



Artículo original

Efectividad a tres años del implante de stent coronario liberador de paclitaxel en indicaciones *off label*

Effectiveness at three year of paclitaxel eluting coronary stent implant with off-label use.

Ronald Aroche Aportela,¹ Ángel Yaniel Rodríguez Navarro,² Adrian Naranjo-Dominguez,³ Ángel Gaspar Obregón Santos,⁴ Lázaro Aldama Pérez,¹ Ricardo Amador García,¹

¹ Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. (CIMEQ). La Habana, Cuba ² Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Joaquín Albarrán. La Habana, Cuba ³ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. (ICCCV). La Habana, Cuba ⁴ Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. (HAA). La Habana, Cuba

Resumen

Introducción: Los stent liberadores de fármacos han expandido su utilidad a situaciones clínicas y angiográficas más complejas que las iniciales. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de los modelos de stent liberadores de paclitaxel Active® y Active Small®, (Iberhospitex, Barcelona, España), en pacientes con indicación *off label* frente a los enfermos con indicación *on label*. **Método:** Sub estudio prospectivo (2007 – 2018) en CIMEQ, La Habana, Cuba, en 159 pacientes tratados con stent liberador de paclitaxel, 88 con indicación *off label* y 77 *on label*. Se consideró la muerte, el infarto, nueva revascularización y su combinación, además la restenosis y trombosis de stent. Se utilizaron distribución de frecuencias, test de χ^2 , de Fisher y T-Test de diferencia entre medias, curva de Kaplan-Meier y Test de Rangos Logarítmicos (Mantel-Cox), con significación estadística ($\alpha < 0,05$). Investigación ajustada a la declaración de Helsinki aprobado por el consejo científico, sin conflicto de intereses. **Resultados:** Infarto en tres años de seguimiento *on label*: 1 (1,4%) vs *off label* 2 (2,3%), muerte 2,3% vs 4,2%, nueva revascularización por reestenosis 15,9% vs 15,5% y trombosis tardía o muy tardía 3,4% vs 0. Se registraron 34 eventos cardíacos mayores combinados sin diferencia significativa entre el grupo *on label* con respecto al grupo *off label*, 21,1% vs 21,6% respectivamente; $p=0,94$). **Conclusiones:** Los stent evaluados son efectivos y seguros en pacientes con indicaciones *off label* y *on label*, con una incidencia de muerte, infarto, necesidad de nueva revascularización y eventos cardíacos combinados, similar luego de 3 años de seguimiento, con baja frecuencia de trombosis tardía o muy tardía.

Palabras Clave: Stent Coronario, Paclitaxel, Eventos Cardíacos mayores

Abstract

Introduction: Drug-eluting stents have expanded their utility to clinical and angiographic situations more complex than the initial ones. **Objective:** To evaluate the effectiveness of paclitaxel-eluting stents Active™ and Active Small™ models (Iberhospitex, Barcelona, Spain), in patients with an off-label indication versus patients with an on-label indication. **Method:** Prospective sub study (2007 - 2018) at CIMEQ, Havana, Cuba, in 159 patients treated with paclitaxel eluting stent, 88 with an off-label indication and 77 on-label indication. Death, heart attack, revascularization and their combination were considered, as well as stent restenosis and thrombosis. Frequency distribution, χ^2 test, Fisher's test and T-Test of difference between means, Kaplan-Meier curve and Logarithmic Range Test (Mantel-Cox) were used, with statistical significance ($\alpha < 0,05$). Research in line with the Helsinki declaration approved by the Scientific Council, without conflict of interest. **Results:** Infarction in three years of follow-up *on label*: 1 (1.4%) vs. *off label* 2 (2.3%), death 2.3% vs. 4.2%, new revascularization due to restenosis 15.9% vs. 15.5% and late or very late thrombosis 3.4% vs. 0. 34 major combined cardiac events were recorded without significant difference between the on-label group with respect to the off-label group, 21.1% vs. 21.6% respectively; $p = 0.94$. **Conclusions:** The stents evaluated are effective and safe in patients with off-label and on-label indications, with similar incidence of death, infarction, need for new target lesion revascularization and combined major cardiac events, after three years of follow-up, with a low frequency of late or very late thrombosis.

Key Words: Coronary Stent, Paclitaxel, Major Cardiac Events

Introducción

Los stents fármacoactivos (SF) se comenzaron a aplicar en la Intervención Coronaria Percutánea (ICP) en 2002 y constituyen uno de los avances más importante que ha tenido lugar en la Cardiología Intervencionista de los últimos 20 años. Estos dispositivos han modificado la evolución de los pacientes, al reducir la recurrencia de la angina y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización.¹

Los excelentes resultados con los SF, han llevado la expansión a situaciones clínicas y angiográficas más complejas, que las inicialmente evaluadas en estudios aleatorizados, extrapolarlo su eficacia y seguridad a una población más “real”.²

Esta generalización del uso de los SF, generó nuevos conceptos de uso: Los conceptos de indicaciones convencionales “on-label” y no convencionales “off-label”.³ Con la práctica, los SF son cada vez más usados y estudiados en situaciones consideradas no aprobadas o no convencionales, tales como: intervención coronaria percutánea en pacientes multiarteriales, oclusiones crónicas, lesiones de bifurcaciones, puentes de vena safena, tronco de la coronaria izquierda, vasos finos, así como lesiones ostiales, reestenóticas y de más de 30 mm de longitud.⁴

EL uso de los SF en pacientes con características clínicas y angiográficas distintas a las previamente aceptadas por la autoridad reguladora de los Estados Unidos, generó resultados controversiales en relación al mayor riesgo de trombosis a largo plazo. A partir de lo cual se reconsideró el término trombosis de stent y se identificaron nuevos mecanismos que explican la misma.⁵

