

Aplicaciones del Balón Farmacológico en la Enfermedad Arterial Coronaria

Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde¹, Thalles Oliveira Gomes², Júlio César Borges³,
Eduardo Kei Marquesine Washizu¹, Ari Mandil⁴, Jamil Abdalla Saad⁴,
Maria do Carmo Pereira Nunes¹, Bruno Ramos Nascimento¹

RESUMEN

Las estrategias de revascularización percutánea han evolucionado considerablemente en las últimas décadas. Sin embargo, toda nueva tecnología presenta beneficios sobre la anterior, pero también trae consigo nuevos riesgos. La hiperplasia neointimal, asociada con los stents no farmacológicos, y la endotelialización tardía de las astas y la reacción inflamatoria vascular al polímero, asociada con los stents farmacológicos, son ejemplos de esta premisa. Los balones farmacológicos fueron desarrollados con la idea de modular la hiperplasia neointimal después de la intervención y de no suscitar problemas tardíos relacionados con los stents liberadores de fármacos antiproliferativos. Sin embargo, las evidencias y las recomendaciones para su utilización aún no se han definido adecuadamente. Esta revisión tiene como objetivo presentar y caracterizar los tipos de balones farmacológicos disponibles en el mercado mundial, haciendo una revisión de los estudios más relevantes presentes en la literatura acerca de su utilización en los diversos escenarios clínicos y describir las principales indicaciones y recomendaciones actuales para su uso.

DESCRIPTORES: Reestenosis coronaria. Angioplastia coronaria con balón. Intervención coronaria percutánea. Paclitaxel. Revisión.

La angioplastia coronaria con balón fue realizada por primera vez por Andreas Gruentzig en 1977.¹ Aunque revolucionario, el procedimiento no estaba exento de riesgos. Los balones utilizados podían provocar disección del vaso y su oclusión aguda, con la eventual necesidad de revascularización quirúrgica urgente, además de estar asociados a los fenómenos de retracción elástica y remodelado negativo, principales responsables de los elevados índices de reestenosis coronaria, que se produce en 30 a 40 % de los casos.²

ABSTRACT

Applications of the Drug-Eluting Balloon in Coronary Artery Disease

Percutaneous revascularization strategies have evolved significantly in the past decades. However, every new technology has advantages over the previous ones, but also carries new risks. Neointimal hyperplasia, associated with bare metal stents, and delayed strut endothelialization and vascular inflammatory reaction to the polymer, associated with drug-eluting stents, are examples of this premise. Drug-eluting balloons were developed with the aim to modulate neointimal hyperplasia after intervention, avoiding the late risks associated to drug-eluting stents. However, the evidence and recommendations for their use have not been adequately defined. This review aims to present and characterize the different types of drug-eluting balloons commercially available worldwide, reviewing the most relevant studies in the literature in different clinical scenarios and describe the main indications and recommendations for their use.

DESCRIPTORS: Coronary restenosis. Angioplasty, balloon, coronary. Percutaneous coronary intervention. Paclitaxel. Review.

A finales de la década de 1980, los stents convencionales (BMS, sigla del inglés *bare metal stents*) surgieron como una alternativa al balón. Estos dispositivos eran capaces de sellar la disección del vaso, evitando las complicaciones agudas catastróficas de la angioplastia con balón y contrarrestaban los principales fenómenos mecánicos hasta entonces relacionadas con la reestenosis.³ Sin embargo, la respuesta de la cicatrización al barotrauma llevaba a veces a la hiperplasia neointimal exagerada, sustrato de la reestenosis intrastent, que incidía en el 20 a 30% de los casos.

¹ Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Hospital Nossa Senhora de Fátima, Patos de Minas, MG, Brasil.

³ Instituto do Coração de Patrocínio, Patrocínio, MG, Brasil.

