

## Pronóstico a largo plazo del uso no aprobado de *stents* liberadores de paclitaxel

Xacobe Flores Ríos, Raquel Marzoa Rivas, Juan P. Abugattás de Torres, Pablo Piñón Esteban, Guillermo Aldama López, Jorge Salgado Fernández, Ramón Calviño Santos, José M. Vázquez Rodríguez, Nicolás Vázquez González y Alfonso Castro Beiras

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Área del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

**Introducción y objetivos.** Hay poca información sobre el pronóstico del uso no aprobado de los *stents* farmacológicos. Pretendimos evaluar sus resultados clínicos tras un seguimiento prolongado.

**Métodos.** Se clasificó en dos grupos a los 604 pacientes consecutivos en quienes se implantó al menos 1 *stent* liberador de paclitaxel (SLP) entre junio de 2003 y febrero de 2005 en nuestra unidad de hemodinámica: uso aprobado y uso no aprobado, de acuerdo con las perspectivas actuales. Las variables principales del estudio fueron los combinados de muerte e infarto (IAM) y de muerte, IAM y revascularización de vaso tratado (RVT). Los componentes individuales y la trombosis del *stent* (TS) fueron otras variables en estudio.

**Resultados.** Tras una mediana de seguimiento de 34,3 (RIQ, 8,6) meses, el uso no aprobado de los SLP fue mayoritario (464 pacientes, el 76,8% de la muestra) y se relacionó con un mayor riesgo de muerte o IAM (*hazard ratio* [HR] = 2,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-4) y de muerte, IAM o RVT (HR = 1,8; IC del 95%, 1,1-3). No hubo diferencias significativas en los eventos individuales (muerte, IAM y RVT). El grupo del uso no aprobado presentó un peor perfil clínico (mayores edad y frecuencias de IAM o revascularización previos y de enfermedad multivascular), así como una mayor incidencia de TS (el 5% frente a 0; *log-rank*,  $p = 0,015$ ).

**Conclusiones.** El uso no aprobado de los SLP se asocia con un elevado riesgo de eventos clínicos combinados tras un seguimiento a largo plazo. Son necesarios más estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de estos dispositivos en estas indicaciones.

**Palabras clave:** *Cardiopatía isquémica. Infarto de miocardio. Muerte. Stents liberadores de fármaco. Uso no aprobado. Trombosis tardía.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 674-7

Correspondencia: Dr. X. Flores Ríos.  
Servicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo.  
As Xubias, s/n. 15006 A Coruña. España.  
Correo electrónico: xacobeflores@yahoo.es

Recibido el 22 de septiembre de 2007.  
Aceptado para su publicación el 24 de marzo de 2008.

### Long-Term Results With the Off-Label Use of Paclitaxel-Eluting Stents

**Introduction and objectives.** Little information is available about the results obtained with the off-label use of drug-eluting stents. Our aim was to investigate clinical findings on long-term follow-up.

**Methods.** The study included 604 consecutive patients who received  $\geq 1$  paclitaxel-eluting stents (PES) at our catheterization laboratory between June 2003 and February 2005. Patients were divided into two groups according to whether stent use was on-label or off-label as defined by current practice. The primary study endpoints were the combination of death and non-fatal acute myocardial infarction (AMI) and the combination of death, AMI and target-vessel revascularization (TVR). Secondary endpoints were these events individually and late stent thrombosis (ST).

**Results.** During the median follow-up period of 34.3 months (interquartile range 8.6 months), PESs had been used off-label in the majority of patients (i.e., 464, 76.8% of the sample) and their use was associated with an increased risk of death or AMI (*hazard ratio* [HR]=2.2; 95% confidence interval [CI], 1.2-4) and of death, AMI or TVR (HR=1.8; 95% CI, 1.1-3). There was no significant difference in individual events (i.e., death, AMI or TVR). The group who used stents off-label had poorer clinical characteristics (i.e., older age, and higher likelihoods of previous AMI or previous revascularization and multivessel disease), as well as a higher incidence of ST (5% vs. 0; *log-rank* test,  $P = .015$ ).

**Conclusions.** The off-label use of PESs was associated with an increased risk of a combined clinical endpoint during long-term follow-up. Further studies are needed to determine the efficacy and safety of these devices in these settings.

**Key words:** *Ischemic heart disease. Myocardial infarction. Death. Drug-eluting stents. Off-label use. Late thrombosis.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

AM: infarto agudo de miocardio.  
 IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.  
 RVT: revascularización de vaso tratado.  
 SLF: *stents* liberadores de fármaco.  
 SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.  
 TS: trombosis del *stent*.

## INTRODUCCIÓN

Sobre la base de ensayos clínicos, los *stents* liberadores de fármaco (SLF) han recibido la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de lesiones coronarias de novo de escasa complejidad angiográfica<sup>1</sup>. Sin embargo, tras su comercialización, el uso de estos dispositivos se ha expandido notablemente, de manera que se han empleado en situaciones en que su eficacia y su seguridad han sido escasamente estudiadas hasta la fecha, tales como la reestenosis en el *stent*, el tratamiento de injertos quirúrgicos, las oclusiones crónicas, las lesiones bifurcadas u ostiales y el tronco coronario. Esto ha dado lugar a las denominadas indicaciones *on-label* y *off-label* (aprobado y no aprobado respectivamente), en función de su adecuación a criterios especificados por la FDA, que recientemente ha advertido sobre la posibilidad de que el uso no aprobado se asocie con un exceso de eventos clínicos adversos<sup>2,3</sup>.