La redefinición parte de un grupo de expertos denominado Academic Research Consortium (ARC) incluye los términos de definitiva, probable y posible. En los registros, que reflejan mejor lo que sucede en el mundo real, donde se tratan lesiones complejas, hay un discreto incremento de la trombosis muy tardía, la cual se ha reducido considerablemente con las 2da y 3ra generación de SF.⁵

A pesar de que esta discusión pudiese parecer agotada, con la expansión del uso de stent liberadores de medicamentos, a todos los tipos de angioplastia y en toda situación clínica desde hace varios años, esa realidad es para las nuevas generaciones de SF. El Sistema Nacional de Salud cubano, la mayoría de los SF que distribuye para su uso en los laboratorios de hemodinámica son stent liberadores de paclitaxel (SLP). Los mismos son producidos por la firma Iberhospitex S. A. de Barcelona, España. Por lo que el tema de su uso en situaciones con indicación aceptada o no, aun es polémico.

Cuba participó en un registro multicéntrico internacional

(Registro REWAC)⁶ que incluyó 561 pacientes de cinco países entre 2008 y 2011, en el mismo solo se incluyeron pacientes con indicación convencional de uso de stent liberador de paclitaxel, sin embargo, en la práctica clínica son utilizados en todo tipo de situaciones.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la efectividad de los modelos de stent Active® y Active Small®, liberadores de paclitaxel en pacientes con indicación *off label* frente a los enfermos con indicación *on label*.

Método

La presente investigación es un sub análisis, con los pacientes en los que se implanto stent liberador de paclitaxel Active®/Active Small® entre junio del 2007 y diciembre del 2015, en un estudio longitudinal prospectivo aleatorizado⁷, realizado en el laboratorio de hemodinámica del Cardiocentro del CIMEQ de la Habana, Cuba. El universo de dicha cohorte estuvo constituido por los 1 543 pacientes tratados con ICP, que fueron asignados por aleatorización simple, para la implantación de SLP o SMC luego de cumplir los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Los pacientes con cuadro clínico y exámenes complementarios pre proceder positivos de isquemia coronaria.
- Los pacientes en los que se diagnosticaron lesiones coronarias, con indicación de colocación de stent, con disponibilidad de stent convencional y liberador de paclitaxel en el momento de la inclusión.
- Los pacientes que aceptaron participar en la investigación.

Criterios de exclusión:

- Los pacientes que tuvieran contraindicación a la ingestión de aspirina o clopidogrel por tiempo prolongado.
- Los pacientes con alergia conocida al paclitaxel
- Pacientes en los que no sería posible realizar el seguimiento a largo plazo por cualquier causa.

Dentro de los pacientes tratados con stent liberador de paclitaxel, se conformó un grupo donde se consideró la utilización del mismo como *off label*, compuesto por 88 pacientes y un segundo grupo conformado por los pacientes donde la utilización de la endoprótesis clasificó como *on label*, con 71 enfermos.

Se consideró *off label* o no convencional o no convencional a aquellas circunstancias en las cuales la FDA no aprobó el uso de stent liberadores de paclitaxel, tales como: las lesiones de ostio, lesiones de tronco coronario izquierdo, lesiones en

injertos quirúrgicos, multiarteriales, longitud de stent más de 36 mm, diámetro de stent menos de 2,5 mm, ICP primaria, lesiones de bifurcación y oclusiones totales crónicas. El resto de las situaciones fueron clasificadas como *on label*, es decir lesiones coronarias de *novo* con baja complejidad angiográfica.

El seguimiento se realizó de forma presencial en consulta durante tres años. El equipo médico ante la ausencia a cita programada procedió a la localización telefónica de los enfermos.

En una ficha de recolección de datos elaborada al efecto se incluyeron las variables, edad, sexo, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, diagnóstico inicial previo al implante de stent, antecedente de infarto y de revascularización quirúrgica o percutánea previa. Se incluyeron además variables relacionadas con la evaluación angiográfica inicial como reestenosis de stent previamente implantado, extensión de la enfermedad coronaria, dominancia de la circulación coronaria, vía de acceso arterial y técnica de implante de stent. Se tuvo en cuenta, además, la arteria coronaria tratada, el tipo morfológico y complejidad de la lesión, atendiendo a la clasificación del American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA) modificada por Ellis.

Otro grupo de variables relacionadas con el seguimiento como la reparación de la angina, la evidencia de test de isquemia positivo y el restudio angiográfico también fueron controladas.

El punto final primario estuvo compuesto por los Eventos Cardíacos Mayores (ECM), considerándose como tal: la muerte de origen cardíaco o de cualquier causa, el infarto cardíaco no fatal y la necesidad de nueva revascularización miocárdica, así como la combinación de los anteriores parámetros.

Punto final secundario fue la reestenosis angiográfica en pacientes con isquemia demostrada (más del 50% de la luz del vaso) y a trombosis con las definiciones del ARC del 2006.

Características de los stents implantados:

El Stent ACTIVE®: es un stent de acero inoxidable 316 L con dos diseños específicos: Active® (a partir de 2.75 mm de diámetro) y Active Small® (hasta 2,5mm de diámetro). Es un stent de acero inoxidable quirúrgico 316 L tubular, de celda abierta con puentes de conexión alternativos formando espiral. No ferromagnético y de radiopacidad moderada. El grosor del alambre de 0,0045 pulgadas y el acortamiento de expansión del 1,0%. El stent está montado en un balón semidistensible con presión de despliegue de 7 atmósferas y presión máxima recomendada de 16atmósferas. El retroceso elástico de 1,2% y fuerza radial de 4,000 mN.

