REVISIÓN NARRATIVA

Dispositivos endovasculares liberadores de Paclitaxel ¿beneficio o problema sanitario?

Ciclo de Metodología Científica II - 2020

GRUPO: 70

TUTORES:

Dr. Fernandez, Ricardo.

Dra. Alcantara, Anna.

Departamento Básico de Cirugía.

AUTORES:

Br. Abreo, Santiago

Br. Pastre, Flavia.

Br. Pelufo, Paula.

Br. Piazze, Alvaro.

Br. Vargas, Marcela.

Br. Vazquez, Josefina.

RESUMEN 2
INTRODUCCIÓN 4
MARCO TEÓRICO 6
OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS 11
METODOLOGIA 12
DISCUSIÓN 13
CONCLUSIÓN 21
AGRADECIMIENTOS 22
BIBLIOGRAFÍA 23
ANEXO: 26

RESUMEN

Introducción: La arteriopatía obstructiva crónica de miembros inferiores, es una enfermedad de alta prevalencia, que conlleva un alto nivel de comorbilidades y costo socioeconómico. Se han desarrollado múltiples alternativas terapéuticas dentro de las que se encuentran tratamientos endovasculares miniinvasivos, utilizando *stents* y/o balones, ya sea simples o liberadores de drogas.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es determinar el beneficio del uso de los dispositivos endovasculares liberadores de drogas, dado que años atrás un polémico metaanálisis demostró que su uso podría asociar un aumento en el riesgo de mortalidad.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos, utilizando diferentes motores de búsqueda, para lograr encontrar la mayor cantidad de artículos pertinentes a nuestros objetivos. Resultando en una revisión narrativa de los estudios publicados hasta la fecha, mostrándose un estudio cronológico de los avances, controversias y diferentes resoluciones que fueron surgiendo entorno a esta publicación.

Discusión: Se contrastaron los diferentes puntos de vista tanto a favor como en contra de dichos dispositivos, encontrando que la principal problemática se encontraba en los criterios de inclusión de las poblaciones de estudio, justificando así los resultados opuestos frente a la misma disyuntiva.

Conclusión: Se determinó que para establecer significativamente el beneficio de estos dispositivos, se debería ahondar en su estudio, realizando ensayos clínicos aleatorizados, con un tamaño muestral significativo. Por otro lado, se debe destacar la importancia de lograr realizar estudios independientes libres de sesgos, y conflictos de intereses, ya que la vasta mayoría de los estudios publicados, son patrocinados por farmacéuticas que buscan aprobar este tipo de dispositivos liberadores de drogas.

Palabras clave: “peripheral artery disease" "drug-coated balloon" "paclitaxel- coated balloon" "target lesion revascularization" "critical limb ischemia" “intermittent claudication"

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive arteriopathy of the lower limbs is a highly prevalent disease, which carries a high level of comorbidities and socioeconomic cost. Multiple therapeutic alternatives have been developed, including mini-invasive endovascular treatments, using stents and / or balloons, either simple or drug-eluting.

Objective: The objective of this review is to determine whether or not there is a benefit on using drug-eluting endovascular devices, given that years ago a controversial meta-analysis showed that its use could be associated with an increased risk of mortality.

Methodology: A bibliographic search was carried out in various databases, using different search engines, in order to find the largest number of articles relevant to our objectives. Resulting in a narrative review of the studies published to date, showing a chronological study of the advances, controversies and different resolutions that were emerging around this publication.

Discussion: Different points of view were contrasted both in favor and against these devices, finding that the main problem was the inclusion criteria of the study populations, thus justifying the opposite results against the same dilemma.

Conclusion: It was determined that to significantly establish the benefit of these devices, their study should be deepened, conducting randomized clinical trials with a significant sample size. On the other hand, the importance of achieving independent studies free of biases and conflicts of interest should be highlighted, since the vast majority of published studies are sponsored by pharmaceutical companies that seek to approve this type of device.

Keywords: "peripheral artery disease" "drug-coated balloon" "paclitaxel-coated balloon" "target lesion revascularization" "critical limb ischemia" "intermittent claudication"

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía obstructiva crónica de los miembros inferiores (AOC MMII) corresponde a la enfermedad oclusiva y estenosante de los ejes arteriales de dichas extremidades, representando una manifestación segmentaria y periférica de la enfermedad aterosclerótica, que da cuenta del 90% de los casos(1).

El tratamiento de esta enfermedad posee un importante pilar médico, basado en el control de los factores de riesgo modificables, ejercicio físico y el uso de drogas que ayudan a paliar los síntomas. A su vez, es una enfermedad que en sus etapas avanzadas requiere inevitablemente tratamiento intervencionista o quirúrgico(1).

El desarrollo de dispositivos endovasculares capaces de restablecer el flujo sanguíneo arterial periférico en los miembros inferiores ha marcado sin lugar a dudas un hito en el tratamiento de esta patología, dando génesis a un amplio campo de desarrollo tecnológico el cual persigue el perfeccionamiento del rendimiento terapéutico de los mismos.

Sin embargo, los intereses comerciales por parte de la industria han sido vinculados con publicaciones científicas a favor de la utilización de nuevas tecnologías con resultados carentes de credibilidad desde el punto de vista estadístico, causando revuelo en la comunidad científica en los últimos años.

Es en esta línea que Konstantinos Katsanos, radiólogo intervencionista de origen griego, pública en el año 2016 un metaanálisis titulado "*Comparative Effectiveness of Plain Balloon Angioplasty, Bare Metal Stents, Drug-Coated Balloons, and Drug-Eluting Stents for the Treatment of Infrapopliteal Artery Disease: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*" concluyendo la superioridad de los *stents* liberadores de paclitaxel sobre los métodos convencionales (angioplastia con balón y stent desnudo), pero cuestionando la veracidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en el estudio(2).

Recientemente, en el año 2018, Katsanos publica en la prestigiosa revista *Journal of the American Heart Assosciation* un nuevo metaanálisis en el cual anunció una fuerte asociación entre la aplicación de dispositivos liberadores de paclitaxel en el sector femoropoplíteo y un aumento en la mortalidad a mediano-largo plazo proporcional a la dosis de dicho citostático(3).

