



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA EMBOLIZACIÓN ENDOVASCULAR DE MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES Y FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS DURALES (INTRACRANEALES Y ESPINALES) CON LÍQUIDO HIDROFÓBICO PRECIPITANTE INYECTABLE

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2022



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI - EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Carlos Jesus Toro Huamanchumo - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
5. Yuani Roman Morillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dr. Rodolfo Valentino Rodriguez Varela - médico neurocirujano. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.
- Dr. Walter Severo Durand Castro - médico neurocirujano. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los consultores en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los dispositivos médicos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Evaluación de la eficacia y seguridad de la embolización endovascular de malformaciones arteriovenosas cerebrales y fístulas arteriovenosas duras (intracraneales y espinales) con líquido hidrofóbico precipitante inyectable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 021-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente documento de evaluación de tecnología sanitaria (ETS), el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad del procedimiento de embolización endovascular de malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAC) y fistulas arterio-venosas durales (FAVD), con el uso del agente líquido hidrofóbico precipitante inyectable, en comparación con sustancia líquida embolizante convencional disponible en EsSalud (Código SAP: 20103358). Mediante la Carta N° 307-SERV.NRX.DPTO.NC-HNGAI-ESSALUD-2017, los médicos especialistas del Servicio de Neurorradiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), a través de la gerencia de la Red Prestacional Almenara, solicitan al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la evaluación de la tecnología "sistema pre cargado de líquido inyectable precipitante", para evaluar su posible inclusión al listado de material médico disponible en EsSalud para su utilización en procedimientos de embolización de MAC y FAVD.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en neurocirugía, Dr. Walter Durand Castro, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes con malformaciones arterio-venosas cerebrales y fistulas arterio-venosas durales (intracraneales y espinales)
Intervención	Sistema precargado de líquido inyectable precipitante
Comparador	Sistema para sustancia embolizante convencional
Desenlace	Eficacia: oclusión total (100%), mortalidad, déficit neurológico, hemorragia, convulsiones Seguridad: ruptura de malformación, hemorragia, muerte, otros eventos adversos

II. ASPECTOS GENERALES

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAC) son malformaciones caracterizadas por una conexión directa de una arteria a una vena, sin una red capilar en el medio. La prevalencia de MAC detectadas, asintomáticas o sintomáticas, en la población es de 10 a 18 por 100,000 adultos (Al-Shahi et al. 2002). La incidencia es de ≈ 1.3 por 100,000 persona-años (Gabriel et al. 2010; Stapf et al. 2003). En los estudios poblacionales, las MAC sintomáticas se manifiestan como accidentes cerebro vasculares (ACV) hemorrágico (58 %), convulsiones (34 %), u otros síntomas como el déficit neurológico progresivo (8 %) (da Costa et al. 2009; Stapf et al. 2006). Este último fenómeno se atribuye a la isquemia local derivado del "robo arterial" (esto es, la sangre llega a la zona, pero por no tener capilares apropiados, esa zona no se irriga adecuadamente) u obstrucción del flujo venoso (hipertensión venosa) (Mast et al. 1995). Esta fisiopatología genera también convulsiones (Fierstra et al. 2010).

Las FAVD, que pueden ser intracraneales (FAVDc) o espinales (FAVDe), se caracterizan por una anastomosis patológica entre las arterias meníngeas y los senos venosos duros o venas corticales. Las FAVDc son lesiones raras, que representan entre el 5 % al 15 % de todas las malformaciones vasculares intracraneales (Newton and Cronqvist 1969). Por su parte, la FAVDe es una comunicación anormal adquirida entre una rama dural de la arteria espinal y la vena radicular que drena el sistema venoso perimedular.

La embolización endovascular es una opción terapéutica para estas malformaciones vasculares mencionadas, usada como tratamiento adyuvante (preoperatorio), complementario o de manera exclusiva. En el caso de las MAC, la embolización preoperatoria constituye la aplicación más frecuente, también se usa como complemento de la radiocirugía, y ocasionalmente puede ser curativa por sí sola. En el caso de las FAVDc, el tratamiento endovascular con embolización es considerado como una opción de primera línea con anatomía favorable.

Los especialistas del HNGAI han solicitado la evaluación del sistema precargado de líquido inyectable precipitante PHIL®, señalando que éste reduciría el riesgo de complicaciones y los tiempos intraoperatorios (debido a su presentación precargada), y permitiría un mejor tratamiento y control en el tratamiento endovascular de las MAC y FAVD. Asimismo, debido a su composición en base de yodo y copolímero unido covalentemente al agente radiopaco, permite visualizar mediante fluoroscopia un mejor molde homogéneo del compuesto. Por ello, los especialistas del HNGAI solicitan al IETSI la evaluación de la eficacia y seguridad del uso del "sistema precargado de líquido inyectable precipitante" (PHIL®), con la finalidad de evaluar si existe evidencia que justifique su inclusión dentro los listados de tecnologías sanitarias incluidas en el listado de material médico de EsSalud.

