la necesidad de tratamiento de revascularización por el elevado riesgo de pérdida de la extremidad. Su incidencia se calcula en 400 individuos por millón de habitantes al año.

Las técnicas para revascularizar el miembro afectado son la cirugía de derivación femoro-distal -que es técnicamente compleja y se asocia con una mortalidad perioperatoria de entre el 1,8 y el 6%- y la angioplastia transluminal percutánea (ATP) con balón con altas tasas de reestenosis arterial, entre un 40 a 70 % al año. Por estos motivos se han desarrollado la ATP con stent (con o sin drogas antiproliferativas) y la ATP con balón liberador de drogas, con el objeto de disminuir las tasas de reestenosis arterial y de re intervenciones.

Tecnología

La ATP se realiza a través de una punción de la arteria femoral por donde se introduce un catéter que tiene en la punta un balón que se lleva hasta la arteria afectada para dilatar el segmento ocluido. Mediante este procedimiento se pueden utilizar otras estrategias como la utilización de un balón liberador de drogas (BLD) en lugar de uno convencional, o la colocación de un stent metálico, un stent liberador de drogas (SLD) o un stent autoexpandible.

Tanto los BLD como los SLD suelen contener paclitaxel o sirolimus, drogas que al liberarse lentamente tienen el objetivo de inhibir la proliferación y migración de las células musculares lisas y la formación de matriz extracelular.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tratamientos endovasculares (angioplastia transluminal percutánea con balón liberador de drogas, con stent metálico o con stent liberador de drogas) para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías

sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

No se encontraron estudios que comparen los tratamientos endovasculares evaluados con la cirugía de by-pass. Se incluyeron dos RS que comparaban los tratamientos endovasculares evaluados con ATP con balón, un ensayo clínico no incluido en las revisiones sistemáticas para BLD, nueve guías de práctica clínica, siete políticas de coberturas y tres estudios de costos. Se describen los resultados principales.

Las RS encontradas evaluaban el uso de stent (metálicos, con drogas -placitaxel o sirolimus- y ATP con BLD) versus ATP con balón en pacientes con arteriopatía de miembros inferiores en todas sus formas (claudicación intermitente e isquemia crítica). La primera de las revisiones incluyó 26 artículos (11 ECA, un estudio de cohorte, 14 series de casos) con un total de 2407 miembros inferiores. La segunda revisión incluyó 15 ECA con un total de 2532 pacientes y la tercera 18 ECA con un total de 3137 pacientes. Las tres RS evaluaban tasas de re-estenosis y dos necesidad de nuevas reintervenciones. Reportan que en la enfermedad vascular infrainguinal, tanto los stent metálicos como los stent liberadores de paclitaxel aumentan las tasas de éxito terapéutico (OR: 6,96; IC95%:3,29-31,1 para los stents metálicos y OR: 13,6; IC95%: 2,58-128,8 para los stent con drogas) en comparación con la ATP convencional con balón. Se encontró una diferencia significativa cuando se comparó stent metálico vs la ATP con balón (Razón de tasas: 0,55, IC95%: 0,30-0,97). Un meta-análisis mostró reducción de tasas de reestenosis y nuevas intervenciones con stent con drogas al compararlo con el stent metálico (OR: 0,15; IC95% 0,09-0,30 y OR: 0,23; IC95%0,12-0,42) mientras que otro meta-análisis no encontró diferencias.

El BLD en la enfermedad vascular periférica infrainguinal disminuye tanto las tasas de re-estenosis (OR: 0,25; IC95%:0,13-0,48) como la necesidad de nuevas re-intervenciones (Razón de tasas: 0,17; IC95%:0,009-0,32) comparado con la ATP con balón convencional-

Ninguno de los tratamientos mostró beneficios en las tasas de mortalidad y amputaciones.

Las GPC norteamericana, europea, mexicana, canadiense, española, británica, escocesa, argentina y belga no realizan recomendaciones específicas sobre el uso de balón con drogas, siendo su publicación anterior a la fecha de aprobación del mismo. Recomiendan que la elección de la técnica de revascularización indicada dependerá de la comorbilidad del paciente y del balance riesgo/beneficio del by-pass vs terapias endovasculares y del tipo de lesión vascular. Sugieren el uso de angioplastias con stent en pacientes con enfermedad arterial del territorio femoro-poplíteo, en especial para lesiones de la arteria femoral superficial cuando falla

ATP convencional con balón en lesiones con estenosis residual mayor al 50 %. No realizan recomendaciones específicas sobre los diferentes tipos de stent.

Los financiadores de salud públicos y privados americanos y los financiadores públicos de Argentina coinciden en cubrir la ATP con balón convencional como primer línea de tratamiento y el uso de stent metálico en lesiones obstructivas residuales mayores al 50%.

Conclusiones

No se encontró evidencia que permita establecer si los tratamientos endovasculares (angioplastia con diferentes tipos de stent y angioplastia con BLD) son más efectivos que la cirugía de by-pass. Con respecto a la comparación de estos tratamientos contra la angioplastia percutánea con balón convencional la calidad de la evidencia encontrada fue alta. En el tratamiento de la enfermedad vascular femoro-poplítea la angioplastia con stent con o sin drogas y los balones liberadores de drogas podrían reducir las tasas de re-estenosis cuando se comparan con angioplastia percutánea convencional con balón. Adicionalmente la angioplastia con BLD disminuiría la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado. No se demostraron beneficios en la mortalidad con ninguno de los tratamientos evaluados.

Las GCP recomiendan que la elección de la técnica de revascularización indicada dependerá de la comorbilidad del paciente y del balance riesgo/beneficio del by-pass vs terapias endovasculares así como del tipo de lesión vascular. Sugieren el uso de angioplastias con stent en lesiones de la arteria femoral superficial cuando falla la dilatación con balón, sin especificar el tipo de stent a utilizar. No se encontraron recomendaciones sobre los balones liberadores de drogas.