⁴ Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Correspondencia a: Bruno Ramos Nascimento. Rua Tenente Carro, 137/1.202 - Santa Efigênia - CEP: 30240-360 - Belo Horizonte, MG, Brasil E-mail: ramosnas@gmail.com

Recibido el: 01/07/2014 • Aceptado el: 29/09/2014

En los últimos 15 años, el advenimiento de los stents farmacológicos (DES, *drug-eluting stents*), liberadores de fármacos que inhiben la hiperplasia neointimal, asoció los beneficios del soporte mecánico, ofrecido por las plataformas convencionales, con los efectos antiproliferativos, reduciendo las tasas de reestenosis a valores < 10%.⁵ Sin embargo, las tasas de trombosis tardías y muy tardías que se observaron en las primeras generaciones de DES, debido al retraso en la endotelialización de las astas y la reacción inflamatoria local inducida por los polímeros fueron causa de preocupación. Por otra parte, la necesidad de la terapia antiplaquetaria dual prolongada supuso el potencial aumento del riesgo de sangrados y dificultaba la realización de cirugías no cardíacas.⁶

En los últimos años, se están buscando alternativas que permitan la entrega de los fármacos antiproliferativos a los tejidos endoteliales vasculares sin la permanencia a largo plazo de estructuras potencialmente asociadas con efectos indeseables.⁷ Algunos de estos dispositivos son los DES con polímeros bioabsorbibles, los DES sin polímeros, los soportes intravasculares absorbibles y los balones farmacológicos (DEB, *drug-eluting balloons*). Algunos de ellos ya están aprobados para uso clínico, mientras que otros están todavía bajo investigación y liberados para su uso solamente en situaciones específicas.

Esta revisión de la literatura está orientada a discutir un poco más detalladamente sobre los DEB, sobre todo en relación a su composición, las plataformas disponibles en la actualidad, indicaciones y posibles problemas, además de los resultados de los estudios clínicos principales que utilizaron estos dispositivos en diferentes situaciones hasta el momento.

JUSTIFICACIÓN DE LOS BALONES FARMACOLÓGICOS

Desde un punto de vista fisiopatológico, los DEB tratan de mantener los beneficios de los DES buscando minimizar algunas de sus posibles problemas.⁷ Sus principales ventajas son: (1) la entrega rápida y homogénea del fármaco antiproliferativo en la pared del vaso, que se absorbe y tiene un efecto prolongado, atenuando el proceso de hiperplasia neointimal (mantiene la eficacia de los DES); (2) la ausencia de polímero, que puede reducir o eliminar la reacción inflamatoria vascular, que está directamente vinculada con los eventos trombóticos muy tardíos; (3) la ausencia de una plataforma metálica; (4) perfil menor del dispositivo y mayor navegabilidad, alcanzando lesiones en vasos de menor calibre, tortuosos y calcificados; y (5) la necesidad de la terapia antiplaquetaria dual durante un tiempo más reducido.⁷

Por otra parte, la ausencia de una malla metálica puede traer potenciales desventajas. Los DEB no son capaces de contener la disección de la manera más eficiente y el implante de un BMS de rescate para el tratamiento de complicaciones es una estrategia que todavía necesita investigación adicional. Además, el fenómeno de la retracción elástica aguda no se evita y hay dudas sobre si la aplicación de estos dispositivos es capaz de controlar el remodelado negativo tardío.

TIPOS DE BALÓN FARMACOLÓGICO

La evidencia disponible indica que el fármaco más eficaz para su uso con la tecnología de los DEB es el paclitaxel. Esto es debido a su significativa lipofilia, que permite una distribución más homogénea en la pared del vaso, así como una rápida absorción y mayor duración del efecto, que se puede extender durante varios días. En cuanto a la liberación del fármaco, hay diversos tipos de tecnologías propuestas para la entrega del fármaco a la pared del vaso.⁸

Los primeros DEB disponibles fueron el Paccocath® (Bayer AG, Leverkusen, Alemania) y el SeQuent Please® (B. Braun Melsungen, Berlín, Alemania). En estas plataformas, el paclitaxel (3 mg/mm²) se mezcla con el portador del fármaco, un contraste hidrofílico yodado, la iopromida, que se aplica a la superficie del balón. El contraste aumenta la solubilidad del fármaco, facilitando su transferencia a la pared del vaso. Se realiza una pre dilatación de la lesión con un balón convencional 0,5 mm más chico que el elegido para el DEB. El tiempo de insuflación recomendado para el DEB es de 60 segundos.⁸