En el Perú, PHIL® Liquid Embolic System, cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación común de tapón de embolización neurovascular, descrito en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de PHIL™ Liquid Embolic System

Marca y modelo	Registro Sanitario	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
PHIL™ LIQUID EMBOLIC SYSTEM, MARCA: PHIL™	DM18891E	PHS PERUVIAN HOSPITAL SUPPLY EMPRESA INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDAD LIMITADA	MICROVENTI ON EUROPE, S.A.R.L.	Francia	Del 08-07-2020 al 08-07-2025

En la actualidad, en EsSalud se encuentran disponibles dos sistemas como sustancias embolizantes convencionales. Sin embargo, debido a que solo una de ellas está incluida en las recomendaciones de las guías internacionales, esta ha sido considerada como el comparador de la intervención propuesta para la evaluación. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad del "sistema precargado de líquido inyectable precipitante" PHIL® con el líquido precipitante inyectable Onyx® para el tratamiento de pacientes adultos con MAC y FAVD intracraneales y espinales.

III. METODOLOGÍA

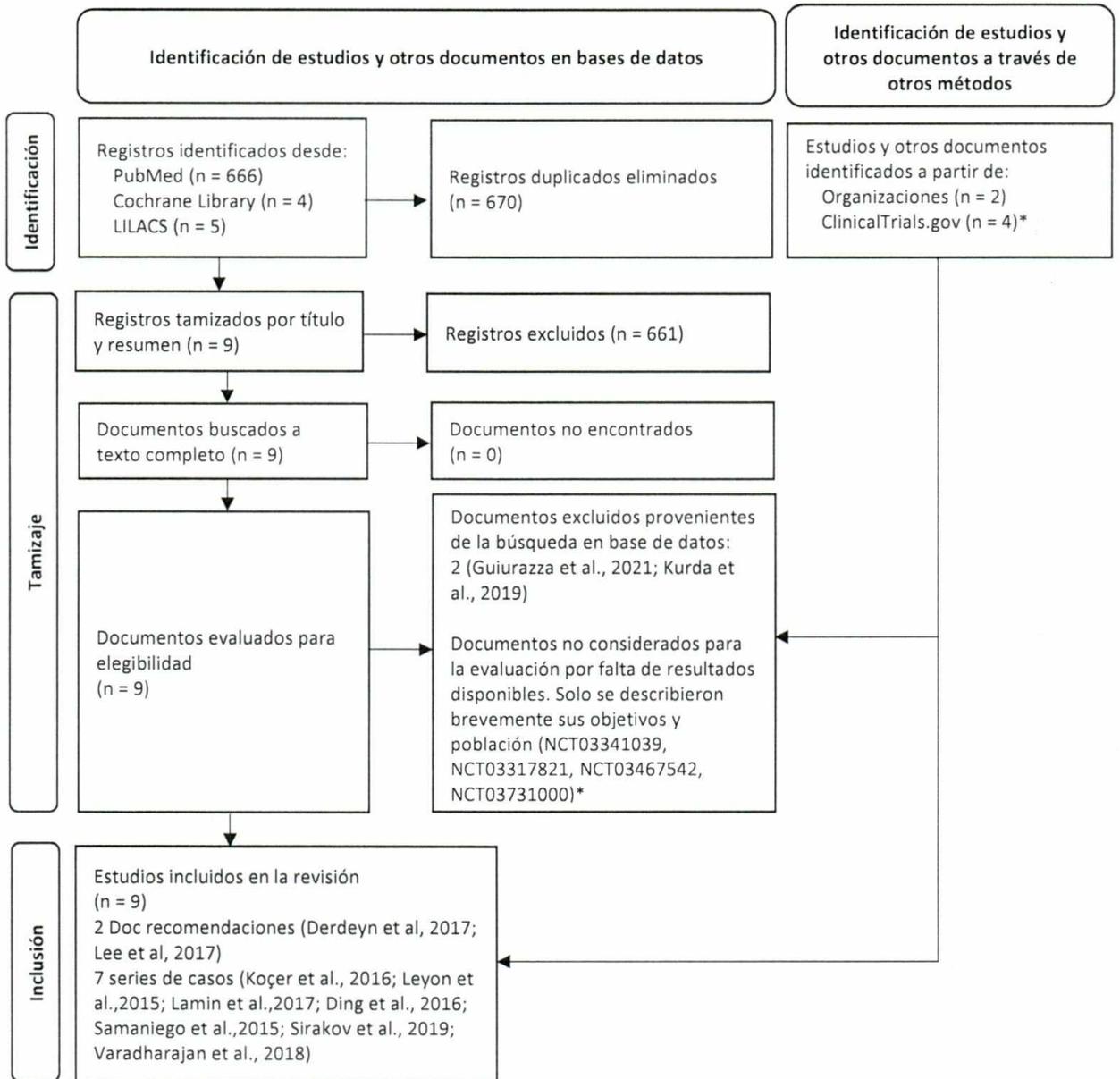
Se realizó una búsqueda sistemática de información con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible a la fecha (octubre 2021) sobre la eficacia y seguridad de la embolización de MAC y FAVD con PHIL®, en comparación con Onyx®. Se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada en las bases de datos de PubMed, *Cochrane Library* y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual en la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos en la ETS. Además, se realizó una búsqueda de literatura gris en el motor de búsqueda Google, a fin de poder identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda o que no hayan sido publicadas en las bases de datos consideradas. Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan ETS y GPC, incluyendo, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo de la embolización de MAC, como la American Heart Association, la American Stroke

Association, y la European Stroke Organization. Por último, se realizó una búsqueda de estudios clínicos en ejecución o aún no terminados en *ClinicalTrials.gov*. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en el Material suplementario y en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujo de selección de bibliografía encontrada