Es así que surge gran controversia en este ámbito respecto a los beneficios y al potencial riesgo del uso de dispositivos liberadores de paclitaxel, siendo Katsanos y la industria los principales protagonistas.

De esta manera, dicha controversia será el eje principal de la actual revisión, analizando los riesgos y beneficios acerca del uso de los *stents* y balones liberadores de droga como tratamiento de la AOC MMII en el sector infrapoplíteo, bajo una mirada imparcial y objetiva.

MARCO TEÓRICO

La AOC MMII es una importante causa de invalidez en el mundo occidental. Es difícil determinar su real frecuencia, manejándose una prevalencia total de 3 a 10% la cual asciende a 15 a 20% si se toman en cuenta los mayores de 70 años. Se ha estimado una tasa de claudicación intermitente dolorosa (CID) del 6% en individuos que rondan los 60 años(1).

Por otro lado, las características de la población de riesgo (añosos, diabéticos, dislipémicos, tabaquistas) determinan que el screening poblacional presente una relación costo-beneficio desfavorable(1).

La base patogénica de esta enfermedad se basa en la limitación periférica del flujo arterial en los miembros inferiores, cuyos ejes vasculares se encuentran afectados por la enfermedad aterosclerótica diseminada. La lesión anatomopatológica característica es la placa de ateroma(1).

La aterogénesis es explicada por la inflamación crónica de la pared arterial como respuesta a la lesión endotelial generada por los diversos factores de riesgo modificables (mal control metabólico, tabaquismo, dislipemia) y no modificables (sexo, edad avanzada) que presenta esta población(1).

Ocurre entonces la interacción dinámica de los distintos factores agresores del endotelio, la participación de factores inmunológicos, adhesión plaquetaria, acumulación de lípidos, migración y mutación de células musculares lisas de la capa media arterial, así como la producción y depósito de matriz extracelular(1)

La presencia de placas de ateroma en la luz arterial determina el desarrollo de una serie de alteraciones hemodinámicas de las que se destacan el aumento de las resistencias vasculares periféricas, el desarrollo de flujo turbulento, la caída de la presión arterial en el sector post estenótico y disminución de la onda de pulso, resultando en el déficit del aporte tisular de oxígeno en tejidos distales irrigados por el vaso afectado, configurando hipoxia tisular, isquemia tisular y necrosis(1).

Dichas alteraciones representan las manifestaciones clínicas de la AOC MMII, a saber: dolor isquémico (CID, dolor de reposo) y lesiones tróficas. Las manifestaciones clínicas tienden a

ser proporcionales a la complejidad de las lesiones. De esta manera, en la historia natural de la enfermedad existe un periodo asintomático que puede evolucionar a sintomático, siendo el signo capital la CID. Con el progreso de la enfermedad, el dolor se hace de reposo, estado funcional que forma parte de la denominada isquemia crítica, apareciendo en la evolución las lesiones necróticas. Se entiende por isquemia crítica a aquella que ha llevado al dolor de reposo o a lesiones tróficas del pie, es decir a los estadios III y IV de la clásica escala de Fontaine(4). La definición de isquemia crítica tiene su componente hemodinámico dado por una marcada caída de presiones a nivel del tobillo y el primer dedo del pie(1).
La isquemia crítica representa un grupo de pacientes con riesgo de pérdida del miembro afectado. Esta amenaza la viabilidad del miembro justifica una actitud diagnóstica y terapéutica precoz y agresiva(1).

El descubrimiento de la angioplastia transluminal fue un hecho involuntario, cuando en 1963 durante la realización de una aortografía, Dotter introdujo un catéter retrógrado a través de una arteria ilíaca ocluida. (5)

El 16 de enero de 1964 fue realizada la primera dilatación transluminal intencional en una anciana con necrosis de miembro inferior, que rechazaba la amputación. En dicho procedimiento se pasó una guía a través de una arteria poplítea estenosada, que fue a continuación dilatada con catéteres coaxiales de polietileno. Para noviembre de 1964 fue publicada la nueva técnica, y en los años siguientes Porstmann y Wierny, Zeitler y Muller y van Andel popularizaron la misma en Europa. (5)

Fue Andreas Gruntzing, radiólogo y cardiólogo alemán, quien desarrolló y aplicó con éxito un ingenioso catéter balón de polivinilo de doble luz, permitiendo la dilatación arterial periférica, renal y coronaria.
El 16 de setiembre de 1977 se realizó la primera angioplastia transluminal coronaria, siendo este un hecho histórico en el tratamiento de la enfermedad coronaria.(5)

Sin embargo, en sus inicios, la angioplastia coronaria con balón presentó elevadas tasas de restenosis, con una pérdida prácticamente completa del beneficio clínico de la intervención en un 30 a 40% de los pacientes a los 6 a 9 meses posteriores al procedimiento.
La restenosis se debe a la respuesta monomorfa de la pared arterial ante la injuria. Por definición, la angioplastia es una injuria controlada de la pared arterial, ergo este procedimiento da lugar, en plazos variables a hiperplasia intimal. (5)

Frente a las limitaciones de la angioplastia transluminal con balón, ocurrió un desarrollo tecnológico sin precedentes en el campo del intervencionismo endovascular, lográndose el desarrollo de dispositivos que permitían mantener en el tiempo el efecto positivo de la angioplastia evitando el retroceso o *recoil* arterial y la reestenosis, denominados *stents* arteriales.

