



Revista Argentina de Cardiología

ISSN: 0034-7000

revista@sac.org.ar

Sociedad Argentina de Cardiología
Argentina

ÁLVAREZ, JOSÉ A. G.; ALONSO, JOSÉ L.; LEIVA, GUSTAVO A.; BAGLIONI, PABLO; FERNÁNDEZ RECALDE, MARÍA L.; RIVAS, CARLOS; MANUALE, OSVALDO D.; MIGLIARO, GUILLERMO; MORALES LEZICA, ALEJANDRA; SCIEGATA, ALBERTO

Aplicaciones no convencionales de dispositivos endovasculares en cardiopatías estructurales adquiridas

Revista Argentina de Cardiología, vol. 81, núm. 2, abril, 2013, pp. 159-163

Sociedad Argentina de Cardiología
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305327574014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Aplicaciones no convencionales de dispositivos endovasculares en cardiopatías estructurales adquiridas

Unconventional Applications of Endovascular Devices in Acquired Structural Cardiomyopathies

JOSÉ A. G. ÁLVAREZ^{MTSAC,1,2}, JOSÉ L. ALONSO^{1,2}, GUSTAVO A. LEIVA^{1,2,†}, PABLO BAGLIONI^{1,2}, MARÍA L. FERNÁNDEZ RECALDE⁴, CARLOS RIVAS³, OSVALDO D. MANUALE⁴, GUILLERMO MIGLIARO^{1,2}, ALEJANDRA MORALES LEZICA³, ALBERTO SCIEGATA^{1,2}

Recibido: 06/09/2012

Aceptado: 20/09/2012

Dirección para separatas:

Dr. José A. G. Álvarez
e-mail: jagalvarez@intramed.net

RESUMEN

En los últimos años se han diseñado e introducido en la práctica clínica habitual diversos dispositivos para el tratamiento de cardiopatías estructurales congénitas y adquiridas. Pero más allá de sus indicaciones formales, la utilización *off-label* de estos dispositivos en situaciones en las que el tratamiento quirúrgico convencional tiene un riesgo elevado se ha comunicado cada vez con más frecuencia con resultados alentadores.

En esta comunicación se presentan cuatro casos de pacientes con patologías de baja prevalencia que fueron tratados por vía endovascular con dispositivos Amplatzer® por fuera de las indicaciones para las que fueron diseñados. Una fuga paravalvular aórtica, un defecto de Gerbode adquirido, una fistula de la aorta hacia la aurícula derecha y una fuga paraprotésica mitral se cerraron con dispositivos para oclusión vascular, para el cierre de comunicación interauricular, para el cierre de conducto arterioso y para el tratamiento de comunicaciones interventriculares musculares, respectivamente.

En todos los casos los tratamientos fueron efectivos y los pacientes evolucionaron favorablemente sin requerir nuevas intervenciones.

Se concluye que la utilización de dispositivos Amplatzer® en patologías seleccionadas más allá de las indicaciones para las que fueron diseñados es una alternativa terapéutica válida en manos de equipos experimentados en este tipo de tratamiento.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:159-163. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.1617>

Palabras clave >

Dispositivo oclusor septal - Insuficiencia de válvula mitral - Insuficiencia de la válvula aórtica

Abreviaturas >

AD	Aurícula derecha	ETT	Ecocardiograma transtorácico
CF	Clase funcional	FDA	Food and Drug Administration
CIA	Comunicación interauricular	FOP	Foramen oval permeable
CIV	Comunicación interventricular	VD	Ventrículo derecho
ETE	Ecocardiograma transesofágico	VI	Ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

Los dispositivos Amplatzer® diseñados para el tratamiento de cardiopatías estructurales son ampliamente utilizados en la práctica clínica. Están construidos con uno o dos discos autoexpandibles, conectados a un núcleo central, cuyo diámetro corresponde al diámetro de la comunicación que se ha de tratar.

Otra característica es que emplean introductores de bajo perfil. El método de implante es por vía endovas-

cular con guía fluoroscópica. Su estructura permite la recuperación y el reposicionamiento hasta tanto sean totalmente liberados del sistema de entrega.