Un segundo tipo de DEB fue el In.Pact Falcon® (Invatec, Roncadelle, Italia). En este tipo, el paclitaxel (3 mg/mm²) es liberado por una molécula espaciadora hidrofílica, la urea, que recubre el balón. El tiempo total de liberación del fármaco en la pared del vaso se redujo de 60 a 30 segundos del tiempo total.

El tercer tipo fue el DIOR® (Eurocor, Bonn, Alemania). En este dispositivo, el fármaco se combina con una resina hidrofílica que, en contacto con los tejidos abre su estructura, permitiendo una rápida liberación del paclitaxel, inducida por el balón se pliega para evitar que el antiproliferativo se pierda durante la navegación. Todo el paclitaxel (3 mg/mm²) se entrega en una única insuflación de 60 segundos⁸ (Tabla 1).

DATOS PRECLÍNICOS

Farmacocinética

Los estudios pre clínicos demostraron que cuando las células están expuestas al paclitaxel, el fármaco es retenido durante un máximo de 6 días y una sola dosis es suficiente para mantener los efectos antiproliferativos por hasta 14 días.^{9,10} En un modelo porcino, una insuflación prolongada del DEB hizo que aproximadamente el 90% de la droga fuese entregada en la pared del vaso y, después de 1 hora, aproximadamente 10 a 15% todavía se mantenía en el mismo lugar, indicando su rápida transferencia al endotelio y su retención prolongada.¹¹

Farmacodinámica

Estudios con DEB en modelos animales mostraron una reducción del área de hiperplasia neointimal de alrededor de 60%.^{11,13} con una reducción significativa en el diámetro de la estenosis y de la pérdida luminal tardía. También se demostró que una insuflación rápida y única produce los mismos efectos que

TABLA 1
Principales tipos de balón farmacológico y sus características.

Tipo de balón	Fabricante (país)	Principio	Características
Paccocath® SeQuent Please®	Bayer AG (Alemania) B. Braun (Alemania)	Paclitaxel mezclado con contraste hidrofílico, aplicado a la superficie del balón	80% del antiproliferativo se transfiere al segmento del vaso tratado (10 a 15% en la primera insuflación)
In.Pact Falcon®	Invatec (Italia)	El paclitaxel es liberado desde un excipiente natural, hidrofílico, que	Tiempo total de elución más rápido (una insuflación de 30 a 60 segundos)
DIOR®	Eurocor (Alemania)	El paclitaxel es combinado con una matriz hidrofílica, que en contacto con los tejidos abre su estructura y permite la liberación rápida del fármaco, inducida por el insuflado del balón	Liberación del fármaco en una única insuflación prolongada (60 segundos) o liberación fraccionada en insuflaciones rápidas

múltiples insuflaciones prolongadas.¹⁴ Un estudio inicial en un modelo experimental mostró que el balón Paccocath® era superior al DIOR®, en relación con la inhibición de la proliferación neointimal.¹⁵

PRINCIPALES ESTUDIOS CLÍNICOS CON BALONES FARMACOLÓGICOS

Reestenosis intrastent

El estudio PACCOCATH ISR I (*Paclitaxel-Coated Balloon Catheter for In-Stent Restenosis*), aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, incluyó a pacientes con angina estable o inestable y con una única lesión reestenótica. Fueron asignados aleatoriamente 52 pacientes en proporción 1:1 para el tratamiento con angioplastia con DEB (Paccocath®) o balón convencional. Los resultados analizados fueron la pérdida luminal tardía en el segmento tratado a los 6 meses (resultado primario) y la reestenosis binaria a los 6 meses y eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) a los 12 meses (resultados secundarios). La pérdida luminal tardía fue significativamente menor en el grupo DEB (0,03 ± 0,48 frente a 0,74 mm ± 0,86 mm; $p = 0,002$). Este grupo también mostró menores índices de reestenosis binaria (5% frente a 43%; $p = 0,002$) y MACE (4% frente a 31%; $p = 0,02$).¹⁶

