



### Reflexión y prudencia: paclitaxel en el tratamiento de la enfermedad de la arteria femoral superficial

#### *Reflection and prudence: paclitaxel in the treatment of superficial femoral artery disease*

Como presidente del Capítulo de Cirugía Endovascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare considero que es necesario transmitir un mensaje de prudencia ante la publicación del metaanálisis del equipo del Dr. Katsanos (1).

Las conclusiones acerca de una posible toxicidad del paclitaxel a largo plazo en el tratamiento de nuestros pacientes con enfermedad arterial periférica, en concreto en su aplicación en la arteria femoral superficial, crean una alarma en el sector que pone sobre la mesa qué hacer ante una terapia de tratamiento que hoy en día está en la primera línea y, lo que es más delicado, qué implicación puede tener a la hora de informar a nuestros pacientes en cuanto a los riesgos de la técnica.

Ha de tenerse en cuenta que dicho metaanálisis establece un aumento de la mortalidad a 2 y 5 años tras incluir en el trabajo 28 estudios aleatorizados (4663 pacientes), aunque solo 12 estudios tienen un seguimiento a 2 años y dos trabajos a 5 años (Zilver PTX y THUNDER). Por otro lado, algunos de estos estudios no disponían de comités ciegos para su aleatorización. Los autores parecen desconocer que los estudios a largo plazo (In.Pact y Zilver PTX) contaban con comités evaluadores externos independientes que concluyeron que la mortalidad no pudo relacionarse con paclitaxel.

Por todos es conocida la complejidad del análisis estadístico de los metaanálisis, e incluso aceptando como buena su rigurosidad, habría que destacar que se ha asumido que el efecto del paclitaxel está presente durante toda la vida del paciente y es el mismo en todos los estudios incluidos, con independencia del dispositivo, ya sean balones cubiertos de paclitaxel (DCB) o *stents* liberadores del mismo (DES).

En 24 de los estudios el dispositivo utilizado ha sido DCB y en 4 estudios, DES, con un total de 12 dispositivos distintos con dosis de paclitaxel diferentes (2,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  y 3,5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) y con distintos excipientes. Los autores amparan algunas de sus conclusiones respecto a las dosis con la determinación mediante la metarregresión, estableciendo que existe un mayor riesgo de muerte por cada mg/año del paclitaxel, con lo que se introduce, así, el concepto de *dosis-tiempo*; así como concluyen en la existencia de un mayor riesgo de muerte en dispositivos de más dosis (3,5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ). Sin embargo, añaden que no disponen de la suficiente potencia del estudio como para establecer diferencia entre los dispositivos.

Por otro lado, no son capaces de establecer, o siquiera sugerir, una posible causalidad entre paclitaxel y la muerte a largo plazo, teniendo en cuenta que la permanencia

de la droga no supera las semanas o los escasos meses en la pared del vaso, por lo que sugerir una toxicidad a largo plazo de la droga por una mayor permanencia del fármaco en la pared del vaso debido al excipiente no parece suficientemente sostenible con los datos aportados. El establecimiento comparativo de estos datos con los encontrados en su día en el uso de paclitaxel en arterias coronarias deja claro que la mayor incidencia de mortalidad en el sector coronario se relacionó con un aumento de trombosis de los *stents* coronarios, con la consecuente mortalidad.

Entre los estudios con DCB se han aleatorizado pacientes tratados con DCB frente a PTA simple en 16 trabajos; en 4 estudios, DCB más *stents* metálicos no cubiertos (BMS) frente a PTA simple con BMS, y en otros tres estudios la indicación de DCB se estableció en el tratamiento de la reestenosis *intra*stent.

Cabe destacar que en ningún momento el objetivo principal de estos estudios fue establecer la mortalidad de los pacientes y, menos aún, su relación con la droga, por lo que los autores lo justifican estableciendo un subanálisis para correcciones de errores estadísticos.

En cuanto a los pacientes incluidos en estos estudios, inicialmente se excluyeron pacientes con tratamiento del sector infrapoplíteo por su mayor comorbilidad y riesgo de mortalidad, pero en el metaanálisis figura un 11% (530 pacientes) con isquemia crítica, sin determinarse la distribución de la mortalidad en este grupo y en el grupo de claudicantes.

Por otro lado, la mayoría de los estudios no reflejan las causas de las muertes. En el In.Pact y Zilver PTX aparecen reflejadas a 2 años de seguimiento causas de muerte tales como cardiovasculares, infecciosas o provocadas por cáncer, entre otras, con lo que estos son de los pocos estudios que las hacen constar a largo plazo.

Además, no se dispone de los datos individuales de las causas de muerte de los pacientes, ni tampoco de datos demográficos individuales, con una mayor comorbilidad en el brazo de paclitaxel, por ejemplo, en el estudio Zilver. Si a esto unimos el alto porcentaje global de fumadores, hipertensos y dislipémicos, así como la incidencia de diabetes, que varía entre el 21% y el 77%, todo hace pensar en la propia evolución de la enfermedad arterial como un factor importante de confusión de los datos relacionados con la mortalidad.

En resumen, considero que la conclusión de Katsanos y colaboradores es precipitada. No debe crearse una alarma al respecto sin antes revisar la metodología del metaanálisis y establecer causas que expliquen el porqué de la relación paclitaxel-muerte. Para ello es imprescindible disponer de los datos de cada paciente para establecer su análisis y de la influencia de las diferencias en cuanto a programas de salud y seguimiento existentes entre los diferentes países, que también pueden influir en los datos de mortalidad. Por último, para hablar de efectos a largo plazo, debemos tener, obviamente, estudios de seguimiento a largo plazo en suficiente número y correcta forma como para establecer conclusiones sólidas. Mi mensaje final, al igual que al inicio, es de prudencia.

Mercedes Guerra Requena  
Presidente del CCEV  
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

## BIBLIOGRAFÍA

1. . Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, et al. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2018;7(24):e011245. DOI: 10.1161/JAHA.118.011245