



Artículo Especial

Mortalidad a largo plazo asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica (informe de situación, junio de 2019)

Long term mortality signal associated to treatment with paclitaxel-eluting devices in peripheral arterial disease (status report, June 2019)

Francisco Álvarez Marcos; en nombre de la Junta Directiva de la SEACV

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo

Resumen

Se resumen a continuación las principales reacciones y eventos de interés que se han venido produciendo en la comunidad vascular internacional desde el pasado mes de diciembre de 2018, cuando se publicó el metaanálisis de Konstantinos Katsanos, hasta junio de 2019. Este estudio, que ha sido severamente criticado, identifica la falta de fiabilidad de los resultados comunicados por la industria. A la luz de los datos hasta ahora expuestos, la SEACV hace una serie de recomendaciones basadas en la información disponible hasta ahora sobre los balones y *stent* farmacoadsorbidos con paclitaxel que están en la misma línea que los organismos internacionales.

Palabras clave:

Paclitaxel. SEACV. Organismos internacionales.

Abstract

This paper summarizes the main reactions and events of interest that have been occurring in the international vascular community since last December 2018, when the meta-analysis by Konstantinos Katsanos was published. This study, which has been severely criticized, identifies the unreliability of the results reported by the industry. In light of the data presented so far, the SEACV makes a series of recommendations about the paclitaxel-eluting balloons and stents based on the information available until now which are in line with international organizations.

Key words:

Paclitaxel. SEACV. International organizations

Recibido: 26/06/2019 • Aceptado: 26/06/2019

Álvarez Marcos F; en nombre de la Junta Directiva de la SEACV. Mortalidad a largo plazo asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica (informe de situación, junio de 2019). *Angiología* 2019;71(4):154-159.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00068>

Correspondencia:

Francisco Álvarez Marcos. Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Av. Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: alvarezmarcos@seacv.es

INTRODUCCIÓN

El metaanálisis Katsanos

Paclitaxel es un compuesto quimioterápico de la familia de los taxanos, aislado por primera vez a partir de la corteza del tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*) en el año 1968. Basa su acción citotóxica en la interferencia con la subunidad β de la tubulina, bloqueando de este modo la mitosis e induciendo o bien la apoptosis celular o bien la entrada de las células en la fase G del ciclo celular (quiescencia). Se comercializó por primera vez en el año 1993 (Taxol®, Bristol-Myers Squibb, NY, USA) y ha sido responsable de importantes mejoras en el pronóstico de distintas especies tumorales, fundamentalmente de mama, ovario, pulmón y sarcoma de Kaposi.

A finales de la década de los 90 del pasado siglo, distintos estudios mostraron la posibilidad de recubrir con un polímero impregnado en fármacos la superficie metálica de los *stents* coronarios, para luchar contra la temida hiperplasia intimal, responsable en muchos casos de la trombosis del vaso tratado. En 2002, la Food and Drug Administration (FDA) concedió la aprobación del primer *stent* coronario liberador de un fármaco antihiperplasia (sirolimus): el *stent* Cypher® (Cordis, Milpitas, CA, USA). Dos años después se aprobó el uso del *stent* Taxus® (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), la primera plataforma liberadora de paclitaxel utilizada en el tratamiento de la enfermedad arterial. Ambos dispositivos constituyen la primera generación de *stents* coronarios liberadores de fármacos y pronto fueron superados por una segunda generación con menor grosor del recubrimiento, basados en cromocobalto y cromoplatino y con otros fármacos como everolimus o novolimus. Un metaanálisis de 2017 (1) que compara ambas generaciones describe a medio plazo una mayor tasa de revascularización de lesión diana y de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) asociada al uso de *stents* liberadores de paclitaxel. Otro estudio similar mostró una reducción significativa del riesgo de MACE a cuatro años (RR 0,44, IC 95%: 0,19-0,98) para la segunda generación, lo que justifica que el uso actual del paclitaxel en el territorio coronario sea residual y se considere superado. No obstante, *ningún ensayo clínico o metaanálisis muestra una señal de*

mortalidad incrementada para el uso de stents liberadores de paclitaxel en coronarias, tras ajustar para eventos cardiovasculares.