El primer dispositivo Amplatzer® fue diseñado para el cierre de comunicaciones interauriculares (CIA) tipo *ostium secundum* y bajo el nombre de Amplatzer Septal Occluder (ASO) recibió la marca CE (*CE marking*) en 1998 y la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en diciembre de 2001. Años más tarde, un dispositivo similar pero con discos de mayor tamaño fue

¹ MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

² Servicio de Hemodinamia y Cardioangiología Intervencionista del Hospital Alemán

³ Servicio de Hemodinamia y Cardioangiología Intervencionista del Hospital Británico de Buenos Aires

³ Servicio de Cardiología del Hospital Alemán

⁴ Servicio de Cardiología del Hospital Británico de Buenos Aires

aprobado para el tratamiento de CIA multifenestradas. El dispositivo Amplatzer® para cierre de conducto arterioso (Amplatzer Duct Occluder, ADO), que tiene un solo disco de retención conectado a un cono de menor diámetro, recibió la marca CE en febrero de 1998 y la aprobación de la FDA en mayo de 2003. (1, 2)

Recientemente se han admitido para su utilización clínica dispositivos de estructura similar pero de diferente morfología para el tratamiento endovascular de comunicaciones interventriculares (CIV), foramen oval permeable (FOP) y oclusión de vasos periféricos.

Más allá de las situaciones para las que se han diseñado y aprobado, en la bibliografía hay referencias de una serie de patologías de baja prevalencia cuyo tratamiento puede realizarse con estos dispositivos.

En esta comunicación se presentan cuatro casos de cardiopatías estructurales adquiridas en adultos que fueron resueltos mediante la utilización de dispositivos Amplatzer® por fuera de las indicaciones para las que fueron diseñados y aprobados (*off-label*). (N. del A. *Off-label*: utilización alternativa o no prevista o que no está contemplada en las especificaciones de fábrica.)

CASO CLÍNICO 1

Cierre de una fuga paravalvular aórtica

Paciente de sexo masculino, de 69 años, en hemodiálisis crónica con insuficiencia valvular aórtica grave por endocarditis infecciosa, que requirió reemplazo de la válvula aórtica con prótesis mecánica más cirugía de revascularización coronaria. Evolucionó con insuficiencia cardíaca izquierda y dilatación progresiva del ventrículo izquierdo (VI), constatándose en el ecocardiograma transesofágico (ETE) un reflujo desde la aorta al VI por una fuga (*leak*) paravalvular de localización medial en el corte transversal. Debido a las múltiples comorbilidades del paciente se realizó el cierre de la fuga por vía endovascular con un dispositivo Amplatzer® Vascular Plug II de 4 mm, introducido en forma percutánea desde la arteria femoral.

Luego de doce meses el paciente se mantiene estable, sin signos de insuficiencia cardíaca y el último ETE de control muestra el dispositivo normoposicionado y sin reflujo significativo (Figura 1).