Flujo adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

La declaración científica de la AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) acerca del manejo de las MAC (Derdeyn et al. 2017), fue preparado por miembros de la AHA y demás expertos invitados, quienes después de la revisión de la literatura hicieron recomendaciones. En esta declaración se señala que existen tres herramientas terapéuticas complementarias para el cierre definitivo del nido de la MAC. El primero es la resección microquirúrgica (MC), el cual debe realizarse primariamente o después de la embolización para reducir el riesgo de sangrado durante la cirugía y facilitar la remoción completa y sin complicaciones. El segundo, es la radiocirugía estereotáctica (RC), la cual también debe realizarse primariamente o después de la embolización para reducir el volumen del nido y potencialmente mejorar las tasas de obliteración de los nidos. El tercer método es la embolización endovascular *per se*. Aunque ésta es frecuentemente usada como un predecesor de la MC o la RC, hay casos en los que puede ser la terapia definitiva. La información a la que se hace referencia proviene de series de casos, mono o multicéntricos, en su mayoría conteniendo un número pequeño a moderado de pacientes; además, en este documento de recomendaciones no hay una gradación de las estrategias de manejo según calidad de evidencia. Respecto a la embolización endovascular, los estudios referidos correspondían al uso de los siguientes agentes inyectables: Onyx® y n-butil cianoacrilato (n-BCA). No se incluyó en este documento ningún estudio sobre el agente PHIL®.

La guía preparada por la Sociedad de Cirugía Neuro Intervencional de los Estados Unidos (Lee et al. 2017), tuvo como objetivo brindar recomendaciones en el manejo de las FAVDc con base en la evidencia o, en caso necesario, la opinión de expertos. Las recomendaciones siguieron la clasificación de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Las FAVDc con características de alto riesgo (eg. reflujo venoso cortical [CVR, por sus siglas en inglés]) deben ser tratadas rápidamente para reducir el riesgo potencial de hemorragia intracraneana (HIC), encefalopatía venosa hipertensiva u otros eventos neurológicos. El tratamiento endovascular es considerado como la opción de primera línea con anatomía favorable. La cirugía abierta sola o combinada con el tratamiento endovascular deben ser consideradas para las fístulas de alto riesgo no curables con el tratamiento endovascular solo. La RC debe ser reservada como una opción adyuvante o complementaria para las FAVDc agresivas y sintomáticas. Esta recomendación fue graduada como de clase I y nivel de evidencia C. Esto significa que existía consenso general que el tratamiento era efectivo, útil y la evidencia provenía de la opinión de expertos o reporte de casos. Al igual que el documento precedente, todos los estudios referenciados eran series de casos que describían la experiencia de los centros. Además, este documento menciona que, en el caso de uso de la embolización endovascular, ésta se hace con agentes líquidos embolizantes, como n-BCA y el copolímero etileno vinil alcohol (EVOH) como Onyx®. Tampoco se incluyeron estudios con el uso de PHIL® en las FAVDc en este documento.



No se encontraron ensayos clínicos que hayan evaluado la pregunta PICO. Tampoco se encontraron ensayos clínicos, ni estudios de cohortes, que evaluaran la eficacia y seguridad del PHIL® para la población en cuestión en comparación con alguna otra alternativa existente. Se encontró únicamente siete estudios de tipo series de casos: tres en pacientes con MAC (Koçer et al. 2016; Samaniego et al. 2016; Sirakov et al. 2019), tres con FAVD (Ding, McGuinness, and Brew 2016; Lamin et al. 2017; Leyon et al. 2016) y uno que incluyó ambas condiciones (Varadharajan et al. 2018). El número de pacientes en las series de casos variaron entre 1 y 27 (mediana, 9). La mayoría de los estudios utilizaron PHIL® 25 %. Estas series comprendieron un total de 40 casos de MAC y 39 de FAVD.

De los 40 casos de MAC, la mayoría eran grado II y III S-M (Spetzler-Martin), no estaban rotos y no tenían tratamiento previo. La tercera parte no tenía evaluación neurológica al ingreso (esto es, usando una escala como la *Modified Rankin Scale-mRS*). La mitad de los pacientes tuvieron que ser sometidos a otros procedimientos para conseguir la oclusión angiográfica, incluyendo la cirugía, radiocirugía y Onyx®. La tasa de oclusión completa inmediatamente después de la embolización con PHIL® por sí sola varió entre 0 % y 60 %. Se reportaron dos fallecidos en una serie de cinco pacientes (Samaniego et al. 2016). Ninguno reportó el tiempo que duró el procedimiento. No hubo reporte de evolución clínica o complicaciones de seguimiento en la mayoría de los estudios, algunos reportaron hasta los tres meses, pero de una fracción de pacientes (Samaniego et al. 2016; Sirakov et al. 2019). Una sola serie de 5 casos presentó la evolución a los 8-12 meses, pero solo de una fracción de ellos (Varadharajan et al. 2018).

De los 39 casos de FAVD de las series de Leyon 2015, Lamin 2017 y Ding 2016, y Varadharajan 2018, el 26 % eran Cognard tipo III y el 21 % desconocido, la mayoría eran sintomáticos y cerca del 20 % había sido tratado previamente. Un 15 % de los casos en total requirió de un procedimiento conjunto (Coil, Onyx® y n-BCA). El tiempo del procedimiento varió entre 16 y 90 minutos. La tasa de oclusión completa varió entre 77 % y 100 % de las series. No se reportó el tiempo de la hospitalización. Al igual que en las MAC, el seguimiento no se realizó (Leyon et al. 2016) o fue incompleto (no se evaluaron a todos los pacientes) (Lamin et al. 2017; Varadharajan et al. 2018).