El estudio PACCOCATH ISR I se amplió a través de la adición de un grupo aleatorizado (ISR II), donde todos los pacientes fueron seguidos durante 2 años. Un total de 108 pacientes fueron incluidos y los resultados del análisis conjunto confirmaron los hallazgos de los estudios individuales. Hubo menor pérdida luminal tardía (0,11 ± 0,45 frente a 0,81 ± 0,79 mm; $p < 0,001$), y tasa de reestenosis binaria (6% frente a 51%; $p < 0,001$) a los 6 meses y menor tasa de revascularización de la lesión tratada a los 12 meses (4% frente a 37%; $p = 0,001$) y MACE a los 24 meses (11% frente a 46%; $p = 0,001$) en el grupo de DEB.¹⁷

Se publicaron datos del seguimiento clínico de 5 años de los pacientes aleatorizados en los estudios PACCOCATH ISR I y II. Durante este período, hubo una incidencia acumulada significativamente menor de MACE en el grupo sometido al tratamiento con DEB (27,8% frente a 59,3%; $p = 0,009$), debido

principalmente a la reducción en la tasa de revascularización de la lesión tratada (9,3% frente a 38,9%; $p = 0,004$).¹⁸

El estudio PEPCAD II ISR (*Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis*), prospectivo, aleatorizado y multicéntrico evaluó la seguridad y eficacia del balón farmacológico Sequent Please® frente al stent Taxus® en pacientes con reestenosis de BMS. Se incluyeron 131 pacientes y los resultados analizados fueron la pérdida luminal tardía a los 6 meses (objetivo principal) y la tasa de reestenosis binaria y de MACE a los 6 meses, en 1 y 3 años (objetivos secundarios). La pérdida luminal tardía fue significativamente menor con el Sequent Please® (0,17 ± 0,42 frente a 0,38 mm ± 0,61 mm; $p = 0,032$), y la tasa de reestenosis binaria (7% frente a 20,3%; $p = 0,06$). A los 36 meses, la tasa de MACE fue numéricamente mayor en el grupo Taxus® (9,1% frente a 18,5%; $p = 0,14$), debido a la mayor tasa de revascularización de la lesión tratada (6,2% frente a 15,4%; $p = 0,10$).¹⁹

Habara *et al.*²⁰ condujeron en Japón un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico que incluyó a 50 pacientes con reestenosis de stent liberador de sirolimus, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con DEB (Sequent Please®) frente al balón convencional. El resultado primario evaluado fue la pérdida luminal tardía en el seguimiento angiográfico de 6 meses, la reestenosis binaria y la tasa de MACE a los 6 meses fueron los resultados secundarios. En el seguimiento angiográfico, obtenido en 94% de los pacientes, la pérdida luminal tardía fue menor en el grupo de DEB (0,18 ± 0,45 mm frente a 0,72 ± 0,55 mm; $p = 0,001$). Las tasas de reestenosis recurrente (8,7% frente a 62,5%; $p = 0,0001$) y de revascularización de la lesión tratada (4,3% frente a 41,7%; $p = 0,003$) también fueron más bajas en el grupo de DEB, que exhibió mayor supervivencia libre de MACE (96% frente a 60%; $p = 0,005$).²⁰

Con características similares a las del estudio anterior, pero con un tamaño de muestra mayor, el estudio PEPCAD-DES (*Treatment of DES-In-Stent Restenosis With SeQuent*