Se trata de un stent recubierto de paclitaxel. Se encuentra recubierto por un polímero biocompatible, denominado P5, que se obtiene a partir del triflusal por lo que además reduce la agregación plaquetaria. La concentración de paclitaxel empleada es de 0,4 µg/mm², la liberación es entre los 30 y 60 días.

Los datos se registraron en una base de datos en el programa SPSS versión 20.0. donde se realizó el análisis de la información. Se utilizaron medidas de tendencia central y distribución de frecuencias, los test de χ^2 , y de probabilidad exacta de Fisher así como el T-Test de diferencia entre medias. Para el análisis de supervivencia se utilizó la curva de Kaplan-Meier y el Test de Rangos Logarítmicos (Mantel-Cox). Se asumió $\alpha < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Aspectos éticos

En la realización de este estudio se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos, ajustado a la declaración de Helsinki. Se utilizan dispositivos intracoronarios (stent) autorizados para su comercialización en Cuba, por el CECMED, que es la autoridad reguladora del país y con certificaciones de calidad de su España que es su país de origen.

Se obtuvo la aceptación libre del paciente (verbal y escrita), previamente informado de su inclusión en el estudio, de las ventajas y posibles complicaciones a las que se enfrentarían, exámenes a realizar (de su importancia y utilidad), así como de los objetivos del estudio, los riesgos y beneficios posibles. Se informaron además del derecho a no participar y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a limitaciones para su atención médica u otro tipo de represalia.

Todo el trabajo de atención y evaluación de los pacientes corrió a cargo de personal médico, especializado y capacitado. Se respetó la integridad de los pacientes en la investigación, asegurando la confidencialidad de los datos de los mismos. El grupo de investigación no tiene conflicto de intereses con la firma productora de los stents utilizados. El proyecto de investigación fue aprobado por el consejo científico y el Comité de ética del CIMEQ.

Limitaciones del estudio

La angiografía de control solo se realizó a los enfermos sintomáticos, con test de isquemia positivas o que acudieron por síndrome coronario agudo, por lo que no pudo ser incluida la variable pérdida luminal tardía, ni establecerse la permeabilidad de las endoprótesis en aquellos pacientes que permanecieron asintomáticos, lo cual puede subestimar la incidencia real de reestenosis de stent.

Resultados

El grupo *off label* quedó conformado por 88 pacientes y el

grupo *on label* por 77, predominó el sexo masculino (79,9%). La edad media fue alrededor de 60 años. Se reportó una elevada incidencia de todos los factores de riesgo coronario. El factor de riesgo más frecuente en la serie que se presenta fue la hipertensión arterial (HTA) que afectó al 73,6%, seguido del tabaquismo (47,8%). Se debe señalar que no se establecen diferencias estadísticamente significativas, en la frecuencia de presentación de ninguna de estas características, entre ambos grupos. (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con indicación *off label* y *on label*.

Características n (%)	Off label(n=88)	On label(n=71)	Total(n=159)	p
Edad en años (m± DS)	59,4±10,8	60,8±9,9	60,0±10,4	0,40
Sexo masculino	71 (80,7)	56 (78,9)	127 (79,9)	0,78
Hipercolesterolemia	31(35,2)	30(42,3)	61 (38,4)	0,37
Hipertensión arterial	61 (69,3)	56 (78,9)	117 (73,6)	0,17
Tabaquismo	46 (52,3)	30(42,3)	76 (47,8)	0,21
Diabetes mellitus	29(33,0)	19(26,8)	48 (30,2)	0,40
Infarto del miocardio previo	35(38,9)	21(29,6)	56 (35,2)	0,18
CRM previa	11(12,5)	3(4,2)	14 (8,8)	0,67
ICP previa	38(43,2)	20(28,2)	58 (36,5)	0,05
Restenosis previa	14(15,9)	7 (9,9)	21(13,2)	0,20
Diagnóstico Inicial				
Angina de esfuerzo estable	41(46,6)	36(50,7)	77(48,5)	0,26
SCA sin elevación de ST	40(45,5)	34(47,9)	74(46,6)	0,76
SCA con elevación de ST	7(8,0)	0	7(4,4)	-
Otros diagnósticos	0	1 (1,4)	1(0,6)	-

ICP: Intervención coronaria percutánea, CRM: Cirugía de revascularización miocárdica, SCA: Síndrome Coronario Agudo, m± DS: (media ± desviación estándar).

La angina estable fue el diagnóstico clínico, en casi la mitad de los enfermos de ambos grupos (48,5%), seguido de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Se incluyeron enfermos con infartos del miocardio previo (35,2%) y revascularizaciones previas, ya sea quirúrgicas (8,8%) o percutáneas (36,5%), así como pacientes con restenosis de stent (13,2%). Estas condiciones iniciales también se comportaron de modo similar en los individuos que fueron tratados bajo condición considerada *on label* y *off label* (Tabla 1).

En ambos grupos hubo predominio de la enfermedad multiarterial (*on label* 70,1% vs *off label* 60,2%; p=0,82). En casi 90% existía dominancia coronaria derecha. La vía de acceso preferida para los procedimientos intervencionistas fue la arteria femoral derecha (61,0%), seguido de la radial derecha (22,0%), sin demostrarse diferencias notables entre ambos grupo. En la cohorte que se presenta predominó la predilatación previa con balón y posterior colocación de stent en ambos grupos (*on label*: 41(57,7%) vs *off label*: 61(69,3%); p=0,13). La segunda alternativa más frecuente fue el stent directo (*on label*: 29(40,8%) vs *off label*: 26(29,5%); p=0,14). Un pequeño número de pacientes fueron tratados con técnicas para lesiones de bifurcación. (Tabla 2).