El primer ensayo clínico sobre el uso de paclitaxel en enfermedad arterial periférica se publicó en el año 2008 (Tepe y cols., Tubinga, Alemania) (2). Se realizó utilizando el balón liberador Cotavance® de Bavaria Medizin, posteriormente adquirida por la compañía Bayer AG (Leverkusen, Alemania) y actualmente en desuso. En este primer estudio, la tasa de revascularización de lesión diana a 24 meses se redujo del 52% al 15%, mostrando un desempeño prometedor y dando lugar al desarrollo de toda una gama de dispositivos liberadores, aprobados por la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento entre 2009 y 2015 (Tabla I). A ese respecto, *la agencia norteamericana se ha mostrado siempre más conservadora* tanto en el número de dispositivos aprobados como en el tiempo requerido para obtener la autorización. Así, el primer *stent* de uso periférico aprobado en Estados Unidos (Zilver® PTX, Cook Medical, Bloomington, IN, USA) recibió la autorización FDA en el año 2012, habiendo obtenido sin embargo el marcado CE tres años antes. El primer balón liberador, en la misma línea, recibió la aprobación de la FDA en 2014, tras cuatro años de uso en Europa con marcado CE (Lutonix® 035, BD Medical, Franklin Lakes, NJ, USA).

El uso de paclitaxel en tratamientos oncológicos y en el sector coronario no se ha asociado a un incremento de mortalidad a corto, medio o largo plazo en ninguno de los estudios de evidencia primaria o secundaria disponibles hasta la fecha. No obstante, en estas dos patologías es difícil identificar una señal de este tipo al tratarse ambos de procesos con impacto directo en la mortalidad, por lo que un eventual incremento queda enmascarado por el notorio beneficio derivado del tratamiento en sí.

El pasado 18 de diciembre de 2018 se publicó en el *Journal of the American Heart Association* un metaanálisis realizado por Konstantinos Katsanos y su equipo del Hospital Patras de Atenas (3). En él se analizaba la mortalidad a uno, dos y cinco años asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento de la isquemia crónica de miembros inferiores. Este trabajo sintetiza información procedente de 28 ensayos clínicos, entre ellos los ensayos pivotaes que condujeron a la aprobación de los principales dispositivos, con un total de 4663 pacientes.

Tabla I. Dispositivos liberadores de paclitaxel aprobados para el tratamiento de enfermedad arterial periférica

	Europa	Estados Unidos
DCB	Lutonix® (BD Interventional) In.Pact® (Medtronic) Stellarex® (Philips)	
	Elutax® (Aachen Resonance) SeQuent® Please (Braun) Pak® (Balton) BioPath™ (Biosensors Int.) Passeo® (Biotronik AG) Ranger™ (Boston Scientific) Aperto® (Cardionovum) Legflow® (Cardionovum) Freeway™ (Eurocor GmbH) Extender® (Invamed) Luminor (iVascular®)	-
DES	Zilver® PTX® (Cook Medical) Eluvia™ (Boston Scientific)	
	Angiolite (iVascular®)	-

DEB: drug-eluting balloon (balón liberador de fármaco); DES: drug-eluting stent (stent liberador de fármaco).

Conviene resaltar, no obstante, que el 89% de los pacientes fueron tratados por claudicación intermitente (isquemia crónica grado IIA/B de Fontaine). El metaanálisis no muestra diferencias entre grupos para la mortalidad a un año (28 ensayos incluidos, 2,3% vs. 2,3%, RR 1,08, IC 95%: 0,72-1,61), pero sí muestra un incremento significativo en el grupo tratado con paclitaxel frente al grupo tratado con angioplastia simple sin fármaco, tanto a dos años (12 ensayos incluidos, 7,2% vs. 3,8%, RR 1,68, IC 95%: 1,15-2,47) como a cinco años (tres ensayos incluidos, 14,7% vs. 8,1%, RR 1,93, IC 95%: 1,27-2,93). Esto supone un número necesario para dañar (NNH) de tan solo 14 pacientes. La importancia de estos datos hizo que se filtrasen al público 13 días antes de su publicación *on-line*, el 5 de diciembre.

CRONOLOGÍA Y ESTADO ACTUAL

Se resumen a continuación las principales reacciones y eventos de interés que se han venido pro-

duciendo en la comunidad vascular internacional desde el pasado mes de diciembre de 2018 hasta junio de 2019.

13 de diciembre de 2018

Los ensayos clínicos BASIL-3 (Birmingham Clinical Trials Unit), SWEDEPAD-1 y SWEDEPAD-2, que incluían todos un grupo de pacientes tratados con dispositivos liberadores de paclitaxel, *suspenden el reclutamiento*. En el caso del ensayo SWEDEPAD-2, esta parada se debe a un análisis interino de seguridad realizado por los propios organizadores del ensayo.

17 de enero de 2019

Primera comunicación de la FDA sobre el uso de paclitaxel en enfermedad arterial periférica (Tabla II). En resumen, se recomienda cautela en el uso.

18 de enero de 2019

Se publica en el *Journal of the American College of Cardiology* un metaanálisis firmado por Peter A. Schneider y Gunnar Tepe (4) centrado en el dispositivo In.Pact® de Medtronic, de cuyos ensayos pivotaes ambos fueron investigadores principales. El estudio pondera los resultados de mortalidad a cinco años de cuatro estudios sobre este balón liberador en concreto y halla una mortalidad del 9,29% para el brazo de paclitaxel frente al 11,15% en el brazo de angioplastia simple sin fármaco ($p = 0,399$).