ABSTRACT***Endovascular therapies for lower limb arterial disease*****Introduction**

Peripheral artery disease (PAD) makes arterial blood flow towards the extremities difficult. Its prevalence is approximately 4.6% at 49-59 years old and approximately 14.7% over 70 years old, being more common in males.

The treatment is aimed at ensuring optimal distal perfusion in order to relieve pain and help cure trophic lesions. This is based on risk factor modification, associated to the use of vasodilators (pentoxiphilin, cilostazole) to prevent or decrease intermittent claudication and of anti-platelet agents (aspirin, clopidogrel) to prevent the risk of thrombotic complications. The presence of critical ischemia results in the need for revascularization therapy due to the high risk of losing the limb. It is calculated that its incidence is 400 individuals every million inhabitants per year.

The techniques used to revascularize the extremity involved include femorodistal bypass surgery -which is technically complex and is associated to a 1.8-6% perioperative mortality- and balloon percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with high rates of arterial restenosis, which is 40 to 70% per year. This is why, stent PTA (with or without anti-proliferative drugs) and PTA with drug-eluting balloon have been developed to decrease the rates of arterial restenosis and reinterventions.

Technology

PTA is carried out through a femoral artery puncture through which a catheter with a balloon in its end is introduced and advanced to the involved artery, to dilate the occluded segment. With this procedure, other strategies may be used such as using a drug-eluting balloon (DEB) rather than a conventional one or placing a metal stent, a drug-eluting stent (DES) or a self-expanding stent.

Both DEB and DES usually contain paclitaxel or sirolimus; these are drugs which, when slowly released, are aimed at inhibiting smooth cell proliferation and migration and extracellular matrix buildup.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspects on the use of endovascular therapies (percutaneous transluminal angioplasty) with drug-eluting balloon, with metal stent or drug-eluting stent) for the treatment of peripheral vascular disease.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to including systematic reviews;

controlled randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems, when available.

Results

No studies comparing the endovascular therapies assessed versus bypass surgery have been found. Two SRs comparing the assessed endovascular therapies with PTA with balloon, one clinical trial not included in the systematic reviews for DEB, nine clinical practice guidelines, six coverage policies and three cost studies have been included. Their main results are described below.

The SRs found assessed the use of stents (metal, drug-eluting -paclitaxel or sirolimus- and PTA with DEB) versus PTA with balloon in patients with artery disease in the lower limbs in all its forms (intermittent claudication and critical ischemia). The first review included 26 papers (11 RCTs, one cohort study, fourteen case series) with a total 2,407 lower limbs. The second review included fifteen RCTs with a total 2,532 patients and the third one, eighteen RCTs with a total 3,137 patients. The three SRs assessed the rates of restenosis and two of them, the need for new reinterventions. They reported that for infrainguinal peripheral artery disease, both metal stents and paclitaxel-eluting stents increased the rates of treatment success (OR: 6.96; 95%CI: 3.29-31.1 for metal stents and OR: 13.6; 95%CI: 2.58-128.8 for drug-eluting stents) when compared with conventional PTA with balloon. A significant difference was found when comparing PTA with metal stent vs. balloon (Rate ratio: 0.55; 95%CI: 0.30-0.97). One meta-analysis showed lower rates of restenosis and new interventions with drug-eluting stents when compared with the metal stent (OR: 0.15; 95%CI 0.09-0.30 and OR: 0.23; 95%CI: 0.12-0.42) while another meta-analysis did not find differences.

DEB in infrainguinal peripheral artery disease reduces both the rates of restenosis (OR: 0.25; 95%CI: 0.13-0.48) and the need for new reinterventions (Rate ratio: 0.17; 95%CI: 0.009-0.32) when compared with conventional PTA with balloon.

None of the treatment showed benefits in mortality rates or amputations.

The US, European, Mexican, Canadian, Spanish, British, Scottish, Argentine and Belgian CPGs do not make specific recommendations on the use of drug-eluting balloons, being its publication prior to the device approval date. They recommend that choosing the right revascularization technique will depend on the patient's comorbidity and risk-benefit ratio of bypass vs. Endovascular therapies and the type of vascular lesion. They suggest the use of stent angioplasties in patients with artery disease in the femoropopliteal territory, especially in surface femoral artery lesions when conventional PTA with balloon fails in lesions with residual stenosis over 50 %. No specific recommendations are made as to the

different types of stents.

US private and public health sponsors and Argentina's public health sponsors agree on covering conventional PTA with balloon as first-line therapy and the use of metal stent in residual obstructive lesions over 50%.

Conclusions

No evidence allowing to determine if endovascular therapies (angioplasty with different types of stent and DEB angioplasty) are more effective than bypass surgery has been found. As regards comparing these therapies against conventional balloon percutaneous angioplasty, the quality of the evidence found is high. For the treatment of femoropopliteal artery disease, angioplasty with drug-eluting or conventional stent and drug-eluting balloons might reduce the rates of restenosis when compared with conventional percutaneous angioplasty with balloon. Additionally, angioplasty with DEB would decrease the need for new revascularization of the treated vessel. No benefits were shown in mortality in any of the therapies assessed.

The CPGs recommend that choosing the right revascularization technique will depend on the patient's comorbidity and the risk-benefit ratio of bypass vs. endovascular therapies and the type of vascular lesion. They suggest the use of stent angioplasties in surface femoral artery lesions when balloon dilatation fails, not specifying the type of stent to be used. No recommendations on drug-eluting balloons have been found.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La arteriopatía periférica (AP) dificulta el flujo sanguíneo arterial dirigido a las extremidades¹. Es la consecuencia directa del estrechamiento progresivo de las arterias por acumulación de placas de ateromas (depósitos lipídicos y de calcio) que se originan en la íntima de las mismas y proliferan hacia la luz de ellas; o bien por la oclusión súbita de las arterias.