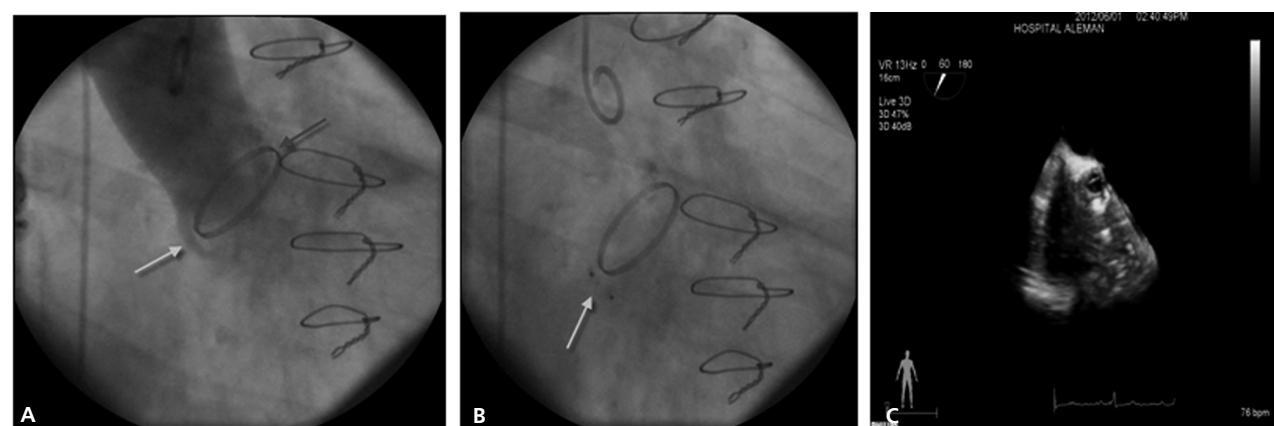


Fig. 1. Fuga paravalvular aórtica. **A.** Angiografía que muestra la prótesis en posición aórtica y la fuga paravalvular. **B y C.** Angiografía y ecoangiograma transesofágico 3D del dispositivo Amplatzer Vascular Plug II® liberado ocluyendo el trayecto de la fuga paravalvular (*flechas*).

Comentarios

Las fugas paravalvulares aórticas se presentan en el 7% a 10% de los pacientes sometidos a un reemplazo valvular protésico aórtico y son más frecuentes cuando la posición es supraanular, localizándose habitualmente en el cuadrante posterior. (3, 4) La mayoría son asintomáticas y alrededor del 5% son clínicamente significativas, causando dilatación ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva y hemólisis. La resolución quirúrgica de estos defectos sigue siendo hoy en día de primera elección, pero conlleva una mortalidad alta. (5) El cierre de estos defectos realizado por vía endovascular con dispositivos Amplatzer® se ha comunicado en los últimos años para un grupo selecto de pacientes con riesgo quirúrgico alto. Se describe una mortalidad asociada con este procedimiento de alrededor del 2%. (6)

CASO CLÍNICO 2

Cierre de comunicación ventrículo izquierdo-aurícula derecha (defecto de Gerbode)

Paciente de sexo masculino, de 54 años, que presenta un cuadro de endocarditis bacteriana de válvula nativa aórtica que requiere cirugía de reemplazo valvular. A las dos semanas de la cirugía presenta una insuficiencia aórtica grave secundaria a una fuga periprotésica, motivo por el cual es reintervenido mediante una cirugía de Bentall con homoinjerto. Evoluciona con insuficiencia cardíaca derecha refractaria al tratamiento médico. Un ETE evidenció la presencia de una solución de continuidad de 0,24 cm² de área que generaba un flujo de alta velocidad entre el VI y la aurícula derecha (AD) a nivel del *septum* membranoso por encima de la válvula tricúspide, con dilatación de la AD, el ventrículo derecho (VD) y la vena cava inferior. Estos hallazgos se confirmaron por resonancia magnética nuclear con gadolinio. Debido al elevado riesgo quirúrgico (tercera intervención), se realizó el cierre de la comunicación por vía endovascular con un dispositivo para cierre de comunicaciones interauriculares Amplatzer® Septal Occluder de 4 mm (Figura 2).

A treinta meses del procedimiento el paciente se encuentra asintomático y sin clínica de insuficiencia cardíaca.