En la página *ClinicalTrials.gov* no se identificó ningún estudio que tenga como objetivo comparar PHIL® con algún otro agente líquido embolizante como Onyx®, o con otra técnica de embolización endovascular en el tratamiento de las MAC y FAVD. En su lugar, se identificaron cuatro estudios de un solo brazo: tres en pacientes con FAVD y uno en pacientes con MAC; este último fue cancelado por reclutamiento lento (NCT03341039). Con relación a las series de FAVD, los tres estudios están auspiciados por Microvention-Terumo, Inc. Uno es multicéntrico europeo, que planea reclutar a 70 pacientes adultos con FAVD intracraneales (NCT03317821). La intervención incluye el uso de PHIL® solo o con otros productos de embolización excepto agentes líquidos embólicos no adhesivos (i.e. Squid, Onyx®). Los desenlaces primarios por evaluar incluyen el número de eventos adversos y

la evaluación del estado neurológico, a los tres y seis meses después de la última embolización, la mejora de la calidad de vida (medido con *Quality of Life Questionnaire* [EQ 5D]) de los pacientes y los cambios en los síntomas a los tres y seis meses después de la última embolización. Este estudio ya completó su reclutamiento y no está incluido como estudio de evaluación de dispositivos por la FDA de los Estados Unidos. Los otros dos estudios aún están en fase de reclutamiento, se realizarán en un centro de Nueva York y serán incluidos como estudio de evaluación de dispositivos por la FDA de los estados Unidos. Uno será realizado en adultos (n=45) (NCT03467542) y otro en niños (n=15) (NCT03731000). Los desenlaces por medir incluirán la muerte, el ACV ipsilateral, eventos adversos relacionados con el dispositivo; los tiempos de seguimiento variarán entre 6 y 12 meses.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La declaración científica de la AHA/ASA y la guía desarrollada por la Sociedad de Cirugía Neuro Intervencional de los Estados Unidos, dirigidas a dar recomendaciones o sugerencias del manejo de MAC y FAVD, respectivamente, se basan en opinión de expertos y la evidencia que referencian proviene de series de casos, recogidos por varios centros en el curso de varios años. A diferencia de Onyx® que fue incluido como agente líquido embolizante, PHIL® no fue mencionado en ninguno de estos documentos. No existe una gradación o fuerza de las recomendaciones del uso de las estrategias como la microcirugía, la radioterapia y los procedimientos endovasculares (que incluye a los líquidos embolizantes).

La embolización endovascular es frecuentemente usada como un predecesor de la microcirugía o la radiocirugía, y se menciona que hay casos en los que puede ser la terapia definitiva. Esta posición está acorde con la aprobación que dio la FDA al uso del líquido embolizante Onyx® (disponible en EsSalud). En esta aprobación de la FDA se especifica que el uso de Onyx® es para la embolización prequirúrgica de las MAC. Antes de la aprobación de Onyx®, el agente embolizante en uso era el n-BCA. La aprobación entonces, se basó en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de no inferioridad de Onyx® frente a n-BCA, en 117 pacientes con MAC M-S grado I-IV, candidatos a cirugía y que requerían embolización previa a la cirugía (Loh and Duckwiler 2010). El desenlace primario de eficacia fue la reducción angiográfica del tamaño (volumen) de la MAC $\geq 50\%$. El uso de Onyx® condujo a una reducción del volumen de la MAC $\geq 50\%$ en el 96% de los casos versus el 85% para n-BCA (p=no estadísticamente significativo). Los desenlaces secundarios de tiempo de resección y pérdida de sangre fueron similares. La tasa de eventos adversos también fue similar entre ambos grupos. Con estos resultados se observó que Onyx® no era inferior a n-BCA, en seguridad y eficacia como un agente embólico pre cirugía en reducir el volumen de la MAC en al menos el 50%. Así, Onyx® tiene aprobación por la FDA para la embolización pre cirugía de las MAC. Por otro lado, es importante

mencionar que el líquido embolizante PHIL® cuenta con autorización para comercialización en la Unión Europea desde el año 2014; sin embargo, aún no tiene aprobación de la FDA.

La serie retrospectiva con mayor número de pacientes con MAC (n=27) tratados con PHIL® proviene de un centro en Rusia (Sirakov et al. 2019). La mayoría tenían S-M grado II y III (18/27, 67 %), sin tratamiento endovascular previo. En esta serie, la mitad requirió tratamientos adicionales después de la inyección de PHIL®. No hubo ninguna fatalidad y 14/27 pacientes (52 %) con MAC pequeñas y con S-M grados I y II, consiguieron obliteración total (100 %) en una sesión. Los autores reportaron que se hizo una imagen de seguimiento entre 3-6 meses solo a estos 14 pacientes y no a los 13 restantes, quienes no obtuvieron oclusión angiográfica y requirieron otros procedimientos. Se desconoce cuál fue el desenlace clínico al corto plazo de estos 13 de pacientes inicialmente sometidos a embolización con PHIL® pero que no obtuvieron oclusión angiográfica. Se reportó una hemorragia intracerebral (1/27, 3.7 %) post procedimiento en un paciente con S-M grado III, el cual requirió cirugía para evacuar el hematoma. Este paciente quedó con déficit neurológico permanente. Así, en esta serie, con el mayor número de pacientes con MAC que fueron tratados con PHIL®, hubo una complicación de hemorragia y solo la mitad (52 %) logró oclusión angiográfica. La otra mitad requirió de otros procedimientos, incluyendo RC y MC. La información del seguimiento de la oclusión angiográfica fue incompleta, reportándose que hubo al menos un seguimiento entre 3 a 6 meses de solo el 52 % de los pacientes. Además, el seguimiento con angiografía (media: 4 meses, rango: 3-6 meses) (Sirakov et al. 2019). En otra serie donde cinco pacientes recibieron PHIL®, solo dos (40 %) lograron oclusión angiográfica completa y los tres restantes fueron referidos a RC. Un paciente con una MAC (S-M Grado V) presentó hemorragia intraventricular seis semanas después del uso de PHIL®, presentando déficit neurológico al seguimiento entre 8-12 meses (Varadharajan et al. 2018).