Las consecuencias clínicas del empleo de los SLF para indicaciones no aprobadas no son bien conocidas. Hasta ahora disponemos de dos registros multicéntricos, de diseño observacional y prospectivo. En el registro DEScover (derivado del acrónimo inglés DES: *stents* liberadores de fármaco), tras excluir los eventos precoces, el uso no aprobado de los SLF no se asoció con un mayor riesgo de un compuesto de muerte, infarto de miocardio (IAM) y trombosis del *stent* (TS) a 1 año de seguimiento (*hazard ratio* [HR] = 1,1; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,79-1,54)<sup>4</sup> tras ajustar por edad, sexo, región geográfica, prioridad del procedimiento, antecedente de IAM, intervencionismo coronario percutáneo (ICP) previo, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, insuficiencia renal, diabetes, neumopatía, tabaquismo, número de vasos enfermos y lesiones «intentadas», uso de bloqueadores beta, clopidogrel o ticlopidina y complicaciones. En el estudio EVENT (Evaluation of drug eluting stents and ischemic events)<sup>5</sup>, el uso no aprobado se relacionó con un mayor riesgo de un combinado de muerte, IAM y revascularización de vaso tratado (RVT) en comparación con el uso aceptado (HR = 2,16; IC del 95%, 1,74-2,67), tras ajustar por edad, sexo, peso, diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y síndrome

coronario agudo. Sin embargo, la información pronóstica proporcionada por ambos estudios se ve limitada por el corto período de seguimiento (hasta 1 año después del implante del *stent*).

En este contexto, nos planteamos analizar la frecuencia del implante de *stents* recubiertos en indicaciones no aprobadas y evaluar sus resultados clínicos en comparación con su indicaciones aprobadas en nuestro ámbito de práctica clínica habitual tras un seguimiento prolongado.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Realizamos un estudio de seguimiento de una cohorte que incluyó a los pacientes consecutivos en quienes se implantó al menos 1 *stent* liberador de paclitaxel (SLP) en nuestra unidad de hemodinámica entre junio de 2003 y febrero de 2005. Durante ese período, estos dispositivos eran los únicos SLF disponibles en nuestro laboratorio.

Los procedimientos de revascularización se realizaron de acuerdo con las guías actuales de práctica clínica acerca del ICP<sup>6</sup>. La decisión de implantar un SLP fue tomada por el operador principal, que se basó en las características clínicas y angiográficas individuales del paciente. En general, los SLP se implantaron en lesiones de alto riesgo de reestenosis, tales como oclusiones crónicas, lesiones en injertos quirúrgicos, reestenosis en el *stent*, vasos de pequeño calibre o lesiones muy largas. Administramos una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel a todos los pacientes que no estaban tomando dicha medicación. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa fueron indicados por el operador principal. Sin embargo, el uso de dichos fármacos se concentró fundamentalmente en el tratamiento del IAM con elevación del segmento ST (IAMEST), encuadrado dentro del Programa Gallego de Atención al IAM (PROGALIAM). Tras el intervencionismo, se indicó a los pacientes doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante 6 meses, para después continuar con monoterapia con aspirina o clopidogrel de forma indefinida.

Mediante una revisión detallada de las historias clínicas, la base de datos informatizada de nuestra unidad y las coronariografías, se recogieron las características clínicas y angiográficas basales de la población. Los pacientes se clasificaron entonces en dos grupos: uso aprobado y uso no aprobado de los SLP<sup>1,4,5,7</sup>. Se consideraron indicaciones no aprobadas las siguientes situaciones: ICP múltiple (revascularización de más de una lesión coronaria), reestenosis en el *stent*, lesiones en injertos quirúrgicos (venosos o arteriales), longitud total del *stent*  $\geq$  36 mm, vasos de pequeño calibre (diámetro del *stent*  $<$  2,5 mm), angioplastia primaria o de rescate, tronco coronario izquierdo, lesiones bifurca-

das, lesiones ostiales y oclusiones totales crónicas. En contraposición, se definió como uso aprobado de los SLP el implante de dichos dispositivos en lesiones que no presentaban ninguna de las características citadas. Dado que en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados con SLF se excluyó a los pacientes en quienes se implantó un SLP durante una angioplastia primaria o de rescate, se incluyó a éstos en el grupo del uso no aprobado. Los pacientes cuya indicación de coronariografía programada era un IAMEST sometido a fibrinólisis o no reperfundido fueron clasificados en función de las características angiográficas.

Las variables principales del estudio fueron el compuesto de muerte e IAM no fatal tras el implante del SLP y el combinado de muerte, IAM y RVT tras un seguimiento clínico prolongado. La muerte por cualquier causa, la muerte cardíaca, el IAM, la RVT y la trombosis del *stent* (TS) fueron otros objetivos de nuestro estudio.

El IAM fue definido de acuerdo con el documento de consenso de ESC/ACC<sup>8</sup>, por lo que se requirió un valor de troponina cardíaca mayor que el percentil 99 de los valores de referencia y al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, ondas Q patológicas en el electrocardiograma, cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia (ascenso o descenso del ST) y revascularización coronaria.

La TS incluyó las trombosis subagudas (las que ocurren entre las 24 h y los 30 días tras el implante), tardías (entre los 30 y los 365 días) y muy tardías (más allá del primer año), tanto probables como demostradas, definidas de acuerdo con el consenso del Academic Research Consortium<sup>9</sup>. La trombosis probable incluyó las muertes súbitas de causa no conocida en los 30 días siguientes al ICP y los IAM en el territorio teórico de un *stent* previamente implantado sin que pudiera confirmarse la presencia de un trombo. Se consideró trombosis demostrada la oclusión del *stent* por un trombo confirmada mediante coronariografía o necropsia.

Se definió suspensión de la antiagregación como la necesidad de interrumpir la terapia antiagregante durante un mínimo de 7 días, independientemente del motivo.