12 de febrero de 2019

Se publica en el *Journal of the American Medical Association (JAMA)* un metaanálisis de Eric A. Secemsky y cols. (5) en el cual se analiza la mortalidad asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en 16 500 pacientes de la base de datos de Medicare (Estados Unidos). Este estudio no encuentra diferencias en mortalidad, pero incluye una mediana de seguimiento a tan solo 389 días.

Tabla II. Recomendaciones de organismos internacionales sobre el uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en enfermedad arterial periférica, emitidas en la primera mitad de 2019

	FDA inicial 17 enero 2019	FDA final 15 marzo 2019	UK MHRA 6 junio 2019
Crítica a la evidencia (Katsanos y cols.)	Necesita más información	Datos a largo plazo limitados Causalidad no explicable Estudios no diseñados para ver mortalidad (bajo poder)	Señal plausible Sin evidencia de sesgos por confusión Posible relación con la dosis
Reporte	Comunicar cualquier evento adverso o sospecha (MedWatch)		Eventos adversos Causa de muerte *Tanto a autoridades nacionales como a fabricantes
Seguimiento	Monitorización estrecha		Considerar intensificarlo (teléfono, etc.)
Paciente	Discutir estos hallazgos con los pacientes (no menciona el consentimiento)	<ul style="list-style-type: none"> – Incluir información detallada en el consentimiento informado – Optimizar prevención secundaria de enfermedad cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> – Involucrar en discusión riesgo-beneficio (consentimiento informado) – Asegurar seguimiento adecuado
Claudicación intermitente		Buscar alternativas hasta que no se aclare la señal	No utilizar de rutina
Isquemia crítica	Sin recomendación	N/D *Uso adecuado en poblaciones con alto riesgo de reestenosis	El uso sigue siendo apropiado

15 de febrero de 2019

Medtronic confiesa un “*error de programación*” (sic) en los ensayos clínicos pivotaes del dispositivo In.Pact®, en lo tocante a la mortalidad a tres años. Frente a los datos comunicados en el metaanálisis de P. A. Schneider el 18 de enero, en esta rectificación se reportan cifras de mortalidad del 15,12% para el brazo de paclitaxel. El 28 de mayo de 2019 se publicó en JACC una rectificación al citado metaanálisis, reconociendo esta nueva e inquietante información (6).

22 de febrero de 2019

Cook Medical comunica un *error tipográfico* en sus datos referentes al dispositivo Zilver® PTX® (7). Según

este error, se habrían invertido de forma “no deliberada” las cifras de mortalidad a cinco años entre los grupos tratados con y sin paclitaxel, resultando tras la corrección una mortalidad del 16,9% en el grupo tratado con el fármaco y del 10,2% en el grupo control. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

15 de marzo de 2019

La FDA emite un segundo comunicado formal con un preanálisis de los datos individuales de los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes, confirmando un incremento en la mortalidad a cinco años asociado a los dispositivos liberadores de paclitaxel (20,1% frente a 13,4%). Recomienda buscar alternativas al tratamiento con estos dispositivos siempre que sea

posible y *reservar su uso para los pacientes con mayor riesgo de reestenosis*. Además, convoca un panel de expertos (Circulatory System Devices Panel) para el 19 y el 20 de junio de 2019 en Gaithersburg, Maryland, para analizar los datos individuales de pacientes y emitir unas recomendaciones más sólidas.

20 de marzo de 2019

El equipo de Katsanos y cols. actualiza su metaanálisis incluyendo datos a largo plazo del ensayo LEVANT-2 y de los estudios IN.PACT SFA, ZILVER-PTX y THUNDER (ya analizados en la publicación original del 18 de diciembre). Se confirma la señal de mortalidad advertida inicialmente, con un riesgo relativo a cinco años de 1,617 (IC 95%: 1,202-2,174) (8).

19 y 20 de junio de 2019

Se reúne el Circulatory System Devices Panel de la FDA en Gaithersburg (Maryland). En este evento, que se está celebrando en paralelo a la redacción de este informe, se analizan en detalle los estudios a nivel de paciente y la mejor evidencia disponible para intentar emitir un mensaje oficial y una recomendación de uso de estos dispositivos. Algunos de sus momentos destacados se están compartiendo en las redes sociales (Twitter):

- Robert Yeh (Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA) presenta resultados “del mundo real” (es decir, de registros prospectivos, no aleatorizados) sobre 20 536 pacientes tratados en Estados Unidos. Este estudio incluye 4.439 enfermos tratados con balón liberador y 1.243 con *stent* liberador, con un seguimiento medio de 763 días (más de dos años). A 1.000 días (aproximadamente, tres años) no se encuentran diferencias significativas en la mortalidad (HR 1,09 [IC 95%: 0,98-1,22]).
- Continúa sin identificarse un mecanismo causal plausible y se considera que ningún estudio actual en modelos animales lo explica de forma convincente. Es necesario realizar más estudios sobre nuevos modelos animales al efecto.