La serie con el mayor número de casos de FAVD tratados con PHIL® (Lamin et al. 2017) (n=26) tiene información incompleta y es difícil su interpretación. Lo primero que llama la atención es el alto porcentaje de pacientes asintomáticos que fueron sometidos a embolización. En esta serie de casos no se describió si estos padecían de reflujo venoso central, una característica angiográfica importante señalada por algunos investigadores que determina necesidad de tratamiento. Asimismo, el 19 % de los pacientes tenían Cognard riesgo I y IIa, los cuales también son señalados como controversiales para manejo por ser considerados de bajo riesgo (sin drenaje venoso cortical [CVD, por sus siglas en inglés]). En esta serie, el 15 % requirió de otro procedimiento endovascular. También se observaron complicaciones y eventos adversos. Hubo reflujo importante del material (>2 cm) en 11/30 procedimientos (36 %), y un paciente sufrió un evento embólico con déficit neurológico consecutivo. La oclusión completa medida con angiografía fue del 77 % (20/26) y de los 6 pacientes con oclusión parcial (23 %), tres recibieron una embolización adicional con PHIL®, pero solo uno logró la oclusión angiográfica completa, quedando dos pacientes con oclusión parcial, y se desconoce qué paso con los tres restantes. Otra importante limitación



de este reporte es que menos de la mitad de los pacientes (42 %) tienen información de su seguimiento a los tres meses del procedimiento, con lo que existe un alto riesgo de selección (o de reporte selectivo). Se desconoce cuántos de ellos experimentaron un deterioro neurológico o si se mantuvo la oclusión angiográfica.

En otra serie de cuatro pacientes con FAVD, dos de ellos requirieron otras técnicas endovasculares (coils y n-BCA), aparte de PHIL® (Varadharajan et al. 2018). En un paciente ocurrió reflujo significativo (>2cm) a lo largo de la arteria menígea y el catéter quedó atrapado, el cual fue dejado *in situ* tras intentos repetidos fallidos de retirarlo. En otra serie de ocho casos entre FAVD intracraneales y espinales (Leyon et al. 2016), siete pacientes obtuvieron oclusión angiográfica completa de la FAVDc y por ello fue catalogado como cura angiográfica en el momento de la embolización, y la embolización falló en un paciente con FAVD espinal (12.5 %). No hubo información al seguimiento.

Toda la información disponible acerca de los riesgos y beneficios del uso del agente embolizante PHIL® en el tratamiento de las MAC y FAVD, está compuesta de estudios tipo serie de casos, los que por naturaleza carecen de un grupo control. Estos estudios son retrospectivos y los participantes han sido obtenidos en un tiempo aproximado de 4-5 años, durante el cual es razonable esperar que algunos aspectos técnicos de las intervenciones se hayan modificado y mejorado. Inclusive, los pacientes de estas series son usualmente seleccionados para una intervención en particular, o rechazadas para otras intervenciones, en base a la anatomía vascular de la MAC, grados de Spetzler-Martin para MAV y de Cognard para las FAVD, ruptura de las malformaciones vasculares y tratamientos previos. Por lo tanto, la heterogeneidad de los casos entre las series hace muy difícil poder extraer patrones de respuesta con el uso de PHIL®, siendo además que al no haber grupo comparador que haya sido asignado aleatoriamente, cualquier información que se pueda extraer de cada una de estas series no es posible interpretarla ni permite sacar conclusiones causales. Incluso la descripción de los efectos de una sola modalidad en estas series ha sido complicada por la inclusión de personas que habían recibido previamente una o más de esta u otras intervenciones. La evaluación del desenlace de interés (oclusión completa angiográfica) no se ha realizado de manera independiente y la mayoría de los estudios no evaluaron consistentemente el estado neurológico del paciente usando una medida estándar, para medir la morbilidad, discapacidad y aparición de complicaciones en el seguimiento.

Sin un grupo control, es difícil evaluar el beneficio que ofrece esta nueva tecnología, respecto al tratamiento disponible en la institución. Todos los beneficios del PHIL® deben referirse a desenlaces clínicamente relevantes y contrastados con el agente similar y actualmente disponible en EsSalud Onyx®. Los resultados de series de casos no contribuyen en determinar si existe equivalencia o superioridad en los beneficios entre estos agentes líquidos embolizantes: Onyx® y PHIL®. Un ensayo aleatorizado controlado es el método ideal de evaluación de las intervenciones.