Realizamos una revisión exhaustiva de la evolución clínica de estos pacientes tras el ICP, registrando los principales eventos clínicos a lo largo del seguimiento. Se empleó el contacto telefónico para confirmar el estado vital del paciente e indagar sobre el tratamiento antiagregante que había seguido, en especial sobre la necesidad de interrumpirlo durante el seguimiento.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar). Las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta (frecuencia relativa,

%). Utilizamos el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para evaluar la relación entre dos variables categóricas. Para comparar dos medias, empleamos la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney en función de la normalidad de la variable.

La incidencia a largo plazo de los principales objetivos del estudio fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier. El *log rank test* fue utilizado para comparar la evolución cronológica de los eventos entre el uso aprobado y el no aprobado.

Para estimar el efecto del uso no aprobado de los SLP para los principales eventos clínicos utilizamos el método de regresión de Cox, con el procedimiento por pasos con criterios de entrada y permanencia de 0,05 y 0,1 respectivamente, en el que se incluyeron como covariables: edad, sexo, diabetes, IAM previo, revascularización previa (quirúrgica o percutánea), tasa de filtración glomerular (estimada por la fórmula<sup>10</sup> MDRD-4), síndrome coronario agudo, número de vasos enfermos, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y suspensión de la antiagregación, junto con el tipo de indicación por la que se implantó el *stent*. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Para el análisis empleamos el paquete informático SPSS 12.0.

### RESULTADOS

Entre junio de 2003 y febrero de 2005, en nuestra unidad de cardiología intervencionista se implantó al menos un SLP en 604 pacientes, que en su mayoría presentaban al menos una indicación no aprobada para los SLP (464 pacientes; 76,8%). En la tabla 1 se resumen las indicaciones no aprobadas y su frecuencia en nuestra muestra. Las características basales de los grupos aprobado y no aprobado se recogen en la tabla 2. Los pacientes del grupo del uso no aprobado presentaban un perfil clínico peor que los del grupo del uso aprobado, por ser mayores, tener con más frecuencia historia previa de IAM, revascularización coronaria (quirúrgica y percutánea) y enfermedad multivascular.

El seguimiento fue completo para 581 pacientes (el 96,2% de la muestra). Tras un seguimiento prolongado (mediana, 34,3 [RIQ, 8,5] meses), tanto el combinado de muerte e IAM como el compuesto de muerte, IAM y RVT fueron más frecuentes en el grupo de uso no aprobado de los SLP (fig. 1, tabla 3). Tras el ajuste estadístico, el uso no aprobado de los SLP se asoció independientemente con un mayor riesgo tanto de muerte e IAM como de muerte, IAM y RVT (tabla 4).

Los componentes individuales, si bien fueron más frecuentes en el grupo del uso no aprobado de los SLP, no alcanzaron la significación estadística en el *log rank test* (fig. 2, tabla 3) ni tras el ajuste (tabla 4).

La incidencia acumulada de TS alcanzó el 3,8% en la muestra (23 casos en 604 pacientes) (tabla 5), principalmente a expensas de la trombosis tardía demos-

**TABLA 1. Indicaciones no aprobadas: frecuencia en la muestra y comparación en función de aparición de trombosis del *stent***

	Total (n = 604), n (%)	Trombosis (n = 23), n (%)	Sin trombosis (n = 581), n (%)	p
Intervencionismo múltiple	284 (47)	19 (82,6)	265 (45,6)	< 0,001
Longitud del <i>stent</i> > 36 mm	242 (40,1)	15 (65,2)	227 (39,1)	0,012
Diámetro del <i>stent</i> < 2,5 mm	52 (8,6)	6 (26,1)	46 (7,9)	0,002
Lesión en injerto quirúrgico arterial o venoso	10 (1,7)	1 (4,3)	9 (1,5)	0,302
Reestenosis del <i>stent</i>	84 (13,9)	6 (26,1)	78 (13,4)	0,115
Angioplastia primaria	45 (7,5)	3 (13)	42 (7,2)	0,298
Oclusión crónica	29 (4,8)	1 (4,3)	28 (4,8)	0,917
Lesión en tronco coronario	42 (7)	2 (8,7)	40 (6,9)	0,738
Lesión ostial	43 (7,1)	0	43 (7,4)	0,176
Lesión bifurcada	132 (21,9)	5 (21,7)	127 (21,9)	0,989

Para esta comparación se definió como trombosis la subaguda, tardía o muy tardía, ya fuera probable o demostrada, de acuerdo con los criterios del consenso de ARC.

**TABLA 2. Características basales de la población**

	Uso aprobado (n = 140)	Uso no aprobado (n = 464)	p
Edad	61 ± 11,5	63 ± 11,4	0,085
Varones	114 (81,4)	387 (83,4)	0,586
Tabaquismo	41 (29,3)	118 (25,4)	0,364
Hipertensión arterial	74 (52,9)	256 (55,2)	0,63
Diabetes	33 (23,6)	122 (26,3)	0,518
Dislipemia	94 (67,1)	313 (67,5)	0,945
IAM previo	16 (11,4)	133 (28,7)	< 0,001
ICP previo	7 (5)	112 (24,1)	< 0,001
Cirugía coronaria previa	3 (2,1)	36 (7,8)	0,018
Insuficiencia renal	30 (21,4)	82 (17,7)	0,316
FGR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	75,3 ± 24,1	75,2 ± 21,8	0,973
Angina estable	19 (13,6)	96 (20,7)	0,06
Angina inestable	60 (42,9)	182 (39,2)	0,442
IAM sin elevación del ST	33 (23,6)	90 (19,4)	0,282
IAM con elevación del ST	28 (20)	96 (20,7)	0,859
Enfermedad multivascular <sup>b</sup>	67 (47,9)	314 (67,7)	< 0,001
N.º de SLP por paciente	1 ± 0	1,94 ± 1,01	< 0,001
FEVI (%) <sup>c</sup>	60,5 ± 11,8	60,6 ± 12,6	0,925
Anti-GPIIb/IIIa	15 (10,7)	58 (12,5)	0,57
Suspensión de la antiagregación	12 (8,6)	42 (9,1)	0,861

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGR: filtrado glomerular; IAM: infarto de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

<sup>a</sup>El filtrado glomerular fue estimado mediante la fórmula MDRD<sup>12</sup>.