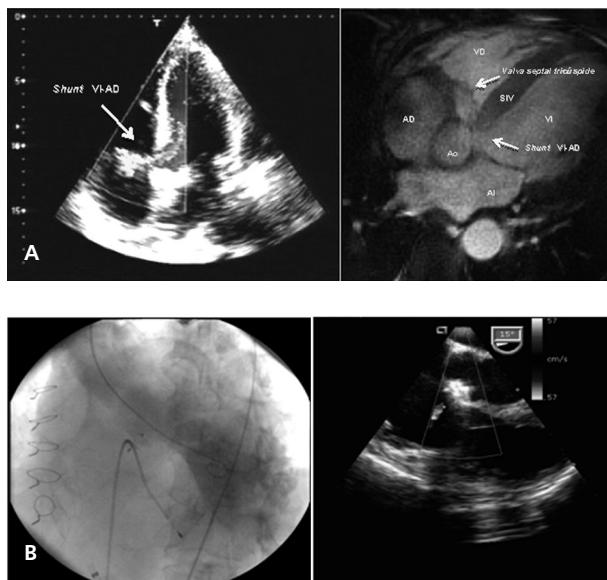


Fig. 2. Defecto de Gerbode. **A.** Izquierda: Ecocardiograma transesofágico en imagen de cuatro cámaras que muestra el shunt desde el ventrículo izquierdo (VI) a la aurícula derecha (AD) (flecha). Derecha: Imagen de resonancia magnética cardíaca en secuencias de sangre blanca en eje de cuatro cámaras, que evidencia el shunt desde el VI a la AD (flecha). VD: Ventrículo derecho. SIV: Septum interventricular. Ao: Aorta. Al: Aurícula izquierda. **B.** Izquierda: Imagen angiográfica que muestra el dispositivo Amplatzer® colocado y ausencia de pasaje de contraste del VI hacia la AD. Derecha: Imagen de ecocardiograma transesofágico en eje paraesternal largo donde se evidencia la ausencia de cortocircuito y de interferencia en el funcionamiento de las válvulas aórtica y tricúspide.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) muestra buena función biventricular, sin fuga residual y con válvula normofuncionante.

Comentarios

La comunicación entre el VI y la AD (defecto de Gerbode), se produce por la presencia de un defecto en el *septum* membranoso interauriculovenricular. En su forma congénita, la comunicación suele asociarse con una alteración en la valva septal de la tricúspide. En la forma adquirida, generalmente secundaria a endocarditis infecciosa, infarto de miocardio o al traumatismo de un reemplazo valvular aórtico o mitral, el defecto está en la porción auriculovenricular del *septum* membranoso y la tricúspide es estructuralmente normal.

El cierre realizado por vía endovascular con este tipo de dispositivos es una alternativa terapéutica a la cirugía convencional y se ha descripto previamente. (7) Los principales elementos para tener en cuenta en estos casos son la posibilidad de trastornos en la conducción auriculovenricular y la interferencia del dispositivo con el funcionamiento de las válvulas mitral y tricúspide. Es imprescindible contar con ETE durante el procedimiento para evaluar el grado de shunt residual y el posible compromiso de las estructuras valvulares cercanas.

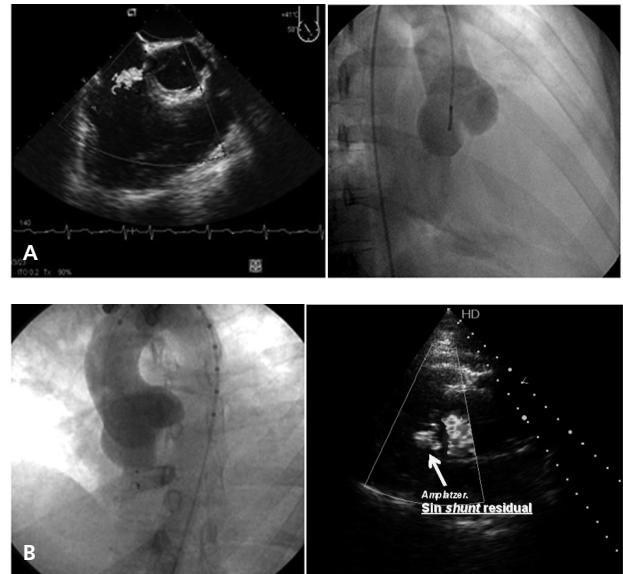


Fig. 3. Fístula aorta-aurícula derecha. **A.** Izquierda: Ecocardiograma transesofágico a nivel aórtico que muestra el pasaje de flujo desde la aorta a la aurícula derecha. Derecha: Imagen angiográfica que muestra la dilatación aneurismática del seno de Valsalva y el relleno de la aurícula derecha a través de la fistula. **B.** Izquierda: Dispositivo Amplatzer® liberado y ausencia de pasaje de contraste hacia la aurícula derecha. Derecha: Ecocardiograma transesofágico que muestra el Amplatzer® colocado (flecha) y la ausencia de shunt residual.