Tabla 2. Características del procedimiento intervencionista

Características	off label(n=88)	on label(n=71)	Total(n=159)	p
Extensión de la enfermedad coronaria				
Biarterial	27(30,7)	17(23,9)	44 (27,7)	0,80
Triarterial	26(29,5)	13(18,3)	39 (24,5)	0,78
Uniarterial	35(39,8)	41(57,7)	76 (47,8)	0,82
Dominancia de la circulación coronaria				
Balanceada	1(1,1)	0	1 (0,6)	0,21
Derecha	78(88,6)	64(90,1)	142 (89,3)	0,65
Izquierda	9(10,2)	7(9,9)	16 (10,1)	0,61
Vía de acceso arterial				
Braquial derecha	15(17,0)	7(9,9)	22(13,8)	0,19
Femoral derecha	56(63,6)	41 (57,7)	97(61,0)	0,45
Femoral Izquierda	2(2,3)	3(4,2)	5(3,1)	0,48
Radial derecha	15(17,0)	20(28,2)	35(22,0)	0,09
Técnica de implante de stent				
Predilatación con balón	61(69,3)	41 (57,7)	102(64,2)	0,13
Stent directo	26(29,5)	29(40,8)	55(34,6)	0,14
Técnicas de bifurcación	1(1,1)	1(1,4)	2(1,3)	0,15

En el grupo *on label* conformado por 71 pacientes se trataron igual número de lesiones, mientras que en el grupo *off label* de 88 pacientes se trataron 168 lesiones. El tratamiento de múltiples lesiones (63,5%) y la ICP sobre restenosis de stent (23,9%) son las condiciones más frecuentes dentro de las indicaciones *off label*. (Gráfico 1)

Tabla 3. Arterias tratadas y complejidad de las lesiones coronarias.

Arteria tratada	Off label (n=168)	On label (n=71)	Total (n=239)	p
Coronaria derecha	55(32,7)	13(18,3)	68 (28,5)	0,02
Tronco coronario izquierdo	5 (3,0)	0	5(2,1)	-
Descendente anterior	67(39,9)	42(59,2)	109(45,6)	<0,01
Diagonal	6(3,6)	3(4,2)	9(3,8)	0,80
Circunfleja	28(16,7)	13(18,3)	41(17,2)	0,75
Puente de vena safena	1 (0,6)	0	1(0,4)	-
Puente de mamaria izquierda	6(3,6)	0	6(2,5)	-
Lesiones simples				
A	37(22,0)	22(30,9)	59(24,7)	0,14
B1	8(4,8)	6(8,5)	14(5,9)	0,34
B2	29(17,3)	16(22,5)	45(18,8)	0,28
Lesiones complejas				
C	131(78,0)	49(69,1)	180(75,3)	0,14
B2	63(37,5)	21(29,6)	84(35,1)	0,24
C	68(40,5)	28(39,4)	96(40,2)	0,88

En ambos grupos de pacientes se trataron arterias de todos los territorios coronarios. Sin embargo, resultó llamativo la elevada frecuencia estadísticamente significativo de abordaje de la arteria descendente anterior, en el grupo *on label* (*off label*: 47(39,9%) vs *on label*: 71(59,2%); p<0,01). En cuanto a la complejidad de las lesiones coronarias, se utilizó la clasificación de AHA/ACC modificada por Ellis y se destacó que una de cada cuatro lesiones tratadas en ambos grupos fue de tipo complejas (*off label*: 131(78%) vs *on label*: 49(69,1%); p=0,14) predominando las de clase C. (Tabla 3).

En el período de tres años de seguimiento es notable la

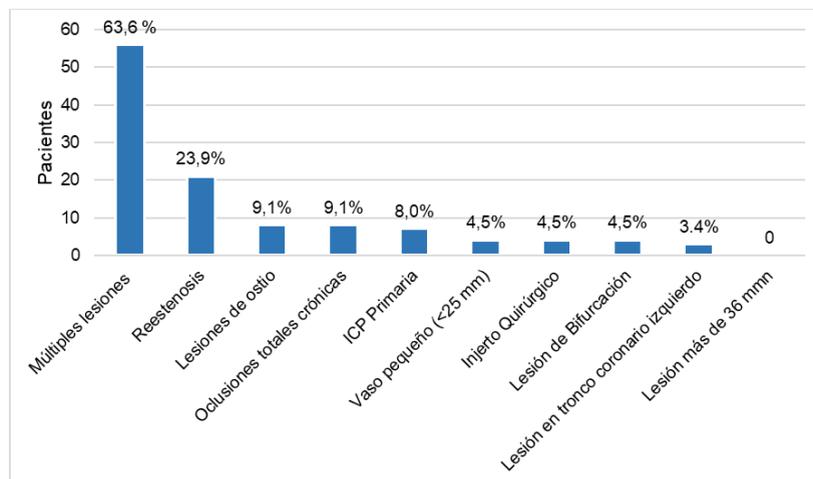


Gráfico 1. Frecuencia de indicaciones off label

reaparición de los síntomas anginosos o equivalentes en los pacientes tratados en ambos grupos [*off label*: 29(33,0%) vs *on label*: 23(32,4%)], sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,94$). Las pruebas de isquemia no invasivas y restudios angiográficos realizados, a los enfermos sintomáticos, demostraron frecuencias de restenosis angiográfica similares en el grupo *off label* 25(15,7%) y en el grupo *on label* 11(15,5%) y La incidencia de trombosis de stent tendió a ser mayor en el grupo en el grupo *off label* 5(5,7%) vs 1(1,4%) *on label*, sin demostrarse una significación estadística ($p=0,50$). (Tabla 4)

Tabla 4. Incidencia de restenosis y trombosis de stent.