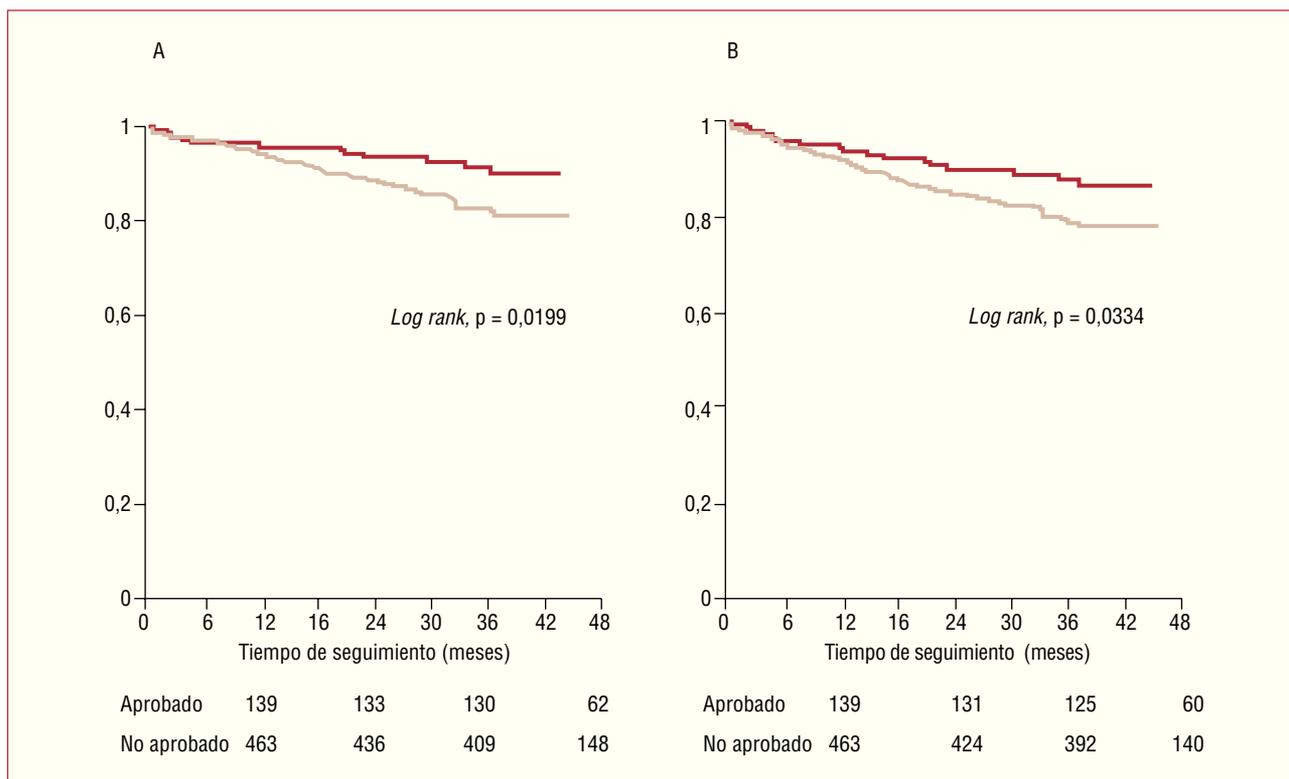
<sup>b</sup>Se consideró enfermedad multivascular cuando se observaron estenosis significativas en al menos dos arterias coronarias diferentes.

<sup>c</sup>La FEVI fue estimada mediante ecocardiografía transtorácica o ventriculografía izquierda.

Las variables categóricas se presentan como n (%). Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar.

trada (17 casos; incidencia, 2,8%) y se presentó exclusivamente en el grupo del uso no aprobado (incidencia de TS, 5%; incidencia de trombosis tardía demostrada, 3,7%) (fig. 3, tabla 5). Por este motivo no pudimos ajustar un modelo multivariable de Cox. No hubo diferencias para la trombosis subaguda, aunque sí para la trombosis tardía y la trombosis total, que fueron más frecuentes en el grupo del uso no aprobado (tabla 5). Desde un punto de vista clínico, la TS se acompañó de una elevada mortalidad (9 muertes, 39%), con 3 muertes súbitas debidas a una probable trombosis subagu-

da, 4 muertes por trombosis demostrada tardía durante la fase aguda por shock cardiogénico postinfarto y 2 muertes adicionales en el seguimiento (1 por insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción sistólica postinfarto tras una trombosis tardía y otra por un cáncer de páncreas metastásico). Entre los pacientes que tuvieron una TS, el ICP múltiple, las lesiones largas o las lesiones en vasos pequeños fueron más frecuentes que en el grupo de pacientes que no la tuvieron. No hubo diferencias en las demás indicaciones no aprobadas (tabla 1).



**Fig. 1.** Supervivencia libre de muerte o infarto agudo de miocardio (IAM) (A) y muerte, IAM o revascularización del vaso tratado (RVT) (B): comparación entre el uso no aprobado (línea clara) y el uso aprobado (línea oscura).