CASO CLÍNICO 3

Fístula aorta-aurícula derecha

Paciente de sexo femenino, de 22 años, con antecedente de síndrome de Ehlers-Danlos clásico (tipo I-II), que presenta disnea de esfuerzo en clase funcional (CF) III de un mes de evolución. Se solicita inicialmente un ETT ambulatorio que evidencia una dilatación leve de la AD (43 mm) y del VD (30 mm) y un shunt de alta velocidad hacia la AD. Un ETE muestra un aneurisma del seno de Valsalva no coronariano fistulizado hacia la aurícula derecha (tipo IV), asociado con un FOP con aneurisma del *septum* interauricular (ASIA). Debido a la sintomatología y a la sobrecarga volumétrica de las cavidades derechas, se decide realizar el cierre de la fistula por vía endovascular con un dispositivo Amplatzer® Duct Occluder I (ADO I).

A 18 meses del procedimiento, la paciente se encuentra asintomática, sin signos clínicos de sobrecarga derecha. El ETT de control evidenció el dispositivo normoimplantado, sin shunt residual ni regurgitación aórtica y con una dilatación leve del VD (Figura 3).

Comentarios

El síndrome de Ehlers-Danlos involucra a un grupo de trastornos hereditarios cuyo resultado es el debilitamiento del tejido conectivo. Existen siete tipos de este síndrome; uno de ellos, el vascular (tipo IV), suele manifestarse con rotura de arterias e intestino; el tipo clásico de nuestra paciente (tipo I-II) puede presentar complicaciones vasculares pero no son frecuentes.

Los aneurismas de los senos de Valsalva generalmente son congénitos (0,14% a 3,5% de todas las anomalías cardíacas congénitas) por fusión incomple-

ta del tabique bulbar distal que separa la aorta de la arteria pulmonar y que se une al anillo fibroso de la válvula aórtica, o adquiridos por trauma, endocarditis o enfermedades degenerativas. Lo más frecuente es que comprometan el seno no coronario y el coronario derecho. Suelen ser asintomáticos y desarrollan síntomas cuando se rompen hacia alguna de las cavidades cardíacas, más frecuentemente la aurícula o el ventrículo derechos. (8)

El tratamiento clásico ha sido la cirugía. El cierre por vía endovascular se ha descripto con dispositivos Amplatzer® para cierre de conducto (*ductus*), en su mayoría, y de CIA. En nuestro caso se utilizó un Amplatzer® Duct Occluder, que se introdujo desde la ingle por punción de la vena femoral. (9) Es esencial lograr el posicionamiento correcto del dispositivo, sin compromiso de la válvula aórtica ni de los *ostia* coronarios.

CASO CLÍNICO 4

Cierre de fuga paraprotésica mitral

Paciente de sexo masculino, de 74 años, con antecedentes de cirugía de revascularización coronaria más reemplazo valvular mitral con una prótesis biológica, que en el posoperatorio inmediato intercurrió con mediastinitis, que requirió antibioticoterapia prolongada y epiploplastia torácica reconstructiva. Dentro de los seis meses evolucionó con episodios de insuficiencia cardíaca con respuesta parcial al tratamiento médico habitual. Un ETT evidenció la presencia de una fuga paraprotésica mitral, con un *jet* de regurgitación hacia la aurícula izquierda de grado moderado. El ETE mostraba un funcionamiento normal de la válvula mitral protésica, con una solución de continuidad (fuga) entre el anillo y el *septum* interauricular, situado en el cuadrante posteromedial, de 5,5 mm de diámetro máximo y *jet* de regurgitación paraprotésico. Debido al elevado riesgo para una reintervención quirúrgica, se realizó el cierre endovascular del defecto con un dispositivo Amplatzer® VSD Muscular con apoyo de imágenes de ETE tridimensional (Figura 4).

A ocho meses del procedimiento, el paciente se encuentra con disnea en CF I, sin signos de insuficiencia cardíaca, y el ETT muestra un funcionamiento correcto de la prótesis mitral y de la válvula aórtica con ausencia de reflujo paravalvular.