	Off label (n=88)	On label (n=71)	Total (n=159)	p
Angina o equivalentes	29(33,0)	23(32,4)	52(32,7)	0,94
Test de isquemia positivo	22(25,0)	17(23,9)	39(24,5)	0,88
Restudio angiográfico	32(36,4)	26(36,6)	58(36,5)	0,97
Restenosis de stent	14(15,9)	11(15,5)	25(15,7)	0,94
Trombosis de stent (ARC 2006)	5(5,7)	1(1,4)	6(3,8)	0,50
Aguda(0-24 h)	1 (1,1)	0	1(0,6)	
Subaguda(>24 h- 30 días)	1(1,1)	1(1,4)	2(1,3)	
Tardía(> 30 días-1 año)	1(1,1)	0	1(1,6)	
Muy tardía(> 1 año)	2 (2,3)	0	2(1,3)	

Ambos grupos de individuos tuvieron una baja mortalidad. Al analizar la muerte de cualquier causa (3,1%) y la de origen cardíaco (1,3%) no se observaron diferencias significativas entre ambos. De igual modo la ocurrencia de IAM durante el período de tres años fue muy similar (*on label*: 1(1,4%) vs *off label* 2(2,3%); $p=0,49$) (Tabla 5).

Se registraron 34 eventos cardíacos mayores combinados

(Muerte/Infarto Cardíaco no fatal/ Necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada). Sin demostrarse una diferencia significativa entre el grupo *on label* con respecto al grupo *off label*, 21,1% vs 21,6% respectivamente; $p=0,94$).

Tabla 5. Eventos cardíacos mayores durante el de seguimiento.

	Off label (n=88)	On label (n=71)	Total (n=159)	p
Muerte	2(2,3)	3 (4,2)	5(3,1)	0,48
Muerte cardíaca	2(2,3)	0	2(1,3)	0,20
IAM no fatal	2(2,3)	1(1,4)	3(1,9)	0,69
NRLT	14(15,9)	11(15,5)	25(15,7)	0,94
Muerte/IAM no fatal/NRLT	19(21,6)	15(21,1)	34(21,4)	0,94

El análisis reflejó una elevada supervivencia libre de eventos para ambos tipos de indicaciones de uso de stent liberador de paclitaxel, (*On label*: 78,8% vs *Off label*: 78,4%), sin diferencias significativas ($p=0,97$). (Gráfico 2).

Discusión

Recientemente se publicó un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, que informa un aumento de la mortalidad a largo plazo en pacientes tratados con balones y stent liberadores de paclitaxel en arterias periféricas. Este hallazgo sorprendió a la comunidad científica y resulta contradictorio, con la gran cantidad de evidencia acumulada, sobre el uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en las arterias coronarias, donde está muy bien establecido su seguridad y eficacia.⁸

Desde su aprobación por la FDA en el año 2004 hasta que la siguiente generación de stent liberadores de medicamentos estuvo disponible en 2010, millones de pacientes fueron tratados con stent liberadores de paclitaxel en sus arterias

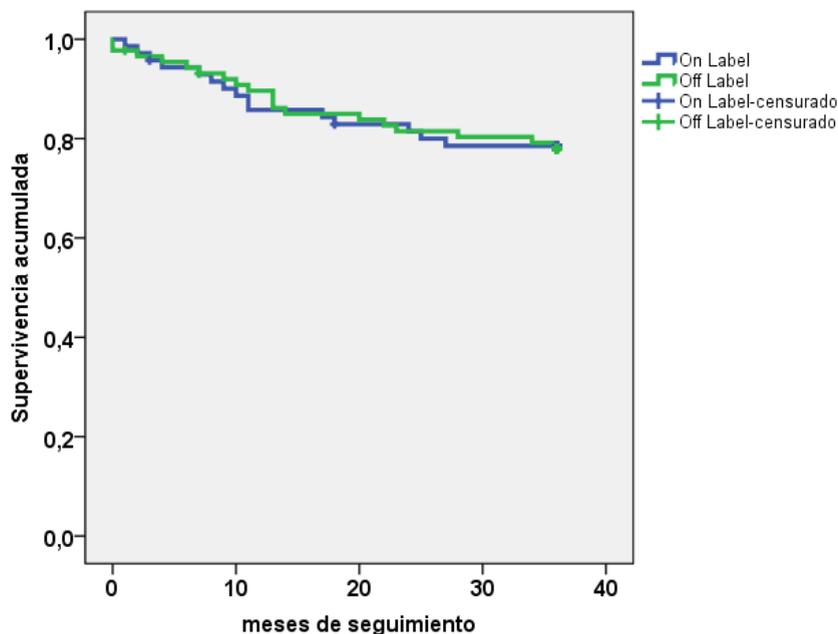


Gráfico 2. Supervivencia libre de eventos cardíacos mayores
Test de rangos logarítmicos (Mantel-Cox) $p=0,97$

coronarias. El hecho de que los SLP hayan sido utilizados en el grupo control de numerosos estudios para la evaluación de nuevos stent, hace que esté bien documentado su uso durante seguimientos por tres y cinco años.^{9,10}

La compañía española Iberhospitex S.A. cuya división Cordinamic ha diseñado y comercializado los stents Active® y Active Small®, que utilizan como plataforma los stents Apolo® y Apolo Small®, el polímero portador de la droga es llamado P-5 y es un derivado del Triflusal, sustancia con propiedades antiagregantes y antiinflamatorias. Este modelo es el SLF, que distribuye de forma oficial el Ministerio de Salud Pública a la Red Cardiológica Cubana para su utilización en los laboratorios de hemodinámica y son objeto de estudio en la presente investigación.