**TABLA 3. Eventos clínicos mayores en el seguimiento: resultados del log rank test**

	Uso aprobado (n = 140)	Uso no aprobado (n = 464)	p
	Eventos, n (%)	Eventos, n (%)	
Objetivos compuestos			
Muerte e IAM	12 (8,6)	76 (16,4)	0,0199
Muerte, IAM y RVT	17 (12,1)	92 (19,8)	0,0334
Objetivos individuales			
Muerte por todas las causas	8 (5,7)	46 (9,9)	0,1266
Muerte cardiaca	4 (2,9)	31 (6,7)	0,0883
IAM	8 (5,7)	36 (7,8)	0,0909
RVT	9 (6,4)	45 (9,7)	0,2157

IAM: infarto agudo de miocardio; RVT: revascularización de vaso tratado.

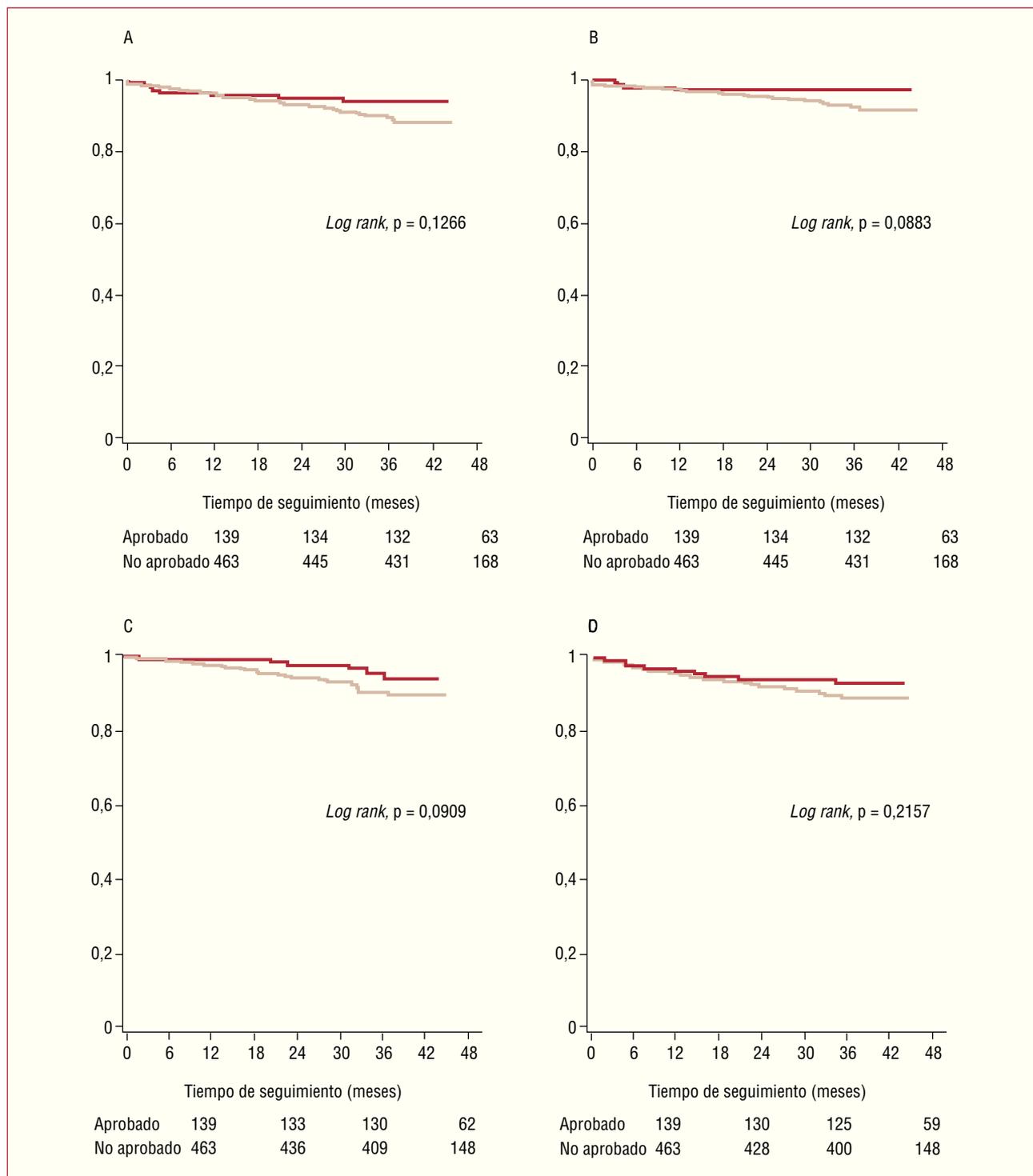
## DISCUSIÓN

### Frecuencia del uso no aprobado

En la práctica clínica habitual de nuestro laboratorio intervencionista, el uso no aprobado de los SLF es predominante (más del 75% de la muestra). Este porcentaje resulta superior a lo anteriormente publicado. En el registro estadounidense NCDR<sup>11</sup>, primer artículo que abordó este tema, el uso no aprobado supuso el 24% (49.757 de 206.733 procedimientos). En dos registros

americanos a gran escala publicados posteriormente, alcanzó el 47%<sup>4</sup> y el 55%<sup>5</sup>. En un estudio italiano reciente<sup>12</sup>, el 65% de los pacientes recibió un SLF como consecuencia de una indicación no aprobada.