Los factores de riesgo modificables como tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, hipertensión arterial, hiperhomocisteinemia y situaciones de hipercoagulabilidad acentúan el riesgo de esta patología.

Los pacientes con enfermedad aterosclerótica confinada a las arterias infrapoplíteas suelen permanecer asintomáticos gracias a una red colateral excelente que se desarrolla entre las arterias tibiales. Una arteria tibial permeable es habitualmente suficiente para mantener al paciente libre de síntomas isquémicos (síndrome de claudicación intermitente).

Cuando esos pacientes presentan isquemia crítica de la extremidad, habitualmente poseen una lesión severa y extensa. El 20-30% sufren una lesión focal. 2

La prevalencia de la arteriopatía periférica (AP) oscila en un 4,6% entre los 49 a 59 años y un 14,7% (rango entre 15% a 20%) en los mayores de 70 años.

Es probable que la incidencia sea aún mayor si analizamos los sujetos asintomáticos ya que tan solo un tercio o la mitad de las AP presentan síntomas de claudicación intermitente. La prevalencia e incidencia de este síntoma aumenta con la edad. 3

La incidencia de isquemia crítica de los miembros inferiores se calcula en 400 a 450 pacientes por millón de habitantes al año.

El Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares y Endovasculares realizó en el año 2011 un estudio epidemiológico que incluyó 9500 consultas de pacientes con síntomas de enfermedad arterial periférica. En este grupo de pacientes un 70% eran de sexo masculino, el 58% de los pacientes tenían 70 a 75 años, 33% tenían 65 a 70 años y el 9% de 60 a 65 años; entre los factores de riesgo asociados se halló que el 90% presentaba hipertensión arterial, el 50% diabetes, un 50% dislipemia y un 40 % enfermedad coronaria ⁴.

El objetivo del tratamiento es asegurar una óptima perfusión distal para calmar el dolor y ayudar a la curación de las lesiones tróficas. El mismo se basa en la modificación de los factores de riesgo, a través de medidas encaminadas a cambiar el estilo de vida, asociado al uso de vasodiladores (pentoxifilina, cilostazol) para evitar o disminuir la claudicación intermitente y a antiagregantes (aspirina, clopidogrel) para prevenir el riesgo de complicaciones trombóticas.

Las técnicas que pueden ayudar a revascularizar el miembro afectado son:

- By-pass o puente: consiste en saltar la zona obstruida, llevando irrigación a la zona isquémica distal a la obstrucción, utilizando para dichos fines vasos sanguíneos autólogos, como las venas safenas del propio paciente, o prótesis vasculares sintéticas de materiales como Dacrón o poliéster. La cirugía de derivación femoro-distal es técnicamente compleja y se asocia con una mortalidad perioperatoria entre el 1,8 y el 6%.⁵

- Endarterectomía: consiste en extraer la placa de ateroma de la luz del vaso afectado.

- Tratamiento endovascular: (angioplastia transluminal percutánea con balón): La indicación de esta práctica se efectúa luego de analizar los hallazgos angiográficos tales como el tamaño de la lesión, la longitud y localización de la misma. En general se realiza en lesiones segmentarias cortas y arterias de buen calibre.¹ La angioplastia transluminal percutánea con balón (ATP) tiene una tasa de éxito superior al 95% para la revascularización de la arteria femoral superficial, sin embargo, la reestenosis se produce en el 40 a 70% de los casos luego de un año.⁶

Por lo que se han desarrollado otras opciones de tratamiento endovascular:⁵

- ATP con stent autoexpandible o expandible con balón. Dependiendo de la localización y tamaño de la lesión, se puede utilizar stent con o sin fármaco (sirolimus, everolimus, paclitaxel)
- ATP con balón liberador de drogas (BLD): consiste en la introducción de un catéter balón impregnado en paclitaxel dentro del vaso afectado y, posicionándose en medio de la estenosis, inflar el mismo hasta romper el ateroma consiguiendo así devolver al vaso un diámetro aceptable para un buen flujo sanguíneo
- *Cutting balloon*: balón con cuchillas que se utiliza para romper placas calcificadas.

Para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica se suele recomendar un primer abordaje endovascular con angioplastia transluminal percutánea con balón en los pacientes con isquemia crítica debido a la baja morbilidad y mortalidad en comparación con la cirugía vascular. Los pacientes suelen ser de edad avanzada y con comorbilidad severa, como diabetes e isquemia coronaria, las cuales incrementan el riesgo quirúrgico.

Se postulan los tratamientos endovasculares como la ATP con stent y la ATP con BLD para el tratamiento de las arteriopatías periféricas para disminuir las tasas de reestenosis arterial y las re intervenciones.

2. LA TECNOLOGÍA

El tratamiento de la enfermedad vascular periférica más utilizado es la angioplastia transluminal percutánea con balón (ATP). Esta se realiza generalmente bajo anestesia local con una sedación intravenosa mínima y con una corta estadía hospitalaria. El balón se introduce dentro del segmento arterial afectado y se insufla, logrando la dilatación del segmento ocluido y restableciendo el flujo sanguíneo.⁷

Se han desarrollado otras estrategias como balones liberadores de drogas (BLD) y stent con el objetivo de evitar re-estenosis y necesidad de nuevos procedimientos.