No fue hasta 1986, que Puel y Sigwart establecieron otro hito en la historia al implantar de manera independiente el primer *stent* coronario autoexpandible (Wallstent, Schneider AG; Bulach, Suiza). Al año siguiente, Palmaz y Schatz desarrollaron un *stent* expandible por balón que es el tipo utilizado hasta nuestros días. (5)

Los primeros *stents* arteriales realizados de acero inoxidable asociaron una elevada tasa de trombosis arterial aguda y subaguda obligando al uso de anticoagulantes con complicaciones hemorrágicas.(5)

Tras la identificación de la hiperplasia intimal como el principal factor determinante de restenosis, la respuesta fue la aplicación de fármacos antiproliferativos.(5)

Los *stents* evolucionaron rápidamente para pasar a ser dispositivos eficientes de liberación local de fármacos.(5) En 1999, Sousa implantó en Brasil el primer *stent* farmacoactivo. El sirolimus y el paclitaxel fueron los dos fármacos antiproliferativos utilizados inicialmente. (5)

La FDA aprobó el uso de *stents* recubiertos de paclitaxel en las arterias periféricas en noviembre del 2012.(6)

Este fármaco actúa uniéndose a la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, fomentando su proliferación aberrante e inhibiendo su desensamblaje.(6) El resultado final es la imposibilidad de la célula para continuar con la mitosis, deteniéndose en su fase M e inhibiendo así la hiperplasia intimal en la zona tratada (asociada a la alta tasa de reestenosis). (6)

Generalmente, los catéteres de balones con paclitaxel contienen una combinación de la droga sólida y un excipiente o espaciador, que modula la transferencia del fármaco hacia las paredes del vaso luego de la insuflación del balón.(7)

Los dispositivos actuales logran una transferencia del 3-5% de la droga, siendo cerca del 90% del paclitaxel termina siendo liberado a la circulación sistémica.(8)

El paclitaxel es usado como fármaco anti-neoplásico en la quimioterapia, siendo clave su perfil lipofílico, el que le permite permanecer en los tejidos por más tiempo luego de ser administrado. Al ser usado dentro de la luz arterial se prolonga la retención tisular y su biodisponibilidad por un período poco predecible que puede ir desde meses hasta años. (9)

Si bien actualmente no existen muchos datos sobre la exposición a largo plazo de dosis bajas de paclitaxel (10^3 veces menor que la usada para evitar la reestenosis), se ha descrito la aparición de necrosis fibrinoide, degeneración aneurismática, inflamación de pequeños vasos, necrosis focal en masas musculares distales, e inhibición de proliferación endotelial. (9)

Dentro del vasto abanico de autores que han estudiado este fármaco, se encuentra Katsanos.

Konstantinos Katsanos es un médico griego nacido en 1977, con una maestría en farmacología y farmacocinética, y una subespecialidad en Radiología Intervencionista.(10) Actualmente se desempeña como Consultor en Radiología Intervencionista en Kings College, de Londres. Dentro de sus estudios de posgrado y doctorado, adquirió una amplia experiencia en el campo de la farmacología aplicada, y terapias percutáneas mínimamente invasivas guiadas por imágenes durante más de una década.(10) Actualmente, sus intereses académicos se centran en las terapias endovasculares de la isquemia de los miembros inferiores, entre otros. (10)

Presenta un historial de investigación muy exitoso y productivo; fue co-solicitante en una serie de proyectos de investigación clínica nacionales e internacionales con un financiamiento total de más de 1,500,000 Euros.(10) Es autor o coautor de más de 100 artículos originales en revistas internacionales revisadas por pares, y recopiló cerca de 1000 citas (índice h = 17 sin autocitas).(10)

Como ya fue mencionado; en 2016 publica un metaanálisis que demuestra con un alto nivel de evidencia que para el tratamiento de la AOC MMII, los *stents* liberadores de droga se asocian a menor tasa de restenosis, revascularización del sitio blanco, y amputación en comparación a los balones y *stents* simples en el primer año. (2) Este estudio de 2016 mostró con un nivel de evidencia bajo-moderado, que los balones con paclitaxel, reducen las reintervenciones comparados con *stents* y balones simples. (2)

En 2018 publica un segundo metaanálisis en el cual evalúa la mortalidad y el riesgo de amputación tras el uso de balones recubiertos de paclitaxel demostrando en ambas variables un aumento de su riesgo de aproximadamente 50% a los 2-5 años de su utilización. Concluye

que es necesario investigar más en forma urgente al demostrarse un riesgo en la bioseguridad. (9)

Luego del estudio publicado por Katsanos en 2018, surgen numerosas investigaciones evaluando la bioseguridad del paclitaxel. El estudio titulado INPACT-DEEP demostró alta tasa de amputación en extremidades tratadas con dispositivos con paclitaxel y otros estudios(11) demostraron el aumento de la tasa de mortalidad en pacientes tratados con el mismo fármaco.

A pesar de los numerosos estudios que comprueban el riesgo de esta droga en el procedimiento de revascularización, este fármaco sigue siendo de libre uso para el tratamiento de esta patología.(12)

A partir de esta información parece preciso revisar los nuevos estudios publicados a partir del reporte de 2018, e intentar esclarecer mediante una revisión narrativa si el paclitaxel es seguro para así determinar pautas más claras en cuanto a su indicación en el tratamiento de esta patología, actualmente guiada por TASC II.(13)

OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica acerca del uso de los *stents* y balones liberadores de droga como tratamiento de la AOC MMII en el sector infrapoplíteo, analizando los riesgos y beneficios bajo una mirada imparcial y objetiva.

Objetivos específicos

- Desglosar la información en base a los hallazgos de Katsanos publicados en 2018, planteando así tres etapas cronológicas correspondientes: al manejo de la AOC de MMII previo a esta publicación, las repercusiones posteriores, y los nuevos planteos que surgen de la misma.
- Evaluar los cambios en la terapéutica de esta patología luego del hallazgo de Katsanos.
- Investigar las terapéuticas a futuro.
- Generar propuestas para avanzar en la investigación sobre la mortalidad del Paclitaxel, e identificar la causalidad del mismo.

METODOLOGIA

Realizar una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed (Medline), EMBASE (Excerpta Medical Database), AMED (Allied and Complementary medicine Database), Scopus, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) y Timbo, utilizando las variables:

- Cochrane
- femoral artery
- popliteal artery
- femoropopliteal artery
- late lumen loss
- restenosis
- target lesion
- revascularization
- peripheral angioplasty
- stent
- randomized,
- balloon angioplasty
- paclitaxel-eluting balloons
- paclitaxel-coated balloons
- paclitaxel-eluting *stents*
- paclitaxel-coated *stents*
- paclitaxel-eluting *stents*
- drug-coated balloons
- drug-eluting stent

Criterios de inclusión:

-Estudios aleatorizados y no aleatorizados.

-Investigación de stent o balón recubierto con paclitaxel / liberador de paclitaxel en la arteria femoropoplítea.