Además, actualmente existe incertidumbre sobre si es adecuado operar a todos los pacientes, pues existe información que argumenta que los que tienen MAC no rotas solo deben recibir manejo médico. En dicho sentido apuntan los resultados a mayor tiempo de seguimiento de un ECA, donde se encontró que el tratamiento con una intervención (esto es, cirugía, embolización o radioterapia) aumentó el riesgo de déficit neurológico o muerte, respecto al tratamiento sin intervención en los pacientes con una MAC no rota. Específicamente, el ECA ARUBA (Loh and Duckwiler 2010) fue un ensayo financiado por los National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos y realizado en 39 centros de 9 países que incluyó a 226 adultos con MAC que nunca había sangrado. Estos pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir tratamiento médico únicamente (medicación para los síntomas neurológicos si lo requiere) o a recibir medicación más una intervención (cirugía, embolización o radioterapia, solas o cualquier combinación o secuencia o número). Durante una media de seguimiento de 50.4 meses, la incidencia de muerte o ACV sintomático fue menor en el grupo de pacientes que recibió únicamente el tratamiento médico (15 de 110, 3.39 por 100 paciente-años) comparado con el grupo que además recibió una terapia intervencionista (41 de 116, 12.32 por 100 paciente-años; hazard ratio (HR): 0.31, IC 95 %: 0.17 a 0.56). Dos pacientes del grupo de manejo médico sin intervención y cuatro del grupo con intervención (dos atribuidos a la intervención) murieron durante el seguimiento. Este estudio paró prematuramente el reclutamiento de pacientes después de que el análisis interino a los 33.3 meses, mostrara que el "tratamiento médico solo" fue superior al "manejo médico con una intervención", para la prevención de muertes o ACV (HR: 0.27, IC 95 %: 0.14 a 0.54). Después de una media de seguimiento de 50 meses, el "manejo médico solo" permanece siendo superior al "manejo medico con una intervención", para la prevención de muerte o ACV sintomático (medido con mRS ≥ 2) en pacientes con una MAC no rota. Aunque se han señalado algunas críticas a este ensayo (como una muestra pequeña de pacientes y la heterogeneidad de los tratamientos), sus hallazgos son evidencia importante de que la intervención a las MAC no rotas pueden causar más daño que no intervenir y debe ser refrendado o refutado con un ensayo de calidad adecuada. Con esta información procedente de un ECA queda esclarecer si en primer lugar se debe o no intervenir a las MAC no rotas, lo que debe ser valorado por los especialistas en su proceso de toma de decisiones frente a pacientes específicos.

Así, es necesario que en el futuro se realicen ECA, pues permitirán establecer cuál es el beneficio y riesgo de tratar este tipo de lesiones según clasificación, y cuál de las estrategias disponibles funciona mejor, según estén o no rotas, su tamaño, localización o complejidad. En vista de los resultados del ECA ARUBA, la heterogeneidad de las MAC y FAVD, se deben hacer esfuerzos para identificar a los subgrupos que pueden beneficiarse más con uno u otro método. Esta heterogeneidad, más la relativa baja incidencia y la infrecuencia de los desenlaces, hace prever que los futuros ECA deben ser grandes y multicéntricos. El seguimiento de estos ECA debe ser suficientemente largo para evaluar un número suficiente de desenlaces tempranos y tardíos que permita derivar estimados estadísticos para determinar la equivalencia o no de las intervenciones. Para que este esfuerzo sea

significativo se debe incluir como desenlaces clínicos eventos como muerte, la dependencia para las actividades diarias, las hemorragias intracraneales iniciales y recurrentes, las convulsiones iniciales y recurrentes, medidas de discapacidad/dependencia y la calidad de vida, y una evaluación de la obliteración/recurrencia de las MAC.

En la actualidad, como se ha evidenciado en el presente documento, no se ha encontrado información que sustente que PHIL® sea superior al agente líquido embolizante disponible en Essalud. Onyx®, como tratamiento adyuvante, o por sí solo, en las MAC o FAVD. El uso de las técnicas de embolización endovascular se ha ido implementando en base a la experiencia reportada en series de casos muy limitados, sin hacer claras precisiones de su uso (prequirúrgico, combinada o por sí sola). La aprobación de uso del agente Onyx® por la FDA se basó en su no inferioridad establecida en un ensayo clínico comparado, en términos de reducción del volumen de la MAC y efectos adversos, con el agente n-BCA. Las propiedades físicas o químicas de una tecnología sanitaria no bastan para poder determinar el beneficio de ésta. La única manera de poder determinar si dichas características generan beneficio es a través de ensayos clínicos adecuados, que incluyan desenlaces clínicos relevantes y contrastarlo con un grupo control. La necesidad de una referencia o grupo de comparación es un concepto importante para determinar la causalidad (Rothman 2008). A pesar de que existen estudios prospectivos en curso, que incluyen un protocolo, estos carecen de un grupo control. La falta del mismo impedirá determinar si los eventos observados se atribuyen al agente nuevo. Ante los resultados del estudio ARUBA, se hace imperativo el estudio por subgrupos de pacientes con MAC, según hayan sangrado o no. Se debe corroborar si es más perjudicial intervenir a los pacientes con MAC no rotas.

Ninguna de las potenciales ventajas que los especialistas señalaron del uso de PHIL® sobre Onyx® han sido demostradas en estudios clínicos. No se cuenta con evidencia hasta el momento que muestre que la tasa de complicaciones o los tiempos operatorios (debido a su presentación precargada) sean menores con PHIL® respecto a Onyx®, o que se haya observado algún beneficio derivado de potencialmente mejores imágenes (debido a su composición en base de yodo y copolímero unido covalentemente al agente radiopaco). La literatura respecto al manejo de las MAC y FAVD está dominada por series de casos, los cuales solo pueden ofrecer evidencia de baja calidad. Por ello, es necesario que se realice estudios de mayor calidad a fin de generar evidencia que muestren si PHIL® ofrece algún beneficio sobre Onyx® en el manejo de los MAC y FAVD.