Los balones liberadores de drogas (BLD) liberan paclitaxel, que es un potente inhibidor de la proliferación y migración de las células musculares lisas y de la formación de matriz extracelular. Esta inhibición de las células musculares lisas es selectiva, y no inhibe a las células endoteliales. La ventaja potencial que tendrían estos dispositivos, es que, al retirarse, no generarían los procesos inflamatorios de cuerpo extraño que, por ejemplo, poseen los stents. Otra potencial ventaja sobre el stent liberador de drogas sería que los BLD liberan mayor cantidad de droga en forma inmediata.⁶

Aunque la técnica del uso de estos balones es similar a las técnicas del uso de los balones de angioplastia no recubiertos, existen varios aspectos que deben ser considerados al emplear balones recubiertos de fármaco.

El tiempo de inflado recomendado es de 30 a 60 segundos y la longitud del balón debe exceder la longitud de la lesión. La dosis de paclitaxel que poseen la mayoría de los balones es 3 µg/mm².

Las complicación más frecuente de la angioplastia transluminal percutánea con balón es el fallo renal agudo inducido por contraste que se observa hasta en el 6% de los casos. Otras complicaciones descritas son las derivadas del sitio de punción, predominantemente pseudoaneurismas y fístulas arteriovenosas que alcanzan menos del 1% y complicaciones tromboembólicas o infecciosas.

Los BLD fueron aprobados por la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicines Agency*) en el año 2011.

Los stent son un tipo de dispositivos utilizados para mantener permeable la luz del vaso. Constituyen un medio mecánico para evitar el rebote elástico o elasticidad circunferencial de la arterial. Los primeros stent que se desarrollaron fueron los metálicos. Luego se desarrollaron diferentes tipos de stent con el objetivo de disminuir las complicaciones asociadas a estos dispositivos como trombosis intra-stent y reestenosis.

Los tipos de stent que se pueden utilizar para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica son: stent bioabsorbibles, stent auto-expansivos, stent expansibles con balón, stent con drogas (stent metálicos con drogas) y stent con prótesis de politetraflourietileno.

Los stent también se colocan bajo la misma técnica de angioplastia transluminal percutánea.⁷

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tratamientos endovasculares (ATP con stent con o sin drogas y ATP con balón liberador de drogas) para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (("peripheral vascular diseases"[MeSH Terms] OR "peripheral arterial disease"[MeSH Terms]) OR (peripheral arterial[tiab] OR peripheral arteries[tiab] OR peripheral arteriogenesis[tiab] OR peripheral arteriogram[tiab] OR peripheral arteriograms[tiab] OR peripheral arteriographies[tiab] OR peripheral arteriography[tiab] OR peripheral arteriole[tiab] OR peripheral arterioles[tiab] OR peripheral arteriolitis[tiab] OR peripheral arteriopathies[tiab] OR peripheral arteriopathy[tiab] OR peripheral arteriosclerosis[tiab] OR peripheral arteritis[tiab] OR peripheral artery[tiab])) AND DEB[tiab] OR (Baloon[tiab] OR "angioplasty, balloon"[MeSH Terms]) OR "stents"[MeSH Terms] AND drug-eluting[tiab] OR Drug-Coated[tiab] OR paclitaxel[tiab] OR "paclitaxel"[MeSH Terms] AND Review[ptyp]

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud. Se realizó un esfuerzo adicional para rescatar aquellos estudios que se focalizan en los pacientes mayores de 65 años.

5. RESULTADOS

No se encontraron estudios que comparen la angioplastia con stent (con o sin drogas) o la angioplastia transluminal percutánea BLD contra la cirugía de by-pass.

Se incluyeron dos revisiones sistemáticas con meta-análisis que comparaban los tratamientos endovasculares (angioplastia con stent con o sin drogas o angioplastia transluminal percutánea con BLD) contra la angioplastia transluminal percutánea con balón. No se encontraron nuevos ensayos clínicos posteriores a la fecha de búsqueda de la revisión que incluyeran a la angioplastia con los diferentes tipos de stent. Se encontró un ensayo clínico no incluido en las revisiones sistemáticas para BLD. Se encontraron nueve guías de práctica clínica, siete políticas de cobertura y tres estudios de costos (Inglaterra y Estados Unidos). No se encontraron Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

Canaud y col. ⁸ en el año 2014 publicaron un revisión sistemática con meta-análisis sobre el uso de angioplastia con stent liberadores de drogas y angioplastia transluminal percutánea con balones liberadores de drogas (paclitaxel) para la enfermedad arterial infrainguinal en sus distintas formas (claudicación intermitente, isquemia crítica). Se incluyeron 26 artículos (11 ECA, un estudio de cohorte, 14 series de casos para ambos tratamientos) que incluyeron un total de 2407 miembros inferiores. Realizaron análisis de subgrupos para los distintos tratamientos, sin estratificar por gravedad de la enfermedad infrainguinal arterial. En el subgrupo cuyo tratamiento fue angioplastia infrapoplitea con stent con drogas (sirolimus, everolimus, paclitaxel) se encontraron 15 ECA en donde se trataron 882 miembros inferiores y para el tratamiento de enfermedad vascular femoro-poplitea se encontraron 7 ECA que trataban 1144 miembros inferiores. El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 22,9 meses (rango: 6,5-47,5). . No reportan las características de los pacientes incluidos ni realizan análisis de subgrupos según edad, localización del compromiso arterial. El meta-análisis mostró una mejoría significativa en las tasas de re-estenosis (OR: 0,15, IC95% 0,09-0,30) cuando se comparaba angioplastia con stent con drogas (n: 378 pacientes/ 151 reestenosis 151) vs angioplastia con stent sin drogas (n: 278/150) y una reducción significativa de la tasa de nuevas intervenciones (OR: 0,23-IC95%0,12-0,42; n: 246/16 vs 232/51) en todas la localizaciones. No mostró un beneficio en reducir el número de amputaciones (OR: 0,31, IC95%:0,06-1,56, n: 198/3 vs 193/8) ni en las tasas de mortalidad (OR: 1,02; IC95% 0,57-1, 82, n: 563/5 vs 336/50).