Stent liberadores de paclitaxel en pacientes multiarteriales

El 63,6% de los pacientes incluidos en el grupo *off label* fueron abordados en más de una lesión con stent liberador de paclitaxel. Esta es la condición más frecuente dentro de las consideradas *off label* que se encontró en la presente serie y es muy superior a lo reportado por un trabajo publicado por Galløe y colaboradores¹¹. Dicha investigación es desarrollada por una universidad danesa en el que evaluaron el impacto del incremento de las lesiones y las características de los pacientes consideradas *off label*, luego de 5 años de seguimiento de 2098 pacientes, tras el implante de stent de primera generación de sirolimus y paclitaxel, reporta que 602 pacientes (42,8%) son tratados en más de una lesión en el

grupo SLP.

Otro reporte en 929 pacientes en Daegu, Korea¹² que evaluó a cinco años pacientes con indicación *on label* y *off label* para uso de SLF entre 2005 y 2007 solo incluye un 8,5% de enfermos con múltiples lesiones a dilatar.

Sin embargo, uno de los estudios más importantes acerca del uso de los SLF, se realizó con la utilización de SLP en enfermedad coronaria multivasos comparado a la cirugía de revascularización miocárdica, el estudio SYNTAX¹³. En esta investigación prospectiva multicéntrica, que aleatorizó a 1.800 pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo o de tres vasos a cirugía de bypass o a ICP con un stent de paclitaxel (Taxus). A un año de seguimiento, la incidencia de eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos mayores fue significativamente más alta en el grupo de ICP (19,2% vs. 11,5%, $p < 0,001$, y 14,6% vs. 5,5%, $p < 0,001$, respectivamente), mientras que la tasa del punto final compuesto de muerte por todas las causas/Accidente cerebrovascular/IAM fue similar en ambos grupos (8,0% vs. 6,6%, $p = 0,39$). En el seguimiento a cinco años, el grupo tratado con ICP tuvo una incidencia mayor de eventos cardíacos mayores (37,5% vs. 24,2%, $p < 0,001$ y NRLT (25,4% vs. 12,6%, $p < 0,001$); mientras que la incidencia de accidente cerebro vascular fue similar a cinco años en ambos grupos (3,0% vs. 3,5%, $p = 0,66$). Sin embargo, los resultados (de manera similar a como ocurrió en el seguimiento a un año) dependieron de la complejidad anatómica de las lesiones, definida por el sistema de puntaje. En el subgrupo

de pacientes con un puntaje SYNTAX bajo (0-22) el grupo de ICP tuvo una incidencia de ECM similar (33,3% vs. 26,8%, $p = 0,21$) pero mayor incidencia de NRLT (23,1% vs. 14,9%, $p = 0,038$), mientras en los subgrupos con un puntaje SYNTAX intermedio (23-32) o alto (≥ 33) el CABG demostró superioridad significativa en términos de ECM, muerte, IAM y NRLT; las diferencias en el ECM en favor de la cirugía fueron aún mayores en los diabéticos. El estudio concluyó que los resultados a cinco años de la revascularización quirúrgica o con ICP con un SLP de primera generación en pacientes con enfermedad de tres vasos, sugieren que la CRM debe permanecer como el estándar de manejo pues se traduce en tasas significativa-mente menores de muerte, IAM y revascularización repetida, con tasas de ACV similares, aunque en pacientes con un puntaje SYNTAX bajo la ICP es una estrategia de revascularización aceptable, a expensas de tasas significativamente mayores de revascularización repetida.

Stent liberadores de paclitaxel como tratamiento de la reestenosis.

En el grupo de pacientes tratados en el grupo *off label* el 23,9% presentó una reestenosis de procedimientos previos con stent metálico convencional. La efectividad de los stent liberadores de medicamentos en esta situación ha sido probada y es de hecho el tratamiento más recomendado¹⁴ para la reestenosis de stent metálico.¹⁵ Un estudio de Flores y colaboradores en la Coruña, España¹⁶ describen que un 47% de los enfermos con indicación *off label* son multiarteriales y solo un 13% son tratados por una reestenosis, siendo la frecuencia en la investigación que se expone muy superior. Un registro alemán¹⁷ entre los años 2005 y 2006 incluyó 2 366 *off label*, de los cuales el 31% tenía una reestenosis.

El estudio TAXUS V ISR¹⁸ encuentra una reducción significativa de la reestenosis repetida y eventos cardíacos mayores con el uso de stent liberador de paclitaxel. Por otra parte, el estudio ISAR-DESIRE que compara el tratamiento de la reestenosis de stent metálico convencional, con implante de un SLP frente a la angioplastia de balón, demuestra que el implante de un stent liberador de sirolimus o paclitaxel se relaciona con una reducción significativa de la reestenosis binaria repetida en comparación con la angioplastia de balón, obteniéndose los mejores resultados con el stent liberador de sirolimus.

Otras indicaciones off label

Otras situaciones como la localización de las lesiones en injertos quirúrgicos, tronco de coronaria izquierda, bifurcaciones, oclusiones totales crónicas y lesiones ostiales, así como la utilización de los SLP en contexto de ICP primario y en vasos pequeños, también están incluidas en el grupo *off label* de la serie que se presenta. Sin embargo, ninguna de

estas características tiene una frecuencia superior al 10% dentro de los enfermos del grupo.

Evolución de los pacientes con stent liberador de paclitaxel con indicación off label

En la investigación que se presenta los pacientes tratados con stent liberador de paclitaxel con indicación tanto *on label* como *off label*, a los tres años de seguimiento evolucionan de forma favorable, sin diferencias significativas en la presentación de eventos cardiovasculares mayores, trombosis y restenosis, lo cual coincide con el encontrado con múltiples estudios desarrollados previamente.

En el 3,4% de los pacientes del grupo *off label* se presentaron eventos de trombosis tardía. Estudios previos presentados, también reportan una pequeña incidencia de esta complicación grave, en los enfermos tratados con stent liberadores de paclitaxel, con características *off label*.