-Pacientes con arteriopatía obstructiva crónica de la arteria femoral y/o poplítea, y síntomas de claudicación intermitente o isquemia crítica de miembros inferiores.

Criterios de exclusión:

-Tratamiento multi-segmentario.

DISCUSIÓN

PRECEDENTES

El paclitaxel es un fármaco del grupo los taxanos, siendo el primero de los integrantes de este grupo en participar en ensayos clínicos y en recibir la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) como uno de los fármacos antineoplásicos más potentes y eficientes.

Su aparición en el ámbito científico se remonta a la década del 60, cuando un extracto crudo de corteza de un árbol llamado tejo del Pacífico (Taxus brevifolia) fue probado por el National Cancer Institute (NCI) en un programa de detección de especies vegetales a gran escala, en el cual fueron recolectados y evaluados unos 115.000 extractos de 15.000 especies con el objetivo de identificar compuestos naturales con actividad antineoplásica. En la prueba, el mencionado extracto mostró actividad citotóxica.

En 1967 se había aislado e identificado el principio activo de la corteza de T. brevifolia, al cual se le adjudicó el nombre "taxol". En 1971, se publicó su estructura química y entró en el programa de desarrollo de fármacos del NCI.(14) (15)

A pesar de las actividades antitumorales prometedoras, el desarrollo del taxol como agente antineoplásico progresó lentamente por su escasez y la dificultad en su aislamiento, extracción y preparación. Esto generó que la industria farmacéutica, productores agrícolas y autoridades gubernamentales se empeñaran en obtener grandes cantidades de esta sustancia, lo que generó críticas a nivel medioambiental, llevando a su obtención de forma sintética o semisintética. Este hecho logró una gran disponibilidad de taxol, permitiendo la realización de estudios preclínicos, toxicológicos e investigaciones clínicas en pacientes oncológicos.

Se ha utilizado con éxito en el tratamiento del cáncer de ovario, mama metastásico, broncopulmonar, melanoma y otras neoplasias, conformando en algunos casos el esquema terapéutico de primera línea (16). Dado que la reestenosis vascular luego de la aplicación de dispositivos endovasculares corresponde a un proceso proliferativo en sus etapas iniciales, el paclitaxel se convirtió en el candidato ideal para combatir la restenosis. (16)

La cardiología intervencionista ha mostrado un desarrollo exponencial en la segunda mitad del siglo XX. El concepto de la administración de fármacos citostáticos directamente sobre la pared arterial, con el fin de evitar la futura reestenosis fue introducido desde la década del 90. Numerosos trabajos experimentales lograron la administración directa de distintos fármacos en la capa media arterial en modelos animales de lesión endotelial. Edelman y colaboradores

(1990) (17) estudiaron el efecto de la administración de heparina. Muller y colaboradores (1992) utilizaron metotrexate (18). Villa y colaboradores (1994) (19) aplicaron dexametasona. Gradus-Pizlo y colaboradores (1995) (20) estudiaron el efecto de la administración de colchicina.

En la siguiente década fueron desarrollados numerosos dispositivos endovasculares con distintos fármacos y distintas vías de administración, marcando de esta manera una verdadera revolución del intervencionismo coronario y vascular periférico.

Se han invertido gran cantidad de recursos y tiempo en la búsqueda de vías metabólicas celulares, fármacos, regímenes terapéuticos, vías de administración y dispositivos endovasculares de elevada complejidad biomecánica, persiguiendo el objetivo de hallar lo mejor para combatir la reestenosis. Sin embargo, la mayoría de los esfuerzos han sido frustros, persistiendo aún en nuestros días la interrogante de cómo evitar esta complicación. (21)

Los conocimientos adquiridos en el campo de la cardiología intervencionista han sido lento y dificultosamente extrapolados al desarrollo de dispositivos endovasculares utilizados en el sector vascular periférico. Las características de la AOC MMII y el comportamiento particular de la reestenosis en este sector del árbol vascular, ha determinado la necesidad de drogas con una farmacocinética distinta y dispositivos especialmente confeccionados para las arterias periféricas. (22) Numerosos ensayos clínicos controlados y randomizados fueron publicados y muchos dispositivos farmacoactivos liberadores de paclitaxel en el sector femoropoplíteo recibieron el aval de la FDA, CE Mark y otras agencias nacionales e internacionales para su uso masivo. Fue así que el empleo de dichos dispositivos se extendió rápidamente en Estados Unidos de América y la Europa occidental. (22)

Por otro lado, en el auge comercial de esta nueva tecnología para la cirugía vascular periférica, fueron publicados múltiples trabajos en los que se señalaba la posibilidad de un riesgo aumentado de morbilidad, reintervención, amputación y mortalidad en los pacientes tratados con dispositivos liberadores de Paclitaxel. Son ejemplos de lo anteriormente mencionado los ensayos IN.PACT-DEEP(23), ISAR-PEBIS(24), ILUMINATE EU(25) y otros , de los cuales varios fueron rechazados, ignorados o sus resultados atribuidos a factores como la dosis del fármaco, micro embolizaciones o a la falla mecánica del dispositivo.(26)
Concomitantemente, múltiples trabajos marcaron una mayor tasa de mortalidad, reintervención, infarto de miocardio y trombosis del stent para dispositivos farmacoactivos liberadores de paclitaxel en el sector coronario (27). De esta manera, su uso en intervención coronaria tiende a abandonarse pasando a los dispositivos liberadores de sirolimus, lo que no

ocurrió para el intervencionismo periférico, debido a que dichos resultados fueron atribuídos a las diferencias biológicas y técnicas existentes entre la circulación coronaria y del sector femoropoplíteo. (28)

La comunidad científica parecía aprobar el uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el sector femoropoplíteo, basada en los buenos resultados a corto plazo mostrados en ensayos clínicos que utilizaban como "end points" la pérdida luminal a los 6 meses, tasas de reestenosis en los 6 a 12 meses, tasa de reintervención y la permeabilidad al año. De forma curiosa, el único metaanálisis que consideró como "end points" los resultados a mediano y largo plazo en el perímetro de marcha, la hemodinamia en el miembro revascularizado, la cicatrización de úlceras arteriales y el salvataje del miembro, fue el trabajo publicado por Katsanos y colaboradores en 2018 (Journal of American Heart Association), el cual convoca en el año 2020 nuestro análisis.