En el subgrupo de tratamiento BLD para la enfermedad infrapoplítea encontraron una serie de casos en donde se trataron 109 miembros inferiores que presentaban oclusiones arteriales mayores al 77% con un tiempo de seguimiento de 12,3 meses. Describen que el BLD presentó una lesión residual del 30% luego del procedimiento inmediato en el 95,5% de los casos

mientras que la misma fue de 72,6 % a los tres meses. Para el grupo de pacientes con obstrucción arterial femoro-poplítea se encontraron tres ECA que comparaban ATP con BLD (paclitaxel) - n=108 pacientes vs ATP con balón convencional (n=116) y una serie de casos. Se trataron 242 miembros inferiores y se siguió la evolución de los pacientes durante 11,2 meses (rango: 7-12). El meta-análisis demostró una diferencia estadísticamente significativa a favor BLD para mejorar la re-estenosis (> 50 %) inmediatamente después del procedimiento (OR: 0,25; IC95%:0,13-0,48,n:107 pacientes/16 reestenosis en el grupo tratamiento vs n:116 pacientes /48 reestenosis en el grupo control) y para reducir el número de nuevos procedimientos (OR: 0,17; IC95%:0,009-0,32, n:135 pacientes/16 nuevos procedimientos en grupo tratamiento vs 136 pacientes /58 nuevos procedimientos)

Katsanos y col. ⁹ en el año 2014 realizaron un revisión sistemática con meta-análisis en donde se incluyeron 16 ECA (n:2532 pacientes) que comparaban todos los tratamientos para la enfermedad arterial periférica femoro-poplítea (angioplastia infrapoplíteas con stent con o sin drogas, BLD vs ATP con balón convencional como tratamiento de referencia). El tiempo de seguimiento promedio fue de 22 meses. No reportan las características de los pacientes incluidos ni realizan análisis de subgrupos según edad, localización del compromiso arterial. Realizaron análisis de subgrupos para cada tipo de tratamiento. En la evaluación de reducción de tasas de reestenosis mayores al 50% el meta-análisis mostró menores tasas para BLD que para la ATP con balón (Razón de tasas 0,43 IC95% 0,26-0,67). Se encontró una diferencia significativa cuando se comparó stent metálico vs la ATP con balón (Razón de tasas: 0,55, IC95%: 0,30-0,97). No se encontraron diferencias significativas cuando se comparó el angioplastia de arteria femoro-poplíteas con stent con drogas vs la ATP con balón (stent cubierto con nitinol: Razón de tasas: 0,71 IC95% 0,37-1,4, stent con paclitaxel: Razón de Tasas: 0,99 IC95%: 0,30-3,1 y stent con sirolimus: Razón de tasas 0,53 IC95% 0,15-1,8). En la comparación de la angioplastia con stent metálico vs la ATP con balón, el meta-análisis indirecto mostró mejores tasas de éxito terapéutico cuando se usaban stent (OR: 6,96, IC95%:3,29-31,1, p: 0,002 para los stent metálicos y OR: 13,6 IC95%:2,58-128,8 para los stent con drogas), no se encontraron diferencias en la comparación de stent sin drogas vs stent con drogas (OR: 1,92 IC95%: 0,28-12, p: ns).

En la evaluación de la necesidad de nuevos procedimientos; el meta-análisis que comparaba la ATP con BLD contra la ATP con balón convencional mostró una reducción significativa en la necesidad de nuevos procedimientos con los BLD (Razón de Tasas: 0,36 IC95% 0,23-0,55). Pero cuando comparó el tratamiento stent vs BLD, los stent metálicos y cubiertos con nitinol mostraron menores tasas de necesidad de nuevos procedimientos (stent metálico: Razón de Tasas: 0,47 IC95%: 0,27-0,80; stent cubierto con nitinol: Razón de tasas: 0,49 IC95% 0,25-0,94). No se encontraron diferencias significativas cuando se comparó BLD vs stent drogas

(stent con paclitaxel: Razón de Tasas: 0,86 IC95%: 0,27-2,51 y stent con sirolimus Razón de tasas: 0,54 IC95% 0,15-1,93).

Dierk Scheinert y col.¹⁰ publicaron en enero de 2014 un ensayo clínico aleatorizado que comparó el uso de angioplastia con BLD de 2mg/mm² de paclitaxel asociado a sorbitol (n: 49) vs ATP con balón (n: 52) en pacientes con enfermedad arterial periférica de arteria femoral superficial y arteria poplítea. Se evaluó la pérdida de la luz arterial tardía medida por angiografía a los seis meses. Mostró que el 58% los pacientes a los que se le realizó la angioplastia con este tipo de balones presentaban una reducción de la luz arterial de 0,46 mm (SD: 1,13) vs 1,09 mm (Sd: 1,07) en el grupo control (p: 0,016). A los 24 meses los pacientes presentaron 15 nuevas revascularizaciones en el grupo tratamiento vs 20 en el grupo control, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

5.1 Guías de práctica clínica

Se encontraron nueve guías de práctica clínica con recomendaciones en el manejo de pacientes con enfermedad arterial periférica.

Las guías de práctica clínica americana, europea, mexicana, canadiense, española, británica, escocesa, belga y argentina no realizan recomendaciones específicas sobre el uso de balón con drogas dada la falta de evidencia.¹¹⁻²⁰

Las distintas guías basan sus recomendaciones según la clasificación anatómica publicada por el grupo de Intersociedades de cirugía vascular transatlántica (TASC, de su sigla en inglés The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus)¹⁵ (ver apéndice 1).

