

Angiología

Estudio SIRONA: el análisis estadístico nos da la conclusión correcta, no la importancia de la revista en la que se publica

SIRONA study: statistical analysis yields the correct conclusion, not the prestige of the journal where it is published

10.20960/angiologia.00973

10/15/2026

Estudio SIRONA: el análisis estadístico nos da la conclusión correcta, no la importancia de la revista en la que se publica
SIRONA study: statistical analysis yields the correct conclusion, not the prestige of the journal where it is published

Enrique M. San Norberto

Editor jefe de la revista *Angiología*. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

En agosto de año se han publicado los resultados del estudio SIRONA respecto al seguimiento al año (1), a los dos años (2) y a los subgrupos de tratamiento (3). Se trata de un estudio multicéntrico en 25 centros de Alemania y Austria, aleatorizado, controlado, de no inferioridad, que compara la angioplastia femoropoplítea en pacientes claudicantes con balones recubiertos de paclitaxel o de sirolimus. Incluye 482 pacientes, 238 en el grupo de sirolimus y 244 en el grupo de paclitaxel. Tras un seguimiento de 12 meses, sus conclusiones fueron que la angioplastia con balones de sirolimus presentaba no inferioridad respecto a los resultados clínicos y a la mejoría en la calidad de vida, aunque no alcanzaran una igualdad estadísticamente robusta en cuanto a la permeabilidad primaria. Los autores otorgaban a los balones con sirolimus la capacidad de ser una “alternativa valiosa” a los balones con paclitaxel. Tras dos años de seguimiento otorgaban una permeabilidad, una revascularización y una seguridad similares.

Analizando dicho estudio, podemos comenzar resaltando como el 25,5 % de los pacientes intervenidos se encontraban en una categoría 2 de la clasificación de Rutherford. Debemos recordar cómo todas las guías clínicas internacionales sobre enfermedad arterial periférica recomiendan el tratamiento invasivo (bien quirúrgico o endovascular) a partir de una claudicación invalidante, lo que equivaldría a una

categoría 3 de Rutherford (4). Sin embargo, más allá de aplicar la lógica de la práctica clínica habitual a este estudio, quisiera realizar unos comentarios basados en el estudio estadístico de los datos que se ofrecen en dicha publicación para comprobar si las conclusiones que proponen los autores se sustentan con los hallazgos encontrados. El SIRONA es un ensayo de no inferioridad que compara un balón de sirolimus (Magic Touch, Concept Medical) con balones de paclitaxel (Luminor 35, iVascular; Lutonix, BD; Ranger, Boston Scientific; IN.PACT Admiral/Pacific, Medtronic; Stellarex, Philips; Orchid, Acotec Scientific; Sequent Please OTW, B Braun, y Elutax, AR Baltic Medical). Tiene dos variables principales a 12 meses, la permeabilidad primaria y un compuesto clínico (revascularización del vaso diana por indicación clínica, amputación mayor y muerte relacionada con el dispositivo o el procedimiento), ambas con un margen absoluto del 10 %.

El primer problema es de diseño. El nivel de significación es de 0,025 unilateral por variable y se presenta como una corrección de Bonferroni, pero se parte de 0,05 unilateral cuando el estándar en no inferioridad ya es 0,025. No hay ajuste real por multiplicidad. Si basta con cumplir una de las dos variables, como hace la conclusión, el umbral debería ser 0,0125, y la permeabilidad ($p = 0,019$) no lo supera. El margen del compuesto clínico es, además, muy amplio. Se fijó en 10 puntos para una tasa de eventos esperada del 6 % y el intervalo observado (entre -7,7 y 3,2) es compatible con que sirolimus duplique los eventos del control, del 7,3% al 15%. Ese margen conserva el 41 % del beneficio del paclitaxel sobre el balón convencional (10 de 17 puntos).

Los supuestos del cálculo muestral tampoco se cumplieron. Se esperaba una permeabilidad del 89 % con paclitaxel y se observó un 74,9 %, con 402 pacientes evaluables de los 430 necesarios. El grupo control mezcla al menos nueve balones distintos, un 20 % de ellos Lutonix, de dosis baja. En el 22 % de los pacientes se implantó un *stent* de rescate y el 28 % tenía calcificación grave, pese a que esto

último era un criterio de exclusión. Todo ello acerca los dos brazos y favorece la no inferioridad.

En la permeabilidad primaria, la no inferioridad solo se alcanza en el análisis más favorable. Con casos disponibles la diferencia es de -1,0 puntos y el límite inferior del intervalo queda en -9,6, a cuatro décimas del margen. En la población por intención de tratar modificada baja a -10,5, y con imputación múltiple, a -10,7 y a -11,3. Falta el resultado del 16,6 % de los pacientes, más que el propio margen, y lo que se presenta como intención de tratar es un análisis de casos completos. Pesa más otro dato. El análisis binario da 73,9 % frente a 74,9 %, pero la estimación de Kaplan-Meier a 365 días da 74,0 % frente a 81,9 %. Esos ocho puntos desaparecen porque el análisis binario admite eventos hasta el día 410, y en ese tramo el paclitaxel pierde siete puntos. El resultado principal depende de la ventana de seguimiento elegida.