IMPACTO

Luego de confirmado el efecto beneficioso del paclitaxel en los procesos de reestenosis in-stent (2), en 2018 surge el metaanálisis de Katsanos, que evidencia con un alto nivel estadístico, un aumento de la mortalidad a largo plazo de todas las causas con balones y *stents* liberadores de paclitaxcel(3). En éste se analizó la incidencia de mortalidad en diferentes ensayos clínicos, en pacientes tratados con paclitaxel a los que se les hizo un seguimiento de hasta 5 años, y se tuvieron en cuenta todas las causas de muerte. Este estudio llevó a que organizaciones internacionales comenzaran a actuar con cautela frente al tratamiento de AOC MMII con *stents* liberadores de paclitaxel.

Es desde ese momento que se genera un punto de inflexión y comienzan a replantearse las indicaciones del paclitaxel. Se convocó a la organización: Vascular InterVentional Advances Physicians (VIVA)(29), una organización sin fines de lucro, para encontrar una respuesta a esta controversia. (3)

Se citaron especialistas vasculares líderes en el área, la FDA, oncólogos, radiólogos intervencionistas, científicos, y representantes de la industria farmacéutica, estos últimos participando únicamente como observadores.

Se determinaron los pasos a seguir y se propusieron nuevas indicaciones para el uso de paclitaxel.

La FDA genera un comunicado al respecto (30), aunque en este se destaca que no es posible determinar una causa precisa del hallazgo realizado por Katsanos. Además, se realizó una investigación evaluando el efecto de las diferentes dosis, sin llegar a un resultado concluyente.

Sin embargo, este concluye que los beneficios superan los riesgos. En este tipo de pacientes, es necesario evaluar a que se le da prioridad, si a la efectividad de la revascularización o a la probabilidad de muerte. Por esto los diferentes organismos de control de medicamentos, recomiendan informar adecuadamente al paciente y tomar una decisión conjunta, sobre cómo proceder con el tratamiento.

Junto con el metaanálisis de Katsanos, surgen otros similares que muestran resultados controversiales.

Se realizó un relevo de estas revisiones mediante una búsqueda en PUBMED con los siguientes filtros: *peripheral artery disease revascularization paclitaxel*, luego de 2018, que incluyan estudios con un seguimiento mayor o igual a 24 meses. Esto lanzó 41 resultados.

De los mismos se destaca el metaanálisis de Scheller 2020 (27) junto con el realizado por Katsanos 2018 (3), en los que se utilizan metodologías similares, ambos toman lineamientos aprobados y los protocolos son apropiados. Sin embargo, debido a diferencias en los criterios de inclusión, seleccionan diferentes artículos, lo que los lleva a resultados opuestos. Por ejemplo, Scheller 2020 no considera los estudios: Zilver-PTX(31), LEVANT I (32) y LEVANT II(33), sí tomados en cuenta por Katsanos. Ésto nos aclara cómo ambos metaanálisis llegaron a resultados opuestos en base al mismo objeto de estudio.

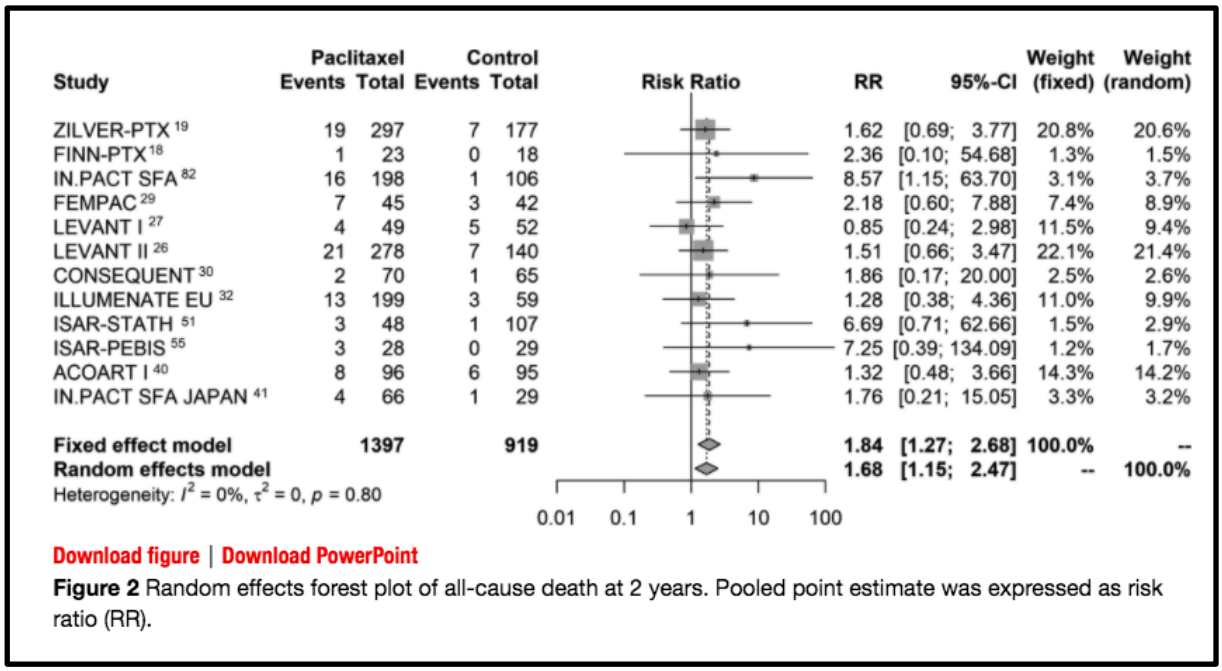

Figure 2 Random effects forest plot of all-cause death at 2 years. Pooled point estimate was expressed as risk ratio (RR).