El consenso argentino de enfermedad vascular periférica de la Sociedad Argentina de Cardiología del 2013¹⁸ realizan las siguientes recomendaciones:

- Es razonable considerar una estrategia de revascularización en aquellos pacientes con claudicación intermitente que altere la calidad de vida con mala respuesta al tratamiento conservador.
- Cuando la revascularización está indicada, el tratamiento endovascular se recomienda como primera estrategia en todas las lesiones aorto-ilíacas TASC A-C.
- En lesiones TASC D se puede intentar un abordaje endovascular en pacientes con severas comorbilidades y en un equipo con experiencia.
- La implantación de stents está recomendado para lesiones aorto-ilíacas e ilíacas externas.
- Revascularización Femoro-Poplítea Se recomienda tratamiento endovascular como primera opción de revascularización en lesiones TASC A-C
- El empleo de stents debe ser considerado en lesiones tipo TASC B-C.

- Cuando se indica revascularización infrapoplítea se debe considerar como primera estrategia el tratamiento endovascular.
- Isquemia crítica: el tratamiento endovascular es razonable como tratamiento de elección en IC cuando la anatomía es favorable.
- Cuando se indica la revascularización, el stent se reserva para resultado subóptimo de la angioplastia con balón

Las guías de la Asociación Americana de Cardiología fueron actualizadas en el año 2011¹

Las guías coinciden en las siguientes recomendaciones:

Isquemia Crítica de Miembros Inferiores

- En los pacientes que presenten isquemia crónica crítica (dolor en reposo o lesión isquémica) la primera opción es la revascularización de la extremidad.
- La técnica de revascularización indicada dependerá de la comorbilidad del paciente y del balance riesgo/beneficio de la intervención, así como de los posibles resultados de ésta en términos de éxito clínico y permeabilidad.
- En pacientes con enfermedad obstructiva aterosclerótica de la arteria aorta distal o arteria ilíaca que tengan lesiones tipo TASC A-C, la primer opción terapéutica es la terapia endovascular (angioplastia). En las lesiones tipo D se recomienda by-pass aorta-femoral.
- En pacientes con enfermedad arterial del territorio femoro-poplíteo se recomienda el uso de stent como primer línea de tratamiento sobre todo para lesiones de la arteria femoral superficial. Los objetivos principales de la implantación de stents son: a) mejorar el resultado primario insuficiente (estenosis residual, retroceso elástico, disección que limite el flujo), y b) mejorar la permeabilidad a largo plazo.
- En los pacientes con compromiso del territorio infrapoplíteo el tratamiento endovascular (angioplastia) es la primer indicación para salvar el miembro. En este tipo de lesiones no se recomienda el uso de stent con drogas por altas tasas de reestenosis.
- Se recomienda el uso de stent y otras técnicas complementarias, tales como láser, dispositivos de aterectomía y dispositivos térmicos en las arterias femoro-poplíteas y arterias tibiales cuando falla la dilatación con balón en lesiones cuya estenosis residual es mayores al 50 %. La efectividad de estas técnicas no está establecida.
- En pacientes con riesgo de isquemia de miembros inferiores y una expectativa de vida menor a 2 años o en pacientes en donde no es posible realizar un by-pass con venas autólogas, es recomendable angioplastia con balón como primer tratamiento para mejorar el flujo sanguíneo distal.

Síndrome de Claudicación Intermitente

- En pacientes con síndrome de claudicación intermitente se recomiendan los procedimientos endovasculares (angioplastia) cuando los síntomas no mejoran luego de la terapia farmacológica y ejercicios físicos.
- Las intervenciones endovasculares no están indicadas como terapia profiláctica en pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática.
- El bypass aortoilíaco o bifemoral suele recomendarse para la enfermedad aortoilíaca difusa.
- Los pacientes sometidos a revascularización endovascular por claudicación intermitente o isquemia crítica de las extremidades deberían inscribirse en un programa de vigilancia clínica.
- El organismo de evaluación de tecnologías del Reino Unido (NICE, del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) en su guía del año 2006 y 2012 ²⁰⁻²² realiza recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de enfermedad arterial de miembros inferiores y no incluyen el BLD dado que fue publicada con anterioridad al desarrollo de este dispositivo. Estas consisten en:
 - Tratamiento con angioplastia en pacientes con claudicación intermitente solo cuando se hayan tratado los factores de riesgo modificables y un programa de ejercicios físicos no haya mejorado los síntomas o las imágenes angiográficas confirmen la necesidad de esta terapia endovascular.
 - No indicar tratamiento con stent en pacientes con claudicación intermitente causado por enfermedad aorto-ilíaca (excepto que presenten oclusión completa de la luz arterial) o enfermedad femoro-poplíteo.
 - El tratamiento con by-pass con venas autólogas en pacientes con síndrome de claudicación intermitente debe indicarse cuando ha fallado la angioplastia o cuando las imágenes angiográficas demuestren que es la mejor estrategia.
 - Para pacientes con isquemia crítica de miembro inferior puede realizarse angioplastia o bypass teniendo en cuenta las comorbilidades y el patrón de enfermedad.
 - No tratar a los pacientes con stent en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores causada por compromiso de sector aorto-ilíaco o femoro-poplíteo.
 - Considerar el uso de stent en pacientes con enfermedad crítica de miembros inferiores causado por la oclusión completa del sector aorto-ilíaco.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

No se encontraron documentos de evaluaciones de tecnologías sanitarias sobre el uso terapias endovasculares para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica.

5.3 Políticas de cobertura

Se encontraron siete políticas de cobertura específicas para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica con tratamientos endovasculares (angioplastia transluminal percutánea con o sin stent) y una política de cobertura específica para la angioplastia transluminal percutánea con balones liberadores de drogas.

Los financiadores de salud encontrados coinciden que la terapia de primer línea para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica es la angioplastia transluminal percutánea con balón, sin especificar el uso de balones con o sin drogas.