Sin embargo, los criterios empleados para la definición del uso no aprobado de los SLF son diferentes. En el NCDR se incluía únicamente el IAMEST, la reestenosis del *stent*, las lesiones en injertos quirúrgicos y las oclusiones crónicas (OCT)<sup>11</sup>. En el estudio DES-cover<sup>4</sup> se utilizaron definiciones similares a las utiliza-



**Fig. 2.** Supervivencia libre de muerte (A), muerte cardiaca (B), infarto agudo de miocardio (IAM) (C) y revascularización del vaso tratado (RVT) (D): comparación entre el uso no aprobado (línea clara) y el uso aprobado (línea oscura).

das en este análisis, si bien los pacientes con IAM fueron clasificados únicamente en función de las características angiográficas. Por otro lado, en el registro EVENT<sup>5</sup>, el intervencionismo múltiple, las lesiones bi-

furcadas, las lesiones en injertos quirúrgicos, el IAM, las oclusiones crónicas, el diámetro > 4 mm, el tronco coronario y la FEVI < 25% fueron los criterios utilizados. Por último, en el estudio de Qasim et al<sup>12</sup> se con-

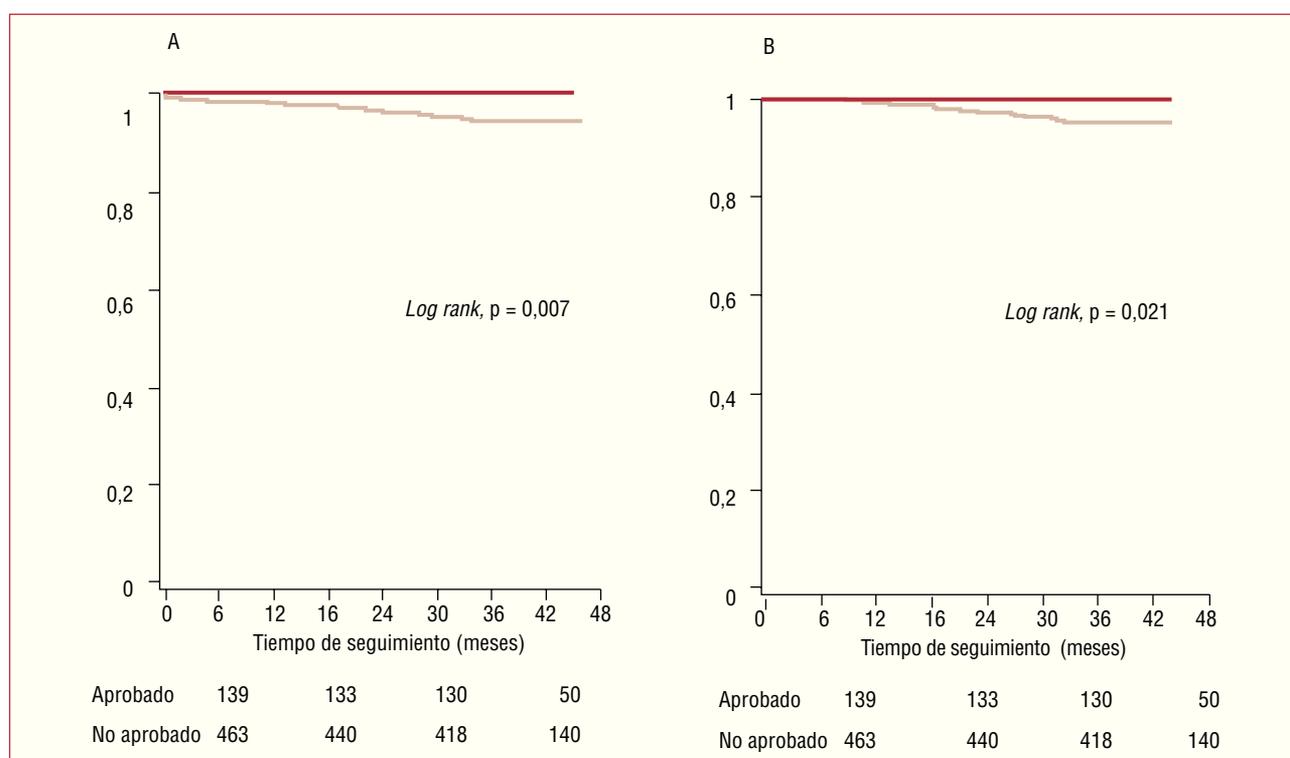
**TABLA 4. Hazard ratio ajustada (HRa) del uso no aprobado para los eventos clínicos en el seguimiento**

	HRa* (IC del 95%)	p
<b>Objetivos compuestos</b>		
Muerte e IAM	2,2 (1,2-4)	0,0120
Muerte, IAM y RVT	1,8 (1,1-3)	0,0250
<b>Componentes individuales</b>		
Muerte	1,6 (0,8-3,5)	0,2230
Muerte cardiaca	1,9 (0,7-5,6)	0,2350
IAM	2,1 (0,9-4,9)	0,0980
RVT	1,5 (0,7-3)	0,3140

IAM: infarto agudo de miocardio; RVT: revascularización de vaso tratado.  
\*Ajustada por edad, sexo, diabetes, filtración glomerular, síndrome coronario agudo, número de vasos enfermos, fracción de eyección y retirada de la antiagregación.

sideraron como indicaciones no aprobadas el IAM, la FEVI < 30%, la reestenosis del *stent*, las lesiones bifurcadas u ostiales y la lesiones en injertos quirúrgicos o el tronco coronario.

Sin duda, las definiciones utilizadas por los diferentes estudios explican las diferencias encontradas en la frecuencia del uso no aprobado de los SLF. Por otro lado, las restricciones económicas inherentes a nuestro sistema público de salud podrían haber dado lugar al uso de los SLP en situaciones más complejas, en las que las indicaciones no aprobadas son más frecuentes, y pueden haber contribuido también al mayor porcentaje de uso no aprobado de nuestra serie.



**Fig. 3.** Supervivencia libre de trombosis del *stent* (A) y trombosis tardía-muy tardía demostrada (B): comparación entre el uso no aprobado (línea clara) y el uso aprobado (línea oscura).