Figure 1 Tabla forrest con muerte por todas las causas a 2 años. RR refiere al riesgo relativo.(3)

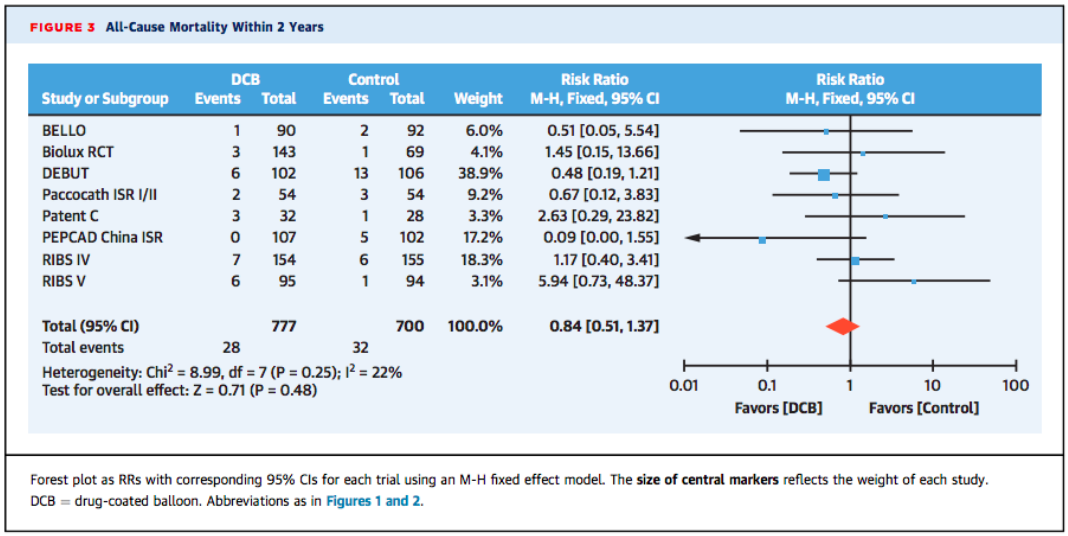

Figure 2 Tabla de Forrest . RR refiere al riesgo relatico. El intervalo de confianza utilizado es 95%.(34)

Finalmente, en el seguimiento a 5 años, Katsanos 2018 solo reporta 3 estudios y su tamaño muestral total es la mitad que en el metaanálisis de Scheller 2020, lo que nos lleva nuevamente a considerar que los resultados de Katsanos 2018 a 5 años son menos significativos. Sin embargo, en Katsanos 2020 si se incluyen estos estudios y concluye al igual que Scheller que no hay relación entre paclitaxel y la mortalidad por todas las causas(35)

ALTERNATIVAS

El no haberse identificado ningún mecanismo de acción capaz de explicar la asociación observada entre el uso de paclitaxel local y el aumento de mortalidad por todas las causas a largo plazo, determina dificultades a la hora de buscar alternativas. Sin embargo, ante tal alarma, no tardaron en realizarse múltiples estudios que modifican distintas variables, en busca de mejorar el perfil de seguridad. Dentro de las variables plausibles de causar este aumento en la mortalidad, se han planteado: las diferentes dosis de paclitaxel, los excipientes asociados, o el dispositivo liberador de droga en sí mismo.

En cuanto a las dosis; uno de los argumentos más utilizados para justificar que éste no debe ser un punto a modificar, es el hecho de que en el campo oncológico se utilizan dosis sistémicas mucho más elevadas (200 – 400 veces mayores)(30) , aunque la presentación utilizada con este fin es distinta (asociada a albúmina por toxicidad reportada con compuestos a base de ésteres). Asimismo, la mayor parte de la droga no llega al sitio blanco; aproximadamente el 16% llega a la

pared del vaso y solo el 1% es absorbido por el tejido blanco. También hay ensayos que respaldan el hecho de que los niveles plasmáticos de paclitaxel descienden rápidamente y son indetectables luego de 30hs, por lo que no se alcanzaría una dosis suficiente como para causar toxicidad sistémica.(30) (36)

Los argumentos a favor de que una posible solución es la disminución de la dosis, se basan en el planteo de que el paclitaxel pueda tener una toxicidad localizada; éste tiene un rango terapéutico estrecho, y así como sus efectos citotóxicos a nivel vascular disminuyen la reestenosis, dosis mayores a 2 $\mu g/mm^2$ disminuyen el grosor parietal, aumentan el riesgo de hemorragia de la pared vascular, de necrosis y de formación de aneurismas.(9)

En referencia a los excipientes; se utiliza un revestimiento de polímero para lograr una liberación de droga mantenida en el tiempo, como es el caso de Eluvia, en el caso del ZilverPTX, que no utiliza polímero, tiene una liberación rápida de la droga, en general en 60 días, lo que puede impedir una liberación óptima a largo plazo.

Eluvia demostró no ser inferior a ZilverPTX en 12 meses de permeabilidad primaria, pero en un análisis post hoc, fue superior en el mismo ítem, esto sugiere que al utilizar otros excipientes, como en el caso de Eluvia, éstos demuestren superioridad en comparación con los *stents* simples.(37)

Se cree que el uso de polímeros en este campo puede estar asociado a reacciones granulomatosas crónicas, aumento en la adhesión plaquetaria, y demora en la cicatrización, es por esto que se sostiene que los *stents* libres de polímero tienen mayor biocompatilibidad. Sin embargo, al no tener polímeros, la liberación de la droga será más corta y dependerá de las características biológicas del tejido blanco. En base a esto, se ha trabajado en modificar la superficie de los *stents* libres de polímeros para lograr una mejor farmacocinética, siendo un claro ejemplo ZilverPTX.

Eluvia utiliza polímeros de nueva generación, estos tienen un mejor perfil de biocompatibilidad que los polímeros anteriores, una concentración de paclitaxel aproximadamente 17 veces menor que ZilverPTX, y una mejor farmacocinética que este.