Comentarios

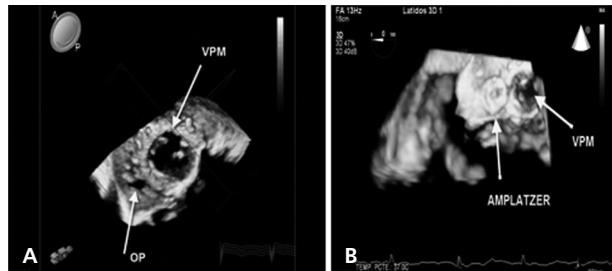


Fig. 4. Fuga paravalvular mitral. **A.** Imagen ecocardiográfica tridimensional de la válvula protésica mitral (VPM) y el orificio paraprotésico (OP) responsable de la fuga. **B.** Izquierda: Imagen radiológica final del dispositivo Amplatzer® liberado. Derecha: Imagen ecocardiográfica tridimensional del dispositivo Amplatzer (vista superior) liberado.

La fuga paraprotésica mitral se presenta en el 5% a 17% de los pacientes tratados con cirugía de reemplazo valvular, y es más prevalente en los pacientes con antecedente de endocarditis infecciosa y calcificación extensa del anillo valvular. Suelen ser pequeñas y poco sintomáticas, pero en ocasiones presentan complicaciones, como anemia hemolítica o insuficiencia cardíaca congestiva. (10)

La cirugía convencional sigue siendo la técnica de elección para corregir estos defectos, pero conlleva una mortalidad superior al 10% en las series publicadas. (11) El cierre percutáneo se ha convertido en una opción terapéutica en pacientes con riesgo quirúrgico elevado. (6)

DISCUSIÓN

Los dispositivos para tratamiento endovascular de ciertas cardiopatías estructurales son ampliamente utilizados en todo el mundo, y en algunas patologías han reemplazado al tratamiento quirúrgico convencional.

El primero en ser aprobado por la FDA fue el Amplatzer Septal Occluder (AGA Inc), diseñado para el cierre de la comunicación interauricular tipo *ostium secundum*. Posteriormente se introdujeron modelos similares en estructura pero con diferente morfología para su uso en el cierre del conducto arterioso, de CIV musculares y membranosas, del FOP y para la oclusión de vasos periféricos.

Sin embargo, existen otras patologías menos frecuentes cuyo tratamiento es factible mediante el uso de estos dispositivos Amplatzer®, en situaciones diferentes de aquellas para las que se han diseñado.

La utilización médica de medicamentos y dispositivos por fuera de las indicaciones aprobadas por los organismos reguladores (*off-label*) es una constante en la medicina contemporánea. La falta de indicaciones para un determinado procedimiento o patología no implica una prohibición de uso, sino una ausencia de suficiente evidencia que sostenga la seguridad y la eficacia en esa situación. (12)

Las fistulas entre la aorta y la AD y el defecto de Gerbode adquirido son patologías de muy baja prevalencia que requieren tratamiento quirúrgico; sin embargo, en la bibliografía pueden encontrarse unas pocas comunicaciones de casos resueltos exitosamente por vía endovascular mediante la utilización *off-label* de dispositivos Amplatzer®. Las fistulas paravalvulares aórticas y mitrales en pacientes con prótesis valvulares mecánicas y biológicas son más frecuentes, pero en general estos pacientes no reciben tratamiento debido al riesgo elevado que conlleva la reintervención, con el consiguiente impacto en una sobrevida menor en los pacientes con mayor sobrecarga de volumen. El cierre endovascular en estos casos es factible, aun utilizando dispositivos que no se han diseñado para el tratamiento de estas patologías.

En todos estos casos, la decisión terapéutica debe ser tomada por un equipo conformado por cardiólogo clínico, cirujano cardiovascular y cardiólogo intervencionista con experiencia en el tratamiento

endovascular de cardiopatías congénitas, y el paciente debe ser informado por el equipo acerca de los riesgos y probabilidades de éxito de todos los tratamientos posibles. Es imprescindible contar con imágenes radiológicas y ecográficas de alta calidad; el ETE tridimensional es una herramienta muy útil tanto en la planificación como durante el procedimiento, especialmente en el momento de evaluar la posible interferencia de los dispositivos con las estructuras adyacentes (valvulares y coronarias) antes de ser liberados. En un equipo así conformado, y si bien no existe ningún estudio comparativo de cirugía *versus* tratamiento endovascular para las cuatro situaciones mencionadas, la vía endovascular aparece como una alternativa de menor morbilidad, especialmente en pacientes que ya han sido tratados quirúrgicamente por vía convencional. Son necesarios un número mayor de casos y un seguimiento a largo plazo para establecer el éxito alejado de estos procedimientos.