Please Paclitaxel Eluting PTCA Catheter), prospectivo, multicéntrico y aleatorizado llevado a cabo en Alemania, incluyó a 110 pacientes con indicación de tratamiento de reestenosis de DES (Cypher®, Yukon® o Xience® Taxus®), con el objetivo de comparar los resultados de la angioplastia con DEB (Sequent Please®) y de la angioplastia con balón convencional. El resultado primario evaluado fue la pérdida luminal tardía a los 6 meses y el resultado secundario fue una combinación de muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio (IAM) atribuido al vaso tratado o revascularización de la lesión tratada. No se observaron diferencias en las características basales o de procedimiento de los pacientes y el nuevo estudio angiográfico se obtuvo en el 91% de los casos, con resultados similares a los del estudio anterior: el DEB fue superior al balón convencional, con pérdida luminal tardía de $0,43 \pm 0,61$ mm frente a $1,03 \pm 0,77$ mm ($p < 0,001$), menor reestenosis (17,2% frente a 58,1%; $p < 0,001$) y su superioridad también se observó en el resultado clínico combinado (16,7% frente a 50%; $p = 0,001$).²¹

El estudio ISAR-DESIRE 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, llevado a cabo en Alemania, comparó el tratamiento de la reestenosis de los stent liberadores de fármacos de la familia "Minus" con el DEB (Sequent Please®), stent con liberación de paclitaxel o balón convencional (1:1:1). Incluyó a 402 pacientes y se analizó como resultado primario el diámetro de la estenosis en el seguimiento angiográfico a los 6 a 8 meses, obtenido en el 84% de los pacientes. Se observó que el DEB no fue inferior al DES en relación al diámetro de la estenosis ($38,0 \pm 21,5\%$ frente a $37,4 \pm 21,8\%$, p para no inferioridad = 0,007). Estas dos estrategias fueron superiores al balón convencional ($54,1 \pm 25,0\%$; p para superioridad $< 0,0001$ para ambas comparaciones). La incidencia de muerte, infarto de miocardio (IAM) o trombosis del stent fueron similares entre los grupos.²²

El estudio RIBS V (*Restenosis intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs. Everolimus-eluting Stent*), prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico incluyó a 189 pacientes en España, con el objetivo de comparar los resultados del DEB (Sequent Please®) con el stent con liberación de everolimus (Xience Prime®) para el tratamiento de la reestenosis intrastent de BMS. El resultado primario fue el diámetro luminal mínimo en el nuevo estudio a los 9 meses que se realizó en el 92% de los pacientes. En el grupo DES hubo 100% de éxito en el implante del stent y, en el grupo de DEB, 8% de los pacientes requirieron la colocación de un stent después de resultado subóptimo del DEB. En el grupo DES, se observó un mayor diámetro luminal mínimo ($2,36 \pm 0,6$ mm frente a $2,01 \pm 0,6$ mm; $p < 0,001$) y menor porcentaje de diámetro de estenosis ($13 \pm 17\%$ frente a $25 \pm 20\%$; $p < 0,001$) y mayor ganancia luminal neta ($1,41 \pm 0,6$ mm frente a $0,99 \pm 0,6$ mm; $p = 0,001$). Sin embargo, la pérdida luminal tardía ($0,04 \pm 0,5$ mm frente a $0,14 \pm 0,5$ mm; $p = 0,14$) y la reestenosis binaria (4,7% frente a 9,5%, $p = 0,22$) fueron bajas y similares entre los grupos. Los eventos clínicos combinados (muerte cardíaca, infarto de miocardio (IAM) y revascularización del vaso tratado; 6% frente a 8%; $p = 0,60$) y la necesidad de

revascularización del vaso tratado (2% frente a 6%; $p = 0,17$) fueron similares en ambos grupos. A pesar de la ventaja del DES en los resultados angiográficos, tanto el DES como el DEB proporcionaron resultados clínicos satisfactorios, con bajas tasas de incidencias clínicas y angiográficas.²³