Hay dos tecnologías que determinan polímeros de nueva generación: revestimiento de albúmina y polímeros bioabsorbibles. Se han diseñado *stents* coronarios con estas tecnologías, que experimentalmente han demostrado su beneficio, pero clínicamente aún no hay pruebas de ello. (9)

Se cree que ciertas combinaciones con determinadas dosis de Paclitaxel y distintos excipientes, pueden ser más riesgosas que otras. La principal hipótesis sostiene que es a causa de la embolización en territorios distales a punto de partida de partículas propias del *stent* ó por partículas de tejido necrosado en *stents* con dosis mayores a 2 µg/mm .(9)

Se ha planteado utilizar otras drogas; el sirolimus es un antibiótico natural con actividad inmunosupresora; agente antiproliferativo que evita la activación de las células musculares lisas tras haber sufrido una injuria; pone a éstas células reversiblemente en G0, por lo que actúa de forma citostática. A diferencia del paclitaxel, el sirolimus tiene un potente efecto antiinflamatorio y un rango terapéutico más amplio, y en cirugía coronaria han demostrado ser seguros a largo plazo y más eficientes que el paclitaxel.

Como desventaja, el sirolimus (así como distintos análogos del mismo como Zotarolimus, Everolimus, Biolimus, entre otros) presenta una menor disponibilidad y estabilidad bioquímica. Existe un ensayo clínico que demuestra no inferioridad del sirolimus frente al paclitaxel para el lecho coronario, siendo aún discutida su extrapolación al sector femoropoplíteo, debido a las diferencias anatomofisiologicas de ambos lechos.(9)

Dentro de las alternativas de tratamiento quirúrgico existentes para esta patología, se destaca la arterectomía, dónde se han hecho grandes avances tecnológicos con el fin de ampliar el abanico de opciones terapéuticas y no tener que recurrir a tecnologías no del todo estudiadas como lo es el uso de fármacos para combatir la placa. (8)

La arterectomía endovascular ablativa permite la eliminación física de las placas ateroescleróticas del vaso sanguíneo, con el beneficio de resecarla, no solo desplazarla como sucede con la angioplastia por balón y/o stent.
En el caso de los vasos con placas que están sumamente calcificadas, los tratamientos endovasculares tienen poco éxito con la tecnología actual. (11) Además, dicha calcificación impide la correcta diseminación de los productos que se encuentran en los balones cubiertos de fármacos. La aterectomía orbital o direccional, logran afectar el calcio superficial de la placa, pero no el medial. Para estos casos, se desarrolló la litotricia endovascular (11), una herramienta cuyo objetivo es lograr un efecto en el calcio medial por medio de ondas de ultrasonido. Hoy en día su uso suele asociarse al sector ilíaco, para mejorar el trayecto del catéter y así poder implementar un balón o stent con mayor facilidad.

La arterialización venosa profunda endovascular se describe como una forma alternativa de revascularización en pacientes cuyo terreno impide o dificulta de gran manera el tratamiento endovascular convencional (12). El fin es crear una fístula arteriovenosa que logre saltear la zona obstruida y así revascularizar el sector afectado.

CONCLUSIÓN

Luego de estudiar la literatura competente a este tema se ha llegado a la conclusión, que con la evidencia actual no es posible determinar de forma estadísticamente significativa el beneficio o riesgo del uso del paclitacxel con *stents* liberadores de droga para el tratamiento de la AOC MMII. Frente a esta encrucijada surge la necesidad de ahondar el estudio, sugiriendo metodologías de investigación que permitan ampliar la evidencia.

Como resultado, deben plantearse diseños experimentales que pretendan aclarar las actuales controversias, con el objetivo de establecer la causalidad entre la mortalidad a largo plazo y la aplicación de dispositivos endovasculares liberadores de paclitaxel. Para ello, se plantea el desarrollo de un estudio clínico aleatorizado y multicéntrico o de cohortes, persiguiendo el máximo nivel estadístico de causalidad posible. Como ejemplos de posibles diseños experimentales, se propone la búsqueda de marcadores humorales predictores de mortalidad vinculada al uso de dichos dispositivos farmacoactivos, autopsias y estudios anatomopatológicos de piezas histológicas.