Los financiadores de salud públicos de Argentina en su plan médico obligatorio de Argentina ²³, y el ministerio de salud de la provincia de Santa Fe cubre el uso de angioplastia con stent para la enfermedad vascular periférica. ²⁴

El Instituto de Obra Social Medico de la provincia de Buenos aires (IOMA) dan cobertura al uso de la angioplastia con stent así como BLD.²⁵

La provincia de La Pampa en su resolución nº 538/11, dan cobertura para la enfermedad vascular periférica con es la angioplastia transluminal percutánea con balón, debiendo los pacientes pagar un coseguro. ²⁶

Los financiadores de salud de Estados Unidos(Blue Cross Blue Shield of Arizona ²⁷ , Capital Blue²⁸, Medicare²⁹, WellCare Health³⁰)dan cobertura para el tratamiento para la enfermedad vascular con la angioplastia transluminal percutánea con o sin stent para el compromiso de arteria femoral y poplítea. Medicare cubre el uso de stent con drogas (paclitaxel).

Aetna ³¹ cubre el uso angioplastia con stent sin drogas en acuerdo con las indicaciones aprobadas por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en pacientes con enfermedad vascular de arteria femoral, poplítea tibial, femoro-poplítea e infrapoplitea que presenten obstrucciones mayores a 50% luego de realizar dilataciones con la angioplastia transluminal percutánea. Considera en fase experimental el uso de angioplastia con stent para el compromiso de la arteria tibial así como a la angioplastia con stent con drogas. No realiza recomendaciones de cobertura para la angioplastia transluminal percutánea con balones liberadores de drogas.

Para la para la angioplastia transluminal percutánea con balones liberadores de drogas el Comité Asesor de Políticas de Salud de Tecnología de Australia (del inglés *Health Policy Advisory Committee on Technology*) posee una política de cobertura donde no consideran a

los balones de angioplastia como dispositivos implantables que requieran ser financiados. Los BLD aún no han sido aprobados para el uso en esta enfermedad y se encuentran en fase experimental, motivo por el cual no se encuentran incluidos en esta política de cobertura.

5.4 Costos

Se encontraron tres estudios de costos sobre el tratamiento endovascular para la enfermedad vascular periférica. Dos realizados en Inglaterra⁷ y el otro en Estados Unidos³².

Simpson y col.⁷ realizaron un análisis de costo-efectividad de los tratamientos endovasculares para enfermedad arterial periférica de miembros inferiores vs la cirugía de by-pass quirúrgico. En la RS no se pudo comparar en forma directa a los tratamientos endovasculares con el by-pass quirúrgico por falta de evidencia. El estudio de costo-efectividad demostró que el BLD y la angioplastia con stent con paclitaxel fueron costo-efectivos en comparación con las otras terapias (angioplastia con stent metálico, stent autoexpandible, criocirugía, by-pass quirúrgico).

Jan B. Pietzsch y col.³² realizaron un estudio de costo efectividad sobre las estrategias endovasculares en el tratamiento de la enfermedad arterial infrainguinal. Evaluaron el uso de la angioplastia con stent metálico, stent liberador de drogas y BLD comparándolo con angioplastia percutánea en base a datos obtenidos de Alemania y Estados Unidos. Concluyen que tanto la angioplastia con stent liberador de drogas como la ATP con BLD son costo-efectivos cuando se los compara con stent metálicos y angioplastia percutánea.

Kearns y col.³³ realizaron un estudio de costo efectividad en Inglaterra en pacientes con claudicación intermitente o isquemia crítica con compromiso de cualquier sector de la arteria femoro-poplítea. Encontraron que la ATP con BLD fue costo-efectiva con respecto a la ATP con stent metálico.

6. CONCLUSIONES

No se encontró evidencia que permita establecer si los tratamientos endovasculares (angioplastia con diferentes tipos de stent y angioplastia con BLD) son más efectivos que la cirugía de by-pass. Con respecto a la comparación de estos tratamientos contra la angioplastia percutánea con balón convencional la calidad de la evidencia encontrada fue alta. En el tratamiento de la enfermedad vascular femoro-poplítea la angioplastia con stent con o sin drogas y los balones liberadores de drogas podrían reducir las tasas de re-estenosis cuando se comparan con angioplastia percutánea convencional con balón. Adicionalmente la angioplastia con BLD disminuiría la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado. No se demostraron beneficios en la mortalidad con ninguno de los tratamientos evaluados.

Las GCP recomiendan que la elección de la técnica de revascularización indicada dependerá de la comorbilidad del paciente y del balance riesgo/beneficio del by-pass vs terapias endovasculares así como del tipo de lesión vascular. Sugieren el uso de angioplastias con stent en lesiones de la arteria femoral superficial cuando falla la dilatación con balón, sin especificar el tipo de stent a utilizar. No se encontraron recomendaciones sobre los balones liberadores de drogas.

Apéndice 1: Clasificación de la Conferencia Transatlántica (TASC) para lesiones arteriales periféricas.

TASC A: Estenosis < 10 cm de longitud. Oclusión < 5 cm de longitud.

TASC B: Múltiples estenosis u oclusiones < 5 cm de longitud cada una. Estenosis única < 15 cm de longitud que no incluya la región infrapatelar de la arteria poplítea (2da y 3ra. porción). Calcificación extrema con lesiones < 5 cm de longitud. Estenosis poplítea única.

TASC C: Múltiples estenosis u oclusiones >15 cm de longitud. Estenosis recurrentes a pesar de 2 procedimientos endovasculares previos.

TASC D: Oclusiones totales de la arteria femoral común o femoral superficial > 20 cm de longitud, con compromiso de la arteria poplítea. Oclusión total de la arteria poplítea, como así también de los vasos tibiales y tronco.