En resumen: 1) PHIL® no ha sido adecuadamente estudiado, por lo que a la fecha existe alta incertidumbre acerca de si es de beneficio o no en las condiciones de interés; 2) no tiene autorización por FDA; 3) aunque algunos especialistas peruanos mencionan tener experiencia de uso de dicho producto, no existe un reporte del mismo que aporte con información adicional respecto a su eficacia y seguridad; 4) Onyx® es la tecnología disponible actualmente en EsSalud y tiene la mayor calidad de evidencia ya que ha sido



estudiado en un ensayo clínico de no inferioridad donde se estableció justamente su no inferioridad frente al agente estándar de entonces (n-BCA); 5) Onyx® tiene autorización por FDA como tratamiento adyuvante; 6) existe incertidumbre de si intervenir o no a las MAC no rotas. Por todo esto, no se tienen argumentos técnicos razonables como para autorizar PHIL® para la condición de interés, manteniéndose el uso de Onyx® para las condiciones clínicas mencionadas.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso del agente líquido embolizante PHIL® en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales y fístulas arteriovenosas duras (intracraneales y espinales).



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Al-Shahi, R., J. S. Y. Fang, S. C. Lewis, and C. P. Warlow. 2002. 'Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 73: 547-51.
- da Costa, L, L Thines, A R Dehdashti, M C Wallace, R A Willinsky, M Tymianski, M L Schwartz, and K G ter Brugge. 2009. 'Management and clinical outcome of posterior fossa arteriovenous malformations: report on a single-centre 15-year experience', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80: 376-79.
- Derdeyn, Colin P., Gregory J. Zipfel, Felipe C. Albuquerque, Daniel L. Cooke, Edward Feldmann, Jason P. Sheehan, and James C. Torner. 2017. 'Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 48: e200-e24.
- Ding, Dale, Ben McGuinness, and Stefan Brew. 2016. 'Embolization of a Complex Posterior Fossa Dural Arteriovenous Fistula with Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid', *Journal of neurosciences in rural practice*, 7: S135-S37.
- Fierstra, Jorn, John Conklin, Timo Krings, Marat Slessarev, Jay S. Han, Joseph A. Fisher, Karel terBrugge, M. Christopher Wallace, Michael Tymianski, and David J. Mikulis. 2010. 'Impaired peri-nidal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations', *Brain*, 134: 100-09.
- Gabriel, Rodney A., Helen Kim, Stephen Sidney, Charles E. McCulloch, Vineeta Singh, S. Claiborne Johnston, Nerissa U. Ko, Achal S. Achrol, Jonathan G. Zaroff, and William

- L. Young. 2010. 'Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population', *Stroke*, 41: 21-26.
- Gandhi, D., J. Chen, M. Pearl, J. Huang, J. J. Gemmete, and S. Kathuria. 2012. 'Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas: Classification, Imaging Findings, and Treatment', *American Journal of Neuroradiology*, 33: 1007.
- Koçer, Naci, Hakan Hanımoğlu, Şebnem Batur, Sedat Giray Kandemirli, Osman Kızılkılıç, Zihni Sanus, Büge Öz, Civan Işlak, and Mehmet Yaşar Kaynar. 2016. 'Preliminary experience with precipitating hydrophobic injectable liquid in brain arteriovenous malformations', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 22: 184-89.
- Lamin, S., H.S. Chew, S. Chavda, A. Thomas, M. Piano, L. Quilici, G. Pero, M. Holtmannspolter, M.E. Cronqvist, A. Casasco, L. Guimaraens, L. Paul, A. Gil Garcia, A. Aleu, and R. Chapot. 2017. 'Embolization of Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas Using PHIL Liquid Embolic Agent in 26 Patients: A Multicenter Study', *American Journal of Neuroradiology*, 38: 127-31.
- Lee, Seon-Kyu, Steven W Hetts, Van Halbach, Karel terBrugge, Sameer A Ansari, Barb Albani, Todd Abruzzo, Adam Arthur, Michael J Alexander, Felipe C Albuquerque, Blaise Baxter, Ketan R Bulsara, Michael Chen, Josser E Delgado Almandoz, Justin F Fraser, Don Frei, Chirag D Gandhi, Don Heck, Muhammad Shazam Hussain, Michael Kelly, Richard Klucznik, Thabele Leslie-Mazwi, Ryan A McTaggart, Philip M Meyers, Athos Patsalides, Charles Prestigiacomo, G Lee Pride, Robert Starke, Peter Sunenshine, Peter Rasmussen, Mahesh V Jayaraman, on behalf of the Standard, and Guidelines Committee for the Society of Neurointerventional Surgery. 2017. 'Standard and Guidelines: Intracranial Dural Arteriovenous Shunts', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 9: 516-23.
- Leyon, Joe J, Swarupsinh Chavda, Allan Thomas, and Saleh Lamin. 2016. 'Preliminary experience with the liquid embolic material agent PHIL (Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid) in treating cranial and spinal dural arteriovenous fistulas: technical note', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8: 596-602.
- Loh, Yince, and Gary R. Duckwiler. 2010. 'A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: Clinical article', *Journal of Neurosurgery JNS*, 113: 733-41.
- Mast, Henning, J. P. Mohr, Andrei Osipov, John Pile-Spellman, Randolph S. Marshall, Ronald M. Lazar, Bennett M. Stein, and William L. Young. 1995. 'Steal: Is an Unestablished Mechanism for the Clinical Presentation of Cerebral Arteriovenous Malformations', *Stroke*, 26: 1215-20.
- Newton, Thomas H., and Sten Cronqvist. 1969. 'Involvement of Dural Arteries in Intracranial Arteriovenous Malformations', *Radiology*, 93: 1071-78.