Se destaca a su vez la importancia de manejar / emplear un tamaño muestral estadísticamente significativo que permita demostrar dicha causalidad, para lo cual sería necesario un tamaño muestral inversamente mayor al valor predictivo positivo del riesgo de mortalidad en los participantes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Santiago Mansilla, ayudante del departamento de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República por su asesoramiento con respecto a asuntos bioestadísticos e interpretación metodológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rutherford. Cirugia vascular y terapia endovascular. No Title. 9th ed. Amolca; 2020. 1386 p.
2. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Karnabatidis D. Comparative Effectiveness of Plain Balloon Angioplasty, Bare Metal Stents, Drug-Coated Balloons, and Drug-Eluting Stents for the Treatment of Infrapopliteal Artery Disease: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Tria. J Endovasc Ther. 2016;23(6):851–63.
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).
4. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Rev Española Cardiol [Internet]. 2007 Sep;60(9):969–82. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207751473
5. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. Breve historia de los stents coronarios. Rev Española Cardiol [Internet]. 2018 May;71(5):312–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893217307443
6. Horwitz SB. Taxol (paclitaxel): mechanisms of action. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 1994;5 Suppl 6:S3-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7865431
7. Granada JF, Stenoien M, Buszman PP, Tellez A, Langanki D, Kaluza GL, et al. Mechanisms of tissue uptake and retention of paclitaxel-coated balloons: impact on neointimal proliferation and healing. Open Hear [Internet]. 2014 Aug 6;1(1):e000117. Available from: https://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2014-000117
8. Speck U, Cremers B, Kelsch B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, et al. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? Circ Cardiovasc Interv [Internet]. 2012 Jun;5(3):392–400. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619258
9. Ferrone M, Cheng Y, Granada JF. Current concepts regarding drug dosing for peripheral stents. J Cardiovasc Surg (Torino). 2019;60(4):439–49.
10. K K. No Title. 2020. p. 59.
11. Schneider PA, Laird JR, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Scheinert D, et al. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries. Circ Cardiovasc Interv [Internet]. 2018 Jan;11(1). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005891
12. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting Impact of Thrombosis and Restenosis on the Occurrence of Death and Myocardial Infarction After Paclitaxel-Eluting and Bare Metal Stent Implantation. Circulation [Internet]. 2007 Jun 5;115(22):2842–7. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687186
13. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Endovasc Ther. 2015;22(5):663–77.
14. Foa R, Norton L, Seidman AD. Taxol (paclitaxel): a novel anti-microtubule agent with remarkable anti-neoplastic activity. Int J Clin Lab Res [Internet]. 1994 Jan;24(1):6–14. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF02592403
15. Gotaskie GE, Andreassi BF. Paclitaxel: a new antimitotic chemotherapeutic agent. Cancer Pract [Internet]. 2(1):27–33. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7914453
16. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. Bement W, editor. Mol Biol Cell [Internet]. 2014 Sep 15;25(18):2677–81. Available from: https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.e14-04-0916
17. Rocha-Singh KJ, Duval S, Jaff MR, Schneider PA, Ansel GM, Lyden SP, et al. Mortality and Paclitaxel-Coated Devices: An Individual Patient Data Meta-Analysis. Circulation. 2020;
18. Muller DWM, Topol EJ, Abrams GD, Gallagher KP, Ellis SG. Intramural methotrexate therapy for the prevention of neointimal thickening after ballon angioplasty. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1992 Aug;20(2):460–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0735109792901187
19. Villa AE, Guzman LA, Chen W, Golomb G, Levy RJ, Topol EJ. Local delivery of dexamethasone for prevention of neointimal proliferation in a rat model of balloon angioplasty. J Clin Invest [Internet]. 1994 Mar 1;93(3):1243–9. Available from: http://www.jci.org/articles/view/117078
20. Gradus-Pizlo I, Wilensky RL, March KL, Fineberg N, Michaels M, Sandusky GE, et al. Local delivery of biodegradable microparticles containing colchicine or a colchicine analogue: Effects on restenosis and implications for catheter-based drug delivery. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1995 Nov;26(6):1549–57. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0735109795003452
21. Calvo de Orador JC, Hernández Gómez R, García Fernández M, Címbora Delgado JM. Introducción a la cardiología intervencionista. José Miguel. 2016;españa(Memoria de actividades AEEC).
22. Mills JL, Conte MS, Murad MH. Critical review and evidence implications of paclitaxel drug-eluting balloons and stents in peripheral artery disease. J Vasc Surg [Internet]. 2019 Jul;70(1):3–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521419311590
23. Zeller T, Micari A, Scheinert D, Baumgartner I, Bosiers M, Vermassen FEG, et al. The IN.PACT DEEP Clinical Drug-Coated Balloon Trial. JACC Cardiovasc Interv [Internet]. 2020 Feb;13(4):431–43. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879819323970
24. Ott I, Cassese S, Groha P, Steppich B, Voll F, Hadamitzky M, et al. ISAR-PEBIS (Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery): A Randomized Trial. J Am Heart Assoc [Internet]. 2017 Jul;6(7). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.006321
25. Schroeder H, Werner M, Meyer D-R, Reimer P, Krüger K, Jaff MR, et al. Low-Dose Paclitaxel–Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease. Circulation [Internet]. 2017 Jun 6;135(23):2227–36. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026493
26. Schroeder H, Meyer DR, Lux B, Ruecker F, Martorana M, Duda S. Two-year results of a low-dose drug-coated balloon for revascularization of the femoropopliteal artery: Outcomes from the ILLUMENATE first-in-human study. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;86(2):278–86.
27. Scheller B, Vukadinovic D, Jeger R, Rissanen TT, Scholz SS, Byrne R, et al. Survival After Coronary Revascularization With Paclitaxel-Coated Balloons. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 Mar;75(9):1017–28. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720301042
28. Topfer L-A, Spry C. New Technologies for the Treatment of Peripheral Artery Disease. CADTH Issues Emerg Heal Technol [Internet]. 2016;1–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30148583
29. Beckman JA, White CJ. Paclitaxel-Coated Balloons and Eluting Stents: Is There a

Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease? Circulation [Internet]. 2019 Oct 15;140(16):1342–51. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041099
30. Dan K, Shlofmitz E, Khalid N, Hideo-Kajita A, Wermers JP, Torguson R, et al. Paclitaxel-related balloons and stents for the treatment of peripheral artery disease: Insights from the Food and Drug Administration 2019 Circulatory System Devices Panel Meeting on late mortality: Paclitaxel devices in PAD treatment. Vol. 222, American Heart Journal. Mosby Inc.; 2020. p. 112–20.
31. Dake MD, Ansel GM, Bosiers M, Holden A, Iida O, Jaff MR, et al. Paclitaxel-Coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent Treatment Does Not Result in Increased Long-Term All-Cause Mortality Compared to Uncoated Devices. Cardiovasc Intervent Radiol [Internet]. 2020 Jan 9;43(1):8–19. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00270-019-02324-4
32. Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke J, Bosiers M, et al. The LEVANT I (Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis) Trial for Femoropopliteal Revascularization. JACC Cardiovasc Interv [Internet]. 2014 Jan;7(1):10–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879813015306
33. Scheinert D, Schmidt A, Zeller T, Müller-Hülsbeck S, Sixt S, Schröder H, et al. German Center Subanalysis of the LEVANT 2 Global Randomized Study of the Lutonix Drug-Coated Balloon in the Treatment of Femoropopliteal Occlusive Disease. J Endovasc Ther [Internet]. 2016 Jun 26;23(3):409–16. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1526602816644592
34. Dinh K, Gomes ML, Thomas SD, Paravastu SCV, Holden A, Schneider PA, et al. Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Endovasc Ther. 2020;27(2):175–85.
35. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 May;73(20):2550–63. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719302220
36. Tang TY, Choke EC, Walsh SR, Tiwari A, Chong TT. What Now for the Endovascular Community After the Paclitaxel Mortality Meta-Analysis: Can Sirolimus Replace Paclitaxel in the Peripheral Vasculature? J Endovasc Ther. 2020;27(1):153–6.
37. Aronow HD, Saad M. Femoropopliteal Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents: Lost a BATTLE, But Not the War! JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(4):458–60.

ANEXO:

Clasificación clínica de Fontaine

Grado I	Asintomático. Detectable por índice tobillo-brazo < 0,9
Grado IIa	Claudicación intermitente no limitante para el modo de vida del paciente
Grado IIb	Claudicación intermitente limitante para el paciente
Grado III	Dolor o parestesias en reposo
Grado IV	Gangrena establecida. Lesiones tróficas

Grados III y IV presentan Elevado riesgo de pérdida de la extremidad.(1).