BIBLIOGRAFÍA

1. A Report of the American College of Cardiology Foundation AHATFoPG. Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline),. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;Vol. 58, No. 19, 2011.
2. Dr Carlos Vaquero ESN. Tratamiento Endovascular de las arterias distales del miembro inferior *Revista Argentina de Cirugía Cardiovascular* 2011; IX(2):88-98.
3. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Lower limb peripheral arterial disease Diagnosis and management. August 2012. Accessed 27/7/2013.
4. Dres. Juan Esteban Paolini AP. Acercamiento epidemiológico de la enfermedad arterial periférica en la República Argentina. Resultado de encuesta nacional multicéntrica. *Revista Argentina de cirugía cardiovascular*. 2011; X (1):21-30.
5. Francisco J. Serrano Hernando y Antonio Martín Conejero. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos,clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. . 2007;60(9):9:969-982.
6. San Norberto EM RA, Merino B, Gastambide V, Taylor J, Estévez I, Vaquero C,. Angioplastia con balones liberadores de fármacos en arterias distales de extremidades inferiores. Revisión y puesta al día. *Revista española de investigaciones quirúrgicas*. 2011; XIV (4):245-249.
7. Emma L Simpson BK, Matthew D Stevenson,Anna J Cantrell, Chris Littlewood and Jonathan A Michaels,. Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review,cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis. *Health Technol Assess* . Feb 2014;18(10).
8. Ludovic Canaud BAO. Infrainguinal angioplasty with drug-eluting stents and balloons. *Vasc Surg* 2014;59:1721-1736.
9. Katsanos K. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg* 2014;59:1123-1133.
10. Scheinert D. The Levant I (Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis) Trial forFemoropopliteal Revascularization. *Cardiovascular Interventions*. 2014;7(1).
11. Canadian Cardiovascular Society. Consensus Conference. Peripheral arterial Disease. 2005. http://www.ccs.ca/home/index_e.aspx. Accessed 14 aug 2013.
12. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* 2011; 32, :2851–2906.
13. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Arteriales Periféricas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(2):172.e171-e157.
14. NICE Clinical Guideline 147. Lower limb peripheral arterial disease Diagnosis and management 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/>. Accessed 12 aug 2013.
15. Norgren D, . Nehler, Harris, Fowkes on behalf of the TASC II Working Group,. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45(Suppl S):S5-67).
16. A national clinical guideline. Diagnosis and management of peripheral arterial disease Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2006,oct. www.sign.ac.uk. Accessed 10 aug 2013.
17. KCE REPORT 221 Good clinical practice. Revascularization for lower limb peripheral arterial disease. 2010. <http://kce.fgov.be/content/about-copyrights-for-kce-reports>. Accessed 7/10/2014.
18. Sociedad Argentina de cardiología S.A.C. Consenso Enfermedad Vasculat Periférica 2013, S.A.C. 2013. <http://www.sac.org.ar/>. Accessed 7/10/2014.
19. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Arteriales Periféricas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(2):172.e171-e157.
20. NICE clinical guideline 147. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. 2012. guidance.nice.org.uk/cg147. Accessed 7/10/2014.
21. NICE interventional procedure guidance 433. Percutaneous laseratherectomy as an adjunct to balloon angioplasty (with or without stenting) for peripheral arterial disease. November 2012. Accessed 7/10/2014.
22. NICE interventional procedure guidance 433. Percutaneous laser atherectomy as an adjunct to balloon angioplasty (with or without stenting) for peripheral arterial disease. 2012. guidance.nice.org.uk/ipg433. Accessed 7/10/2014.

23. Programa Médico Obligatorio (PMO). 2014.
<http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>.
24. Ministerio de Salud de la provincia de Santa Fe. Protocolos de autorización y auditoría procedimientos cardiovasculares. 2012.
<http://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/>.
25. Instituto de Obra Social Medico de la provincia de Buenos aires (IOMA) 2014.
www.aclife.com.ar.
26. Gerencia General del Servicio Médico Previsional Instituto de Seguridad Social Servicio Médico Previsional La Pampa,. 2011.
<http://www.lapampa.gov.ar/images/stories/Archivos/Bof/2011/PDF/Sep2952.pdf>. Accessed 19/Oct/2014.
27. Blue Cross Blue Shield of Arizona. Angioplasty and endovascular stent placement. 2013.
<https://secure.azblue.com/pdf/medpol/o270.pdf>. Accessed 19 oct 2014.
28. Capital Blue. Intravascular therapeutic procedures. 2014.
<https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/81457428-20ea-47bc-965f-59517ca6900a/Intravascular+Therapeutic+Procedures+2.032,+2013+New+codes+added+11-26-13.pdf?MOD=AJPERES>. Accessed 19 oct 2014.
29. Medicare. Transluminal balloon angioplasty.
<http://www9.health.gov.au/mbs/fullDisplay.cfm?type=item&q=35300&qt=item&criteria=balloon%20AND%20peripheral>. Accessed 7/10/2014.
30. WellCare Health. Percutaneous Transluminal Angioplasty. 2013.
https://www.wellcare.com/WCAAssets/corporate/assets/ccg/ccg_percutaneous_transluminal_angioplasty_10_2013.pdf. Accessed 19/oct/2014.
31. Aetna. Clinical Policy Bulletin: Drug-Eluting Stents.
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0621.html. Accessed 7/10/2014.
32. Pietzsch JB. Economic Analysis of Endovascular Interventions for Femoropopliteal Arterial Disease: A Systematic Review and Budget Impact Model for the United States and Germany. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014;0(0):0.
33. Kearns. Cost-effectiveness analysis of enhancements to angioplasty for infrainguinal arterial disease. *British Journal of Surgery* 2013; 100: 1180–1188. 2013;100:1180-1188.