Un registro reciente que incluyó 1 120 pacientes sin criterios de inclusión clínicos ni angiográficos de 40 sitios clínicos, para la evaluación post aprobación de stent ION® (TAXUS Element) stent de cromo platino liberador de paclitaxel, confirmó su eficacia y seguridad, con muy baja incidencia de eventos cardíacos mayores y trombosis del 2,5% a los dos años.¹⁹

De los registros que involucraron los stents liberadores de paclitaxel, el primero en publicarse fue el WISDOM (Web Based TAXUS International Data Transitional Registry Program)²⁰, diseñado para observar la eficacia y seguridad de los stents liberadores de paclitaxel en el mundo real. Se incluyeron 778 pacientes de 22 países, donde se informa un porcentaje de trombosis del 0,6% (4 de 717 pacientes). En el seguimiento a largo plazo (dos años) no se aprecian trombosis tardía o muy tardía.

En el registro OLYMPIA²¹ se fundamentó en la seguridad del Taxus Liberté® en pacientes con lesiones complejas, multivasos y mayor comorbilidad (50% diabéticos). El mismo Demuestra que los 529 pacientes en Fase I, seguidos hasta 12 meses, presentan una tasa de trombosis tardía de 1,7%, al tiempo que, 2.066 pacientes en Fase III, seguidos por seis meses, presentaron una tasa de 0,5%.

El registro MILESTONE²², que permite evaluar el patrón de uso del Taxus Express®, demuestra en 12 meses de seguimiento tardío, una incidencia de trombosis del stent confirmada angiográficamente de 1,3% y presumible de 0,39% (muerte súbita: 0,3% e infarto de miocardio relacionado al vaso tratado: 0,09%).

El Registro ARRIVE I²³ fue el estudio de control en Estados Unidos para comprobar la seguridad de los SLP en torno a su aprobación; participaron 2.585 pacientes de 50 centros. La tasa de Eventos Cardíacos Mayores (ECM) al año es del 6,9%

en todos los pacientes, y del 8,5% en los que recibieron SLP por lesiones largas (> 20 mm). Después de la aprobación, se ampliaron los resultados de ARRIVE I en el estudio ARRIVE II²⁴, para controlar la seguridad al estudiar a 5.007 pacientes consecutivos en 53 centros, incluidos los casos con lesiones complejas (65%), stents múltiples (38%) y diabetes (32%). Los hallazgos a los 6 meses mostraron una tasa global de ECM del 3,6%, con unas tasas bajas de muerte cardíaca (0,7%), IAM (1,2%) y NRLT (2,5%).

En el año 2013 se publican los resultados del registro REWAC que evaluó el desempeño clínico del stent Active®, el cual es objeto esta investigación en población de 5 países (incluida Cuba), su propósito fue estudiar la incidencia de NRLT durante 6 meses y los eventos clínicos mayores durante dos años en 537 pacientes. La incidencia de trombosis aguda fue del 0.14% y la NRLT del 0.89% a los 6 meses, 1.08% al año y 1.49% a los dos años, con una incidencia acumulada de 3.54%. La muerte de origen cardíaco fue 0.93%, el infarto del miocardio 0.37% y la cirugía cardíaca 0.19%, sin reportarse casos de trombosis muy tardía. Lo que le permitió concluir que el implante de este tipo de stent coronario está asociado con evolución favorable.

Conclusiones

Los pacientes en los que se implantaron stent liberadores de paclitaxel Active® con indicaciones *off label*, tuvieron una incidencia de muerte, infarto del miocardio, necesidad de nueva revascularización y eventos cardíacos combinados, similar a la que se encuentra en los pacientes tratados con indicación *on label*, luego de tres años de seguimiento. Se produce un discreto aumento de la trombosis tardía y muy tardía en este grupo de individuos, por lo que pueden considerarse dispositivos efectivos y seguros.

Referencias bibliográficas

1. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. Breve historia de los stents coronarios. Revista Española de Cardiología [Internet]. mayo de 2018 [citado 11 de junio de 2019];71(5):312-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893217307443>
2. Jeschke E, Searle J, Günster C, Baberg HT, Dirschedl P, Levenson B, et al. Drug-eluting stents in clinical routine: a 1-year follow-up analysis based on German health insurance administrative data from 2008 to 2014. BMJ Open [Internet]. julio de 2017 [citado 8 de junio de 2019];7(7):e017460. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-017460>
3. Ortiz MC, Carrillo DC, Cepeda MC. Uso «*off label*» de Stents Coronarios Medicados: Factores pronósticos en el Seguimiento. Revista chilena de cardiología [Internet]. 2012;31:112-7. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So718-85602012000200005&nrm=iso
4. Park K-H, Kim U, Lee C-H, Son J-W, Park J-S, Shin D-G, et al. Five-year clinical outcomes of drug-eluting stents according to on-label and off-label use. Korean J InternMed [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 9 de junio de 2019];31(4):678-84. Disponible en: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2015.045>
5. Mori H, Finn AV. Avances reveladores sobre la trombosis del stent. Revista Española de Cardiología [Internet]. diciembre de 2017 [citado 9 de junio de 2019];70(12):1036-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030089321730413X>
6. García E, Serra A, Zueco JJ, Larman M, Rumoroso JR, Moreu J, et al. Long-Term Clinical Performance of Paclitaxel-Eluting Stents Coated With a Bioactive Polymer (P-5) Containing a Triflusal Derivative: Results of the REWAC Registry. J invasivcardiol 2013;25(8):391-396. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/255178558>
7. Aroche AR, Rodríguez NAY, García HRA, Hernández NM, Obregón SAG, Aldama PLI. Efectividad de la intervención coronaria percutánea con stent liberador de paclitaxel frente a stent convencional. Rev cuba cardiol cir cardiovasc [Internet]. 2020 [citado 2020 Ago 26];26(3):[aprox. o p.]. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1011>
8. Baumgartner I, Schindewolf M. The paclitaxel story in cardiovascular medicine. EuropeanHeartJournal [Internet]. 17 de enero de 2020 [citado 28 de mayo de 2020];ehz881. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz881/5709156>
9. Tuttle MK, Popma JJ. A Retrospective Look at Paclitaxel Use in the Coronary Arteries [Internet]. EndovascularToday. sep 2019;18(9): 80-84; [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://evtoday.com/articles/2019-sept/a-retrospective-look-at-paclitaxel-use-in-the-coronary-arteries>
10. Stefanini G, Byrne R, Windecker S, Kastrati A. State of the art: coronary artery stents – past, present and future. EuroIntervention [Internet]. agosto de 2017 [citado 11 de