Meta-análisis de 801 pacientes reunieron cinco estudios que evaluaron el DEB en el tratamiento de la reestenosis intrastent: dos de ellos comparando el DEB con el stent Taxus® (un brazo del ISAR DESIRE 3 y del PEPCAD 2 ISR) y los otros comparando el DEB con la angioplastia con balón (Habara et al.²⁰ PACCOATH y PEPCAD DES). Los resultados analizados fueron MACE, mortalidad, IAM, revascularización de la lesión tratada, reestenosis en el segmento tratado y trombosis del stent. El DEB fue superior a su comparador (balón convencional o Taxus®) en relación con los MACE (riesgo relativo - RR = 0,46; intervalo de confianza del 95% - IC 95% 0,31-0,70; $p < 0,001$) principalmente debido a la reducción de la revascularización de la lesión tratada (RR = 0,34; IC 95% 0,16 a 0,73; $p = 0,006$). Los DEB también estuvieron asociados con menores tasas de reestenosis en el segmento (RR = 0,28; IC 95% 0,14-0,58; $p < 0,001$) y menor pérdida luminal tardía (diferencia promedio de -0,38 mm; IC 95% -0,60 -0,15 mm; $p = 0,001$). También se redujeron la mortalidad (RR = 0,48; IC 95% 0,24 0,95; $p = 0,034$) y una reducción no significativa del IAM (RR = 0,68; IC 95% 0,32 1,48; $p = 0,337$). La trombosis del stent fue muy rara, una en cada brazo, y no se encontraron diferencias entre los grupos (RR = 1,12; IC 95% 0,23 5,50; $p = 0,891$). El análisis de subgrupos mostró que el beneficio del DEB fue mayor en relación al control en los pacientes con reestenosis de BMS, mientras que el efecto fue menor en los pacientes con reestenosis de DES.⁷

Lesiones de novo

En general, la evidencia para el uso del DEB en lesiones de novo son más escasas en la literatura, en comparación con los datos de su aplicación en la reestenosis intrastent.

El PEPCAD I (*The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter to Treat Small Vessel*) fue un estudio multicéntrico, no aleatorizado, que incluyó a 120 pacientes sometidos a angioplastia con DEB Sequent Please® y, cuando fue necesario, implante de BMS para lesiones de novo, con extensión < 22 mm y en vasos de pequeño calibre (2,25 a 2,8 mm). Los resultados analizados fueron la pérdida luminal tardía en la evaluación angiográfica de 6 meses (primarios) y las tasas de reestenosis binaria y MACE a los 12 meses (secundarios). Los pacientes tratados solamente con el DEB tuvieron un resultado más favorable, con pérdida luminal tardía a los 6 meses de $0,16 \pm 0,38$ mm y tasa de reestenosis de 6%, mientras que los que requirieron implante de BMS, tuvieron pérdida luminal de $0,62 \pm 0,73$ mm y tasa de reestenosis de 45%. Las tasas de MACE a los 12 meses fueron del 6,1% para DEB y del 37,5% para DEB+BMS, debido

principalmente a la necesidad de revascularización de la lesión tratada 5,0% frente a 28,0% ($p = 0,0005$).²⁴

El PICCOLETO (*Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels*) fue un estudio abierto, aleatorizado, de no inferioridad, llevado a cabo en Italia, con el objetivo de comparar los resultados de la angioplastia con balón farmacológico (DIOR®, $n = 29$) y la angioplastia con implante de DES (Taxus®, $n = 28$) en pacientes con angina estable o inestable y lesiones *de novo* en vasos de fino calibre ($\leq 2,75$ mm). El resultado primario fue el porcentaje de estenosis en la evaluación angiográfica de 6 meses y los resultados secundarios fueron la reestenosis binaria y MACE a los 9 meses. El estudio fue interrumpido después de la inclusión de dos tercios de la muestra debido a la clara superioridad de grupo Taxus® en el que la tasa de estenosis fue menor (43,6% frente a 24,3%; $p = 0,029$). Los resultados secundarios también favorecieron al grupo del DES, con reestenosis binaria (32,1% frente a 10,3%; $p = 0,043$) y MACE (35,7% frente a 13,8%; $p = 0,054$) más bajos.²⁵