**TABLA 5. Trombosis del *stent*: comparación entre el uso no aprobado y el uso aprobado mediante el log rank test**

	Eventos uso aprobado (n = 140), n (%)	Eventos uso no aprobado (n = 464), n (%)	p
<b>Trombosis subaguda</b>			
Demostrada	0	2 (0,4)	NS
Probable	0	3 (0,6)	NS
Total	0	5 (1,1)	NS
<b>Trombosis tardía-muy tardía</b>			
Demostrada	0	17 (3,7)	0,021
Probable	0	1 (0,2)	NS
Total	0	18 (3,9)	0,017
<b>Trombosis total del <i>stent</i></b>	0	23 (5)	0,007

Los eventos trombóticos se presentan como frecuencias absolutas (porcentajes).

## Resultados clínicos a largo plazo

Tras un seguimiento prolongado, el uso no aprobado de los SLP se asoció con un mayor riesgo de eventos clínicos adversos, ya sea de un combinado de muerte o IAM o de un compuesto de muerte, IAM o RVT. Estos hallazgos resultan complementarios a los dos registros multicéntricos americanos citados<sup>4,5</sup> y cuestionan la seguridad de los SLF en indicaciones no aprobadas, en las que su empleo no ha sido adecuadamente analizado.

Nuestros resultados pueden deberse al perfil clínico más severo que presenta este grupo de pacientes (tabla 2). El uso no aprobado parece seleccionar un subconjunto de pacientes con cardiopatía isquémica de mal pronóstico cardiovascular. No es posible descartar que el propio uso de estos dispositivos contribuya también, a través de la mayor incidencia de TS, en especial de trombosis tardía y muy tardía demostrada (tabla 5). De hecho, la incidencia de TS representa una de las cifras más elevadas comunicadas hasta la fecha (el 3,8% de la cohorte de 604 pacientes), si bien se encuentra en la línea de estudios recientes<sup>13,14</sup>. En nuestra serie hemos detectado una alta incidencia de la trombosis tardía-muy tardía demostrada (el 2,8% del total de los pacientes). En nuestra opinión, el período de seguimiento prolongado (uno de los más largos disponibles hasta la fecha) nos ha permitido detectar el mayor número posible de trombosis tardías y parece ser la principal explicación para la cifra de incidencia de TS que presentamos, sobre todo teniendo en cuenta la ya documentada aparición de TS, constante en el tiempo<sup>14</sup>. Igualmente, puede resultar llamativa la cifra de incidencia de TS en el grupo del uso no aprobado (el 5% del total, fundamentalmente a expensas de la trombosis tardía y muy tardía demostrada, con una incidencia del 3,7%). Sin embargo, el uso no aprobado de los *stents* recubiertos ha sido previamente relacionado con una mayor incidencia de trombosis del *stent* en el primer año tras el implante en dos registros multicéntricos americanos<sup>4,5</sup>. Por ejemplo, la incidencia acumulada de TS al año alcanzó el 1,6% del grupo del uso *off-label* y el 0,9% del grupo *on-label* en el estudio de Win et al<sup>5</sup>. Dada la presentación constante de la trombosis tardía de los *stents* farmacoactivos<sup>14</sup>, un seguimiento casi 3 veces más largo parece explicar una incidencia de TS como la presentada en este estudio (teniendo en cuenta las limitaciones inherentes al discreto tamaño muestral de nuestro estudio y las diferencias en las definiciones empleadas para el uso no aprobado). Por otra parte, la mortalidad relacionada con la TS justifica un porcentaje significativo de la mortalidad en el grupo del uso no aprobado (8 muertes cardiacas [17,4%] de un total de 46 muertes). En un análisis del estudio RRISC, se comunicó un exceso de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con un *stent* liberador de sirolimus en comparación con los

que recibieron *stents* convencionales (HR = 3,4; IC del 95%, 2,2-7,3), que pudo estar relacionado con la TS ya que, de las 11 muertes, 3 fueron súbitas y 1 se debió a una trombosis muy tardía<sup>15</sup>. Otros estudios sobre los SLF en indicaciones específicas han comunicado igualmente tasas elevadas de TS a corto plazo<sup>16-18</sup>. El exceso de riesgo de TS y sus consecuencias clínicas podría así contribuir al riesgo de eventos combinados adversos asociado al uso no aprobado de los SLP detectado en este estudio. En cuanto a las indicaciones no aprobadas, el intervencionismo múltiple, la longitud del área de *stent* > 36 mm y el diámetro del *stent* < 2,5 mm se presentaron con más frecuencia en el grupo de pacientes que experimentaron una TS, lo cual resulta compatible con estudios previos<sup>19</sup>.

Por otro lado, los eventos individuales, aunque fueron más frecuentes en el grupo del uso no aprobado, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Este estudio carecía de potencia estadística para detectar diferencias en estos eventos por el modesto tamaño muestral, al igual que ocurre con el estudio de Qasin et al<sup>14</sup>, en el que tampoco hubo diferencias en cuanto al riesgo de muerte o infarto. En los dos registros americanos a gran escala<sup>4,5</sup>, el uso no aprobado de los SLF no se relacionó con mayor mortalidad a 1 año, aunque sí con un mayor riesgo de RVT. En cuanto al IAM, estos estudios ofrecieron resultados controvertidos. En el estudio DEScover<sup>4</sup>, se comunicó una mayor incidencia de IAM a los 30 días en el grupo del uso *off-label*, pero no así para el uso no evaluado o en ambas indicaciones al año del implante. Tras el ajuste estadístico, no hubo diferencias. En cambio, en el registro EVENT el uso no aprobado se acompañó de un mayor riesgo de IAM, tanto a los 6 como a los 12 meses<sup>5</sup>. Sin embargo, en ese estudio la incidencia de IAM resulta desproporcionadamente elevada, sobre todo en los primeros 6 meses (el 10,5% del grupo no aprobado y el 4,5% del grupo aprobado), lo cual podría deberse a un sesgo de selección. La publicación de los resultados a largo plazo de estos registros seguramente aporte más información sobre los resultados clínicos de los *stents* farmacoactivos en indicaciones no aprobadas.