- junio de 2019];13(6):706-16. Disponible en: http://www.pronline.com/eurointervention/120th_issue/107
11. Galløe AM, Abildgaard U, Kelbæk H, Bligaard N, Jeppesen JL, Thuesen L, et al. Worsening Clinical Outcome with Increasing Number of So-Called Off-Label or Unapproved Indications for Use of Drug Eluting Stents. *WJCD* [Internet]. 2016 [citado 31 de mayo de 2020];06(07):224-34. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/wjcd.2016.67025>
 12. Park K-H, Kim U, Lee C-H, Son J-W, Park J-S, Shin D-G, et al. Five-year clinical outcomes of drug-eluting stents according to on-label and off-label use. *Korean J InternMed* [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 31 de mayo de 2020];31(4):678-84. Disponible en: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2015.045>
 13. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *EuropeanHeartJournal* [Internet]. 2 de octubre de 2014 [citado 9 de junio de 2019];35(40):2821-30. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu213>
 14. Kastrati A, Mehilli J, Beckerath N von, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-Eluting Stent or Paclitaxel-Eluting Stent vs Balloon Angioplasty for Prevention of Recurrences in Patients With Coronary In-Stent Restenosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 12 de enero de 2005 [citado 1 de junio de 2020];293(2):165-71. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200152>
 15. Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: A Systematic Review. *Journal of Geriatric Cardiology* [Internet]. 28 febrero 2018 [citado 1 de junio de 2020];15(2):173-84. Disponible en: http://www.jgc301.com/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20170709001&flag=1
 16. Flore RX, Marzoa RRM, Abugattás de TJP, Piñon EP, Aldama LG, Salgado JF, et al. Long-Term Results With the Off-Label Use of Paclitaxel-Eluting Stents. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* [Internet]. enero de 2008 [citado 1 de junio de 2020];61(7):695-704. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585708602066>
 17. Bauer T, Nienaber CA, Akin I, Kuck K-H, Hochadel M, Senges J, et al. for the DES.DE Study Group. Comparison between on-label versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice: results from the German DES.DE-Registry. *Clin Res Cardiol* [Internet]. agosto de 2011 [citado 1 de junio de 2020];100(8):701-9. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-011-0301-8>
 18. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al. Paclitaxel-Eluting Stents vs Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis Within Bare-Metal Stents: The TAXUS V ISR Randomized Trial. *JAMA* [Internet]. 15 de marzo de 2006 [citado 1 de junio de 2020];295(11):1253. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.295.11.1253>
 19. Cannon LA, Kimmelstiel CD, White A, Hill R, Grady TP, Myers PR, et al. Clinical outcomes following implantation of the IONTM paclitaxel-eluting platinum chromium coronary stent in routine clinical practice: Results of the ION U.S. post-approval study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2019 [citado 1 de junio de 2020];94(3):334-41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ccd.28044>
 20. Abizaid A, Chan C, Lim Y-T, Kaul U, Sinha N, Patel T, et al. Twelve-Month Outcomes With a Paclitaxel-Eluting Stent Transitioning from Controlled Trials to Clinical Practice (the WISDOM Registry). *The American Journal of Cardiology* [Internet]. octubre de 2006 [citado 9 de junio de 2019];98(8):1028-32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914906012768>
 21. Ahmed WH, Mendiz OA, Thomas MR, for the TAXUS OLYMPIA Participating Physicians. Usage patterns and 1-year outcomes with the TAXUS Liberté stent: Results of the TAXUS OLYMPIA registry. *CathetCardiovascIntervent* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 9 de junio de 2019];77(7):979-92. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccd.22805>
 22. Niemela K, Chevalier B, Stoerger H, Bilodeau L, Brito F, Russell M. Taxus express stent usage patterns and clinical outcomes: 12 mois results from the european subset of the global MILESTONE-II registry. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(suppl A) (Abstract;807-6-50A)
 23. Lasala JM, Cox DA, Dobies D, Muhlestein JB, Katopodis JN, Revtyak G, et al. Usage patterns and 2-year outcomes with the TAXUS express stent: Results of the US ARRIVE 1 registry. *CathetCardiovascIntervent*

[Internet]. 1 de octubre de 2008 [citado 9 de junio de 2019];72(4):433-45. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/ccd.21618>

24. Lasala J, Cox D, Lewis S, Tadros P, Haas R, Schweiger M, et al. Expanded use of the TAXUS Express Stent: two-year safety insights from the 7,500 patient ARRIVE Registry programme. EuroIntervention [Internet]. mayo de 2009 [citado 9 de junio de 2019];5(1):67-77. Disponible en:
http://www.pconline.com/eurointervention/19th_issue/11

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Ronald Aroche
Aportela, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
(CIMEQ). La Habana, Cuba. E-mail:
ronald.aroche@infomed.sld.cu

Uno de los coautores firmantes del presente manuscrito es editor ejecutivo de Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, se han tomado todas las medidas previstas para el procesamiento y evaluación de los manuscritos en este tipo de casos.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](#).