PRINCIPALES CRÍTICAS

La comunidad vascular ha criticado severamente el metaanálisis de Katsanos desde el momento mismo de su publicación y se ha mostrado de algún modo reticente a aceptar la veracidad de la señal de mortalidad que pone de manifiesto (9,10). Entender este hecho pasa por comprender el enorme beneficio que representa a día de hoy el uso de paclitaxel en diversos sectores anatómicos del árbol vascular.

Sin embargo, el metaanálisis de Katsanos identifica de forma sólida una potencial señal de alarma (que habrá de verificarse exhaustivamente en futuros estudios diseñados al efecto) y ha servido, además, para evidenciar una vez más *la falta de fiabilidad de los resultados comunicados por la industria*, aún en el marco de ensayos clínicos auditados y refrendados por las agencias y publicados en revistas de alto impacto.

Las principales críticas a este estudio pueden resumirse, a nuestro juicio, en:

- Se desconoce el mecanismo causal que puede originar un incremento en la mortalidad asociada al uso de paclitaxel.
- Un porcentaje elevado de pacientes incluidos en los ensayos clínicos objeto del metaanálisis no tiene una causa de muerte claramente identificable (“*other*”).
- No se ha conseguido establecer un efecto dosis-respuesta (11).
- Hasta un 30% de los pacientes de estos estudios sufrieron el fenómeno conocido como “*crossover*”, que se produce al realizar un análisis estadístico por intención de tratar. Así, pacientes asignados al brazo de tratamiento *sin* fármaco habrían recibido tratamiento con dispositivos con paclitaxel tiempo después del primer procedimiento, corrompiendo la pureza causal de las asociaciones encontradas. Por ello, se considera que en este caso ha de recurrirse a estudios con datos directos a nivel de pacientes (no metadatos) y sin aplicar el enfoque por intención de tratar.

RECOMENDACIÓN DE LA SEACV

A la luz de los datos anteriormente expuestos, se recomienda (en la misma línea que los orga-

nismos internacionales que se han pronunciado al respecto):

- Evitar el uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en *pacientes con claudicación intermitente (grados IIA/B de Fontaine), de forma temporal* hasta que no se aclaren las implicaciones de la señal de mortalidad descubierta en diciembre de 2018.
 - En pacientes con *isquemia crítica* de miembros inferiores y con complicaciones del acceso vascular para hemodiálisis parece *justificado el uso* según riesgo-beneficio.
 - Mantener la *trazabilidad* de los dispositivos empleados en cada paciente, almacenando en su historia clínica los datos relativos al implante (dispositivo, longitud, número de referencia, lote).
 - Intensificar el *seguimiento* en este subgrupo de pacientes, con especial atención al reporte de eventuales eventos adversos o su sospecha, y a aquilatar la causa de muerte en caso de fallecimiento del paciente.
3. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. 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.
 4. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Mortality not correlated with paclitaxel exposure: an independent patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(20):2550-63.
 5. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, Jaff MR, Krawisz A, Parikh SA, et al. Association of survival with femoropopliteal artery revascularization with drug-coated devices. *JAMA Cardiol* 2019;4(4):332-40.
 6. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Correction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(20):2643-5.
 7. Correction to: durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation* 2019;139(8):e42.
 8. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Response to letter by Bonassi on article, "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* 2019;8(10):e012172.
 9. Zeller T, Noory E, Beschorner U, Böhme T, Mpj Reijnen M. Outstanding effectiveness of paclitaxel-based technologies for the treatment of femoropopliteal artery occlusive disease on the potential expense of increased late all-cause mortality? No reason to panic. *VASA* 2019;48(2):109-11.
 10. Fanelli F, Cortese B, Zeller T. Use of paclitaxel-eluting technologies in the femoropopliteal segment under scrutiny over possible link to late all-cause mortality: time to panic or an opportunity to resurge? *J Endovasc Ther* 2019;26(1):41-3.
 11. Holden A, Varcoe RL, Jaff MR, Schneider PA, Tepe G, Zeller T. Paclitaxel and mortality: the dose argument is critical. *J Endovasc Ther* 2019;58:1526602819857241.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kong J, Liu P, Fan X, Wen J, Zhang J, Zhen Y, et al. Long-term outcomes of paclitaxel-eluting versus sirolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017;27(7):432-9.
2. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi J-P, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358(7):689-99.