La figura 3 muestra lo mismo. Sus cifras son coherentes entre sí: los intervalos de los *hazard ratios* (HR) son simétricos en escala logarítmica, los valores de *p* se corresponden con ellos y las incidencias de las curvas cuadran con los eventos y los pacientes a riesgo. Sin embargo, el error estándar de cada HR implica más eventos de los que recoge la tabla de riesgo a 12 meses y la tabla 4 lo confirma. Hasta el día 410 hubo 16 revascularizaciones de la lesión diana con sirolimus y 14 con paclitaxel; a 12 meses eran 16 y 10. Casi un tercio de los eventos del paclitaxel ocurre después del día 365, cuando queda a riesgo menos de la mitad de los pacientes y, hacia el final, tan pocos que cada evento eleva la curva unos tres puntos. Los HR publicados (1,22 y 1,40) incluyen esa cola. Truncados a 12 meses rondarían 1,6 y 1,7, según mi estimación, todavía sin significación.

Las curvas se cruzan y los riesgos no son proporcionales, de modo que un HR único resume mal lo ocurrido. El sirolimus concentra 9 de sus 16 revascularizaciones entre los meses 6 y 8 y después se estabiliza. El paclitaxel acumula eventos despacio y sigue sumándolos al final. El material suplementario apunta en la misma dirección: a los

6 meses la reestenosis por eco Doppler fue 13,8 puntos más frecuente con sirolimus (IC 95 %: de 6,8 a 20,8; $p < 0,001$), aunque ese dato lo comunican los centros, que conocían el tratamiento. La adjudicación de eventos fue enmascarada, igual que los pacientes y el laboratorio central, lo que resta peso al sesgo de detección. La lectura más razonable es que el sirolimus falla antes y el paclitaxel, después, y que a 12 meses coinciden. Cuál de los dos patrones acaba peor lo dirá el seguimiento a 24 meses.

Entre las variables secundarias, la mejoría en la clasificación de Rutherford fue menor con sirolimus (OR 0,7; $p = 0,043$), lo que encaja mal con la mejoría “comparable” de la conclusión. Las variables funcionales se analizaron excluyendo a los pacientes reintervenidos, una selección posterior a la aleatorización que favorece al brazo con más reintervenciones. Hubo 9 muertes con sirolimus y 5 con paclitaxel (riesgo relativo: 1,8; IC 95%: de 0,6 a 5,2). El ensayo se justifica por las dudas sobre la seguridad del paclitaxel y con estos números no aporta nada al respecto.

A un año, el balón de sirolimus no es claramente peor que el de paclitaxel, pero el ensayo no demuestra que sea equivalente. Los datos toleran hasta 10 puntos menos de permeabilidad y el doble de reintervenciones. Con todo lo comentado previamente, no puede encontrarse en él un motivo real para sustituir el paclitaxel en pacientes claudicantes.

El segundo artículo del SIRONA (2) presenta los resultados a 2 años (790 días) de los 482 pacientes aleatorizados a balón de sirolimus o de paclitaxel. Concluye que el sirolimus da resultados clínicos y comunicados por el paciente “comparables” a los del paclitaxel. No hay diferencias significativas en ninguna variable, pero el análisis no permite esa conclusión.

El ensayo se diseñó como de no inferioridad y a 2 años se analiza como si fuera de superioridad. Todas las comparaciones son contrastes bilaterales a 0,05, sin margen preespecificado y sin ajuste por multiplicidad, y una p no significativa no demuestra equivalencia.

Tampoco hay análisis de sensibilidad. Solo se presentan los casos disponibles: cuando falta el eco Doppler del 19,7 % con sirolimus y del 15,2 % con paclitaxel y cuando a 12 meses la imputación múltiple ya dejaba la permeabilidad fuera del margen. Además, el compuesto clínico, que era variable principal a 12 meses (revascularización del vaso diana, amputación mayor y muerte relacionada con el dispositivo), no se comunica a 2 años.

La permeabilidad primaria fue del 64,6 % con sirolimus y del 67,2 % con paclitaxel (HR: 1,17; IC 95%: de 0,84 a 1,63). A partir de los intervalos publicados, la diferencia es de -2,6 puntos, con un intervalo aproximado de -12,7 a 7,5. No cumpliría el margen del 10 % que el propio ensayo usó a 12 meses. La permeabilidad secundaria fue del 71,9 % frente al 81,7 % (HR: 1,49; IC 95%: del 0,99 al 2,25; $p = 0,052$). Son 10 puntos en contra del sirolimus, compatibles con hasta 20, y el resumen no los menciona.

Las dos estimaciones son, además, inestables. Las curvas caen en vertical en la visita de los 24 meses, cuando quedan a riesgo 50 y 61 pacientes, y la permeabilidad primaria pasa de alrededor del 70 % a cerca del 48 % y del 57 % en pocas semanas. El valor “a 2 años” depende del día exacto en que se lea la curva, y el artículo no lo indica. La curva de permeabilidad secundaria tampoco se entiende bien. Se mantiene en torno al 97 % hasta el mes 22, aunque al año una cuarta parte de los pacientes ya había perdido la permeabilidad primaria y solo un 7 % se había reintervenido. Falta la definición operativa.