CONCLUSIÓN

La utilización de dispositivos Amplatzer® por fuera de las indicaciones para las que se han diseñado es una alternativa terapéutica a la cirugía convencional en ciertas patologías de baja prevalencia cuando el riesgo quirúrgico está aumentado. La tasa de éxito es elevada y la morbilidad asociada con el procedimiento es baja. Es imprescindible un abordaje con imágenes radiológicas y ecográficas de alta calidad y profesionales altamente capacitados en el tratamiento de cardiopatías estructurales por vía endovascular. La incorporación de nuevos dispositivos especialmente diseñados seguramente mejorará los resultados y extenderá su espectro terapéutico.

ABSTRACT

Unconventional Applications of Endovascular Devices in Acquired Structural Cardiomyopathies

In recent years, several devices for the treatment of congenital or acquired structural cardiomyopathies have been designed and introduced in clinical practice. But beyond their formal indications, in situations where conventional surgical treatment has a high risk, off-label use of these devices has been reported with increasing frequency and encouraging results. This work presents four cases of patients with low prevalence disorders who were treated with percutaneous Amplatzer® devices for indications other than those for which they were designed. An aortic paravalvular leak, an acquired Gerbode defect, an aorta to right atrium fistula and a mitral parapro-

thetic leak were respectively closed with devices for vascular occlusion, atrial septal defect closure, ductus arteriosus closure and treatment of muscular interventricular communication. In all cases the treatments were effective and patients had a favourable outcome without requiring new surgical interventions. We conclude that, irrespective of the indications for which they were designed, the use of Amplatzer® devices in selected pathologies is a good therapeutic alternative in the hands of experienced teams in this type of treatment.

Key words > Septal Occluder Device - Mitral Valve Regurgitation - Aortic Valve Regurgitation

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en <http://www.ec.europa.eu/CEmarking>. Consultado el 20/06/2012.
2. Disponible en <http://www.fda.gov/> Consultado el 20/06/2012.
3. Dávila-Román VG, Waggoner A, Kennard E, et al. Prevalence and Severity of Paravalvular Regurgitation in the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT) Echocardiography Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1467-72. <http://doi.org/b7mqkc>
4. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89:1316-21. <http://doi.org/ff77gz>
5. Akins CW, Bitondo JM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Madsen JC, MacGillivray TE. Early and late results of the surgical correction of cardiac prosthetic paravalvular leaks. *J Heart Valve Dis* 2005;14:792-9.
6. Ruiz C, Roubin G, Cohen H, et al. Clinical outcomes in patients undergoing percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2210-7. <http://doi.org/bh5vm8>
7. Trehan V, Ramakrishnan S, Goyal NK. Successful device closure of an acquired Gerbode defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:942-5. <http://doi.org/fp8k6z>
8. Sakakibara S, Konno S. Left ventricular-right atrial communication. *Ann Surg* 1963;158:93-9. <http://doi.org/dqbfn9>
9. Abidin N, Clarke B, Khattar R S. Percutaneous closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysm using an Amplatzer occluder device. *Heart* 2005;91:244. <http://doi.org/b3nxrh>
10. Remadi JP, Bizouarn P, Baron O, Al Habash O, Despins P, Michaud JL, Duveau D. Mitral valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis: a 15-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66:762-7. <http://doi.org/b3nr27>
11. Expósito V, García-Camarero T, Bernal J, Arnáiz E, Sarralde A, García I, Berzueta J, Revuelta J. Reintervenciones múltiples sobre la válvula mitral: 30 años de experiencia. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:929-32. <http://doi.org/d25sz3>
12. Dresser R, Frader J. Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight. *Law Med Ethics* 2009;37:476-86. <http://doi.org/dfp88x>