## Limitaciones del estudio

Nuestro estudio puede presentar diferentes limitaciones, fundamentalmente relacionadas con su diseño (estudio observacional unicéntrico de seguimiento de una cohorte histórica), al margen de las ya señaladas. Por un lado, el seguimiento de los pacientes no ha sido completo. Las pérdidas en el seguimiento suelen concentrar un mayor número de eventos que, en caso de ser conocidos, podrían modificar los resultados del estudio. Los datos sobre las variables independientes no fueron reunidos de forma específica para este estudio, por lo que puede haber sesgos de información. La va-

loración de la antiagregación y su retirada durante el seguimiento están sujetas a la posibilidad de sesgo anamnésico. Es posible que haya variables de confusión no consideradas en el estudio que contribuyan a las diferencias existentes tras el ajuste estadístico. El modesto número de eventos puede haber dado lugar a modelos inestables en el análisis multivariable, por lo que estos resultados deben ser interpretados con precaución. Además, estos hallazgos provienen de la práctica habitual de nuestra unidad de hemodinámica y podrían no reproducirse en otras unidades con una política de implante de SLF diferente. Dado que sólo se incluyó a los pacientes que recibieron SLP, estos resultados son aplicables únicamente a estos dispositivos y no a los *stents* liberadores de sirolimus. Carecer de un grupo control compuesto por pacientes que recibirían un *stent* convencional o fueran sometidos a cirugía coronaria en similares situaciones clínicas imposibilita las comparaciones entre estas estrategias terapéuticas. Las implicaciones pronósticas precoces (durante el ingreso inicial o a los 30 días) y a medio plazo (al año del implante) no han podido ser evaluadas debido al pequeño número de eventos. No obstante, el estudio no fue concebido con este objetivo. Nuestro estudio tampoco permite establecer diferencias entre el uso no aprobado y el uso no evaluado de los SLP, al haberlos agrupado en la misma categoría. Sin embargo, en la práctica clínica es muy frecuente la coincidencia de una o más de estas características en un mismo paciente, y esta distinción requeriría un gran tamaño muestral, algo difícil de conseguir con un estudio unicéntrico. Por este mismo motivo, no ha sido posible valorar la contribución pronóstica específica de cada una de las características sobre las que se basa la distinción entre uso no aprobado y uso aprobado.

## CONCLUSIONES

En este análisis retrospectivo, el implante de SLP en indicaciones no aprobadas se asoció con un mayor riesgo de eventos clínicos adversos combinados en comparación con su indicaciones aprobadas. Esto cuestiona la seguridad de la generalización del uso de estos dispositivos en situaciones en que su utilización no ha sido adecuadamente estudiada. Los pacientes con indicaciones no aprobadas presentaron un peor perfil clínico, lo cual puede explicar estos resultados. Sin embargo, la TS, en especial la trombosis demostrada tardía y muy tardía, evento grave que parece ocurrir fundamentalmente en dichas indicaciones no aprobadas y se presenta con una frecuencia nada desdeñable (incidencia de hasta el 5% para la TS y el 3,7% para las trombosis tardía o muy tardía demostradas), también puede haber contribuido a este exceso de riesgo de eventos. Son necesarios nuevos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de los SLF en estas situaciones clínicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Director of Device Evaluation, Center for Devices and Radiologic Health to Douglas E. Ferguson, 4 March 2004. Rockville, Md. TAXUS™ Express2™ paclitaxel-eluting coronary stent system. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p030025a.pdf>
2. Shuchman M. Debating the risks of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356:325-7.
3. Mayor S. Drug eluting stents are safe for licensed indications, FDA panel says. *BMJ.* 2006;333:1235.
4. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007; 297:1992-2000.
5. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, et al, for the EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007;297:2001-9.
6. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-47.
7. Boston Scientific. TAXUS Express2 stent system: directions for use. Disponible en: <http://www.taxus-stent.com>
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined —A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-69.
9. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344-51.
10. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
11. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *Am J Cardiol.* 2006;97:1478-81.
12. Qasim A, Cosgrave J, Latib A, Colombo A. Long-term follow-up of drug-eluting stents when inserted for on- and off-label indications. *Am J Cardiol.* 2007;100:1619-24.
13. Holmes DR, Kereiakes DJ, Laskey WK, Colombo A, Ellis SG, Henry TD, et al. Thrombosis and drug-eluting stents: An objective appraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:109-18.
14. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369:667-78.
15. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Van den Heuvel P, Convens C, Van den Branden F, et al; DELAYED RRISC (Death and Events at Long-term follow-up Analysis: Extended Duration of the Reduction of Restenosis In Saphenous vein grafts with Cypher stent) Investigators. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:261-7.
16. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation.* 2004;109:1244-9.

17. Ge L, Tsagalou E, Iakovou I, Sangiorgi GM, Corvaja N, Airolidi F, et al. In-hospital and nine-month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol.* 2005;95:757-60.
18. Grube E, Buellesfeld L, Neumann FJ, Verheye S, Abizaid A, McClean D, et al. Six-month clinical and angiographic results of a dedicated drug-eluting stent for the treatment of coronary bifurcation narrowings. *Am J Cardiol.* 2007;99:1691-7.
19. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007; 115:1051-8.