En la reintervención se confirma el patrón que apuntaba a 12 meses. Hasta el día 365 hubo 16 revascularizaciones de la lesión diana con sirolimus y 10 con paclitaxel. Entre los días 366 y 790 hubo 7 y 21. El total a 2 años es de 23 frente a 31 (HR: 0,80; IC 95%: de 0,46 a 1,38). Ese HR promedia dos periodos opuestos, uno cercano a 1,6 el primer año y otro en torno a un tercio el segundo. Las curvas se cruzan hacia el mes 14, de modo que los riesgos no son proporcionales y el *log-rank* pierde potencia. Lo adecuado sería un análisis por periodos.

El resultado cambia según la variable. La revascularización de la lesión diana favorece al sirolimus (11,2% frente a 14,5%), pero la del vaso diana, no (15,3% frente a 13,8%). El sirolimus acumula 9 revascularizaciones del vaso fuera de la lesión tratada y el paclitaxel 3. El resumen y la figura central muestran solo la primera, aunque la del vaso era la que formaba parte de la variable principal. Por otro lado, el sirolimus tiene más reestenosis binaria (38,2% frente a 33,8%) y menos reintervenciones sobre la lesión. Puede que sus reestenosis den menos síntomas, pero quien indica la reintervención conoce el tratamiento asignado, y ese sesgo no puede descartarse.

El resultado más sólido es el de calidad de vida vascular. Los pacientes estaban enmascarados y el intervalo de la diferencia en el VasculQoL (de -0,15 a 0,24) queda muy por debajo de la diferencia mínima clínicamente relevante, de 0,87. Aquí sí puede hablarse de equivalencia. Tiene dos limitaciones: se analizan 345 de los 482 pacientes (72 %) y se excluye a los reintervenidos, que es una selección posterior a la aleatorización.

En seguridad, murieron 15 pacientes con sirolimus y 9 con paclitaxel (6,3% frente a 3,7%; HR: 1,70; IC 95%: de 0,74 a 3,90). El ensayo se justifica por las dudas sobre la mortalidad tardía del paclitaxel y el exceso numérico está en el brazo de sirolimus. Con 24 muertes no puede afirmarse que haya diferencia, pero tampoco que no haya problemas de seguridad, como dice la figura central. Entre las causas hay 5 neoplasias con sirolimus y 1 con paclitaxel ($p = 0,12$). Con estos números no significa nada, pero conviene vigilarlo. La adjudicación tampoco queda clara: el texto atribuye la valoración de las muertes al comité de eventos clínicos, que estaba cegado, y la tabla 5 al comité de seguridad, que no lo estaba.

Hay varias erratas en la tabla 4. En la revascularización de la lesión diana con paclitaxel, 31/183 no da 14,5 %, sino 16,9 %; el porcentaje publicado corresponde a 31/214. En la del vaso diana, el denominador del paclitaxel (247) supera a los aleatorizados (244). Una objeción que comenté al comienzo de este artículo a la publicación de 12

meses sí queda resuelta. La censura desigual entre brazos era un efecto del calendario de visitas, porque a 12 meses hay ahora 208 y 219 pacientes a riesgo.

A dos años el balón de sirolimus da la misma calidad de vida que el de paclitaxel y no más reintervenciones sobre la lesión diana. La permeabilidad es numéricamente peor, sobre todo la secundaria, y la mortalidad numéricamente mayor. Las conclusiones de este estudio continúan sin ser un motivo de eficacia ni de seguridad para preferir el sirolimus al paclitaxel en pacientes claudicantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teichgräber U, Ingwersen M, Lehmann T, Platzer S, Kunstmann I, Steiner S, et al. Comparison of sirolimus- vs paclitaxel- coated balloon angioplasty for femoropopliteal artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2026;88(8):780-96. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.12.017
2. Teichgräber U, Ingwersen M, Lehmann T, Platzer S, Kunstmann I, Steiner S, et al. 2-year patient-centered and clinical outcomes of sirolimus- versus paclitaxel- coated balloon angioplasty in femoropopliteal artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2026;19(16):2251-61. DOI: 10.1016/j.jcin.2026.06.021
3. Teichgräber U, Ingwersen M, Lehmann T, Platzer S, Kunstmann I, Steiner S, et al. Subgroup variations in effectiveness of femoropopliteal sirolimus versus paclitaxel-coated balloon angioplasty: post hoc results of the randomised SIRONA trial. *CVIR Endovasc* 2026;9(1):96. DOI: 10.1186/s42155-026-00743-2
4. Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I, Belch J, Bäck M, Fitridge R, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 clinical practice guidelines on the management of asymptomatic lower limb peripheral arterial disease and intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;67(1):9-96. DOI: 10.1016/j.ejvs.2023.08.067