Samaniego, Edgar A, Vladimir Kalousek, German Abdo, and Santiago Ortega-Gutierrez. 2016. 'Preliminary experience with Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid (PHIL) in treating cerebral AVMs', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8: 1253-55.

Sirakov, Stanimir S., Alexander Sirakov, Krasimir Minkin, Hristo Hristov, Kristian Ninov, Marin Penkov, Vasil Karakostov, Kirill Orlov, Anton Gorbatykh, Dmitry Kisilitsin, and Radoslav Raychev. 2019. 'Initial experience with precipitating hydrophobic injectable liquid in cerebral arteriovenous malformations', *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 25: 58-65.

Stapf, C., H. Mast, R. R. Sciacca, J. H. Choi, A. V. Khaw, E. S. Connolly, J. Pile-Spellman, and J. P. Mohr. 2006. 'Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation', *Neurology*, 66: 1350-55.

Stapf, C., H. Mast, R.R. Sciacca, A. Berenstein, P.K. Nelson, Y.P. Gobin, J. Pile-Spellman, and J.P. Mohr. 2003. 'The New York Islands AVM Study', *Stroke*, 34: e29-e33.

Varadharajan, Shriram, Arvinda Hanumanthapura Ramalingaiah, Jitender Saini, Arun Kumar Gupta, B. Indira Devi, and Ullas V. Acharya. 2018. 'Precipitating hydrophobic injectable liquid embolization of intracranial vascular shunts: initial experience and technical note', *Journal of Neurosurgery JNS*, 129: 1217-22.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

Tabla 1. Escala de graduación Spetzler-Martin para las MAC

Característica	Puntaje
Tamaño	1
0 a 3 cm	2
3.1 a 6.0 cm	3
>6 cm	
Localización	
Área no elocuente del cerebro	0
Área elocuente del cerebro*	1
Drenaje venoso profundo	
ausente	0
Presente	1

Puntuación: suma de todas las categorías, los puntajes van de 1 a 5

*Asociado con compromiso neurológico significativo (área del lenguaje, corteza motora y otros)

Tabla 2. Clasificación Cognard de las FAVDc

Tipo	Drenaje venoso	Patrón del flujo en el seno	CVD
I	Seno dural	Anterógrado	No
Ila	Seno dural	Retrogrado	No
Ilb	Seno dural	Anterógrado	Si
Ila+b	Seno dural	Retrogrado	Si
III	Vena cortical		Si
IV	Vena cortical		Si + ectasia venosa
V	Vena cortical con drenaje perimedular espinal		Si

(Gandhi et al. 2012)

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 3. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2021	
Estrategia	#1 (Arteriovenous Fistula[Mesh] OR Intracranial Arteriovenous Malformations[Mesh] OR Arteriovenous Malformat*[tiab] OR Intracranial Arteriovenous[tiab] OR AVM[tiab] OR pAVM*[tiab] OR Cerebral Arteriovenous[tiab] OR Arteriovenous Fistula*[tiab]) AND (Embolization, Therapeutic[Mesh] OR Embolization[tiab] OR Embolisation[tiab] OR Embolotherap*[tiab] OR Embolic*[tiab]) AND (Injections[Mesh] OR Inject*[tiab])	666

Tabla 4. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2021	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Arteriovenous Fistula] explode all trees	132
	#2 MeSH descriptor: [Intracranial Arteriovenous Malformations] explode all trees	61
	#3 (Arteriovenous NEAR/3 Malformat*):ti,ab,kw	293
	#4 (Intracranial NEAR/3 Arteriovenous):ti,ab,kw	80
	#5 AVM*:ti,ab,kw	207
	#6 pAVM*:ti,ab,kw	12
	#7 (Cerebral NEAR/3 Arteriovenous):ti,ab,kw	82
	#8 (Arteriovenous NEAR/3 Fistula*):ti,ab,kw	1176
	#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1597
	#10 MeSH descriptor: [Embolization, Therapeutic] explode all trees	813
	#11 Embolization:ti,ab,kw	2469
	#12 Embolisation:ti,ab,kw	2470

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-DETS-IETSI-2022
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA EMBOLIZACIÓN ENDOVASCULAR DE MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES Y FÍSTULAS
 ARTERIOVENOSAS DURALES (INTRACRANEALES Y ESPINALES) CON LÍQUIDO HIDROFÓBICO PRECIPITANTE INYECTABLE

#13	Embolotherap*:ti,ab,kw	34
#14	Embolic*:ti,ab,kw	1426
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3986
#16	MeSH descriptor: [Injections] explode all trees	22994
#17	Inject*:ti,ab,kw	107727
#18	#16 OR #17	107772
#19	#9 AND #15 AND #18	4

Tabla 5. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2021	
Estrategia	#1 (MH Arteriovenous Fistula OR MH Intracranial Arteriovenous Malformations OR Arterioven\$ OR Arterioven\$ OR AVMS\$ OR pAVMS\$) AND (MH Embolization, Therapeutic OR Emboliza\$ OR Embolisation OR Embolotherap\$ OR Embolic\$) AND (MH Injections OR Inject\$ OR Inyec\$ OR Injeção OR Injetável) [Words]	5