El DEBIUT (*Drug-Eluting Balloon in Bifurcation Utrecht*) fue un estudio piloto prospectivo, que tuvo como objetivo probar la eficacia y seguridad del DEB DIOR® en 20 pacientes con lesiones *de novo* en las bifurcaciones. Se llevó a cabo angioplastia con balón DIOR® en las ramas principal y lateral y, cuando fue necesario, se implantó BMS en la rama principal (19 stents/20 lesiones). Ningún stent fue implantado en la rama lateral. No hubo incidencia de MACE dentro de los 4 meses de seguimiento. No se informaron datos angiográficos.²⁶

Síndromes coronarios agudos

Besic et al.²⁷ condujeron un estudio prospectivo, unicéntrico, que comparó el enfoque de las lesiones responsables en pacientes en presencia de síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST con implante de BMS, seguido de pos dilatación con balón farmacológico (Elutax®, en los primeros casos y SeQuent Please® en los subsecuentes; $n = 44$) frente a implante de BMS; ($n = 41$). Los resultados analizados a los 6 meses fueron reestenosis intrastent y pérdida luminal tardía (primarios) y necesidad de revascularización de la lesión tratada, trombosis del stent y un nuevo episodio de síndrome coronario agudo (secundarios). El grupo de BMS + DEB presentó menor pérdida luminal tardía 0,22 mm (0,00 a 2,35 mm) frente a 0,68 mm (0,00 a 2,15 mm), con $p = 0,002$, pero no hubo diferencias en las tasas de reestenosis binaria (17,1% frente a 22,7%; $p = 0,593$) o de MACE (24,4% frente a 29,5%; $p = 0,835$). Un paciente tuvo una trombosis subaguda del stent en el grupo de BMS + DEB.²⁷

El DEB-AMI (*Drug-eluting Balloon in Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction*) fue un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que tenía como objetivo comparar los resultados angiográficos, funcionales y clínicos de tres estrategias en el tratamiento del IAM con supradesnivel del segmento ST: implante de BMS, predilatación con DEB seguido por implante de BMS (BMS + DEB)

e implante de DES. Se incluyeron 150 pacientes, con menos de 12 horas de síntomas, lesión en la arteria responsable y restauración del flujo anterógrado > TIMI 1 después de la tromboaspiración, sin características clínicas y angiográficas que sugiriesen alto riesgo de reestenosis. Los resultados analizados fueron pérdida luminal tardía intrastent (primario) y tasas de reestenosis binaria y MACE (secundarios) a los 6 meses. Los resultados agudos de los procedimientos fueron similares entre los grupos. En el seguimiento tardío, que se realiza en el 85% de los pacientes, el resultado primario, es decir, la reducción de la pérdida tardía intrastent, no fue alcanzada: $0,74 \pm 0,57$ mm en el grupo BMS frente a $0,64 \pm 0,56$ mm en el grupo DEB + BMS ($p = 0,39$). La pérdida luminal tardía en el grupo DES fue significativamente menor en comparación con los otros dos grupos ($0,21 \pm 0,32$ mm; p general < 0,01). Lo mismo fue observado en relación a la reestenosis binaria (26,2% frente a 28,6% vs. 4,7%; $p = 0,01$) y MACE (23,5% frente a 20,0% vs. 4,1%; $p = 0,02$). El análisis con la tomografía de coherencia óptica mostró la mala aposición de las astas del stent en el grupo DEB + BMS y también mala aposición, de manera más significativa, en el grupo DES.²⁸ Estos datos sugieren que el uso del DEB en la pre expansión de lesiones durante la angioplastia primaria no trae beneficios angiográficos al procedimiento estándar de implante de BMS, incluso en relación a la mala aposición tardía de las astas del stent y no se justifica su aplicación en este contexto.

El resumen de los principales estudios clínicos publicados sobre los DEB se encuentra en la Tabla 2.

RECOMENDACIONES PARA BALONES FARMACOLÓGICOS SEGÚN LAS DIRECTRICES ACTUALES

La directriz europea de revascularización miocárdica²⁹ de 2014, recomienda actualmente el uso del DEB solamente para el tratamiento de la reestenosis intrastent de BMS o DES (clase I, nivel de evidencia B). La directriz estadounidense³⁰ de 2011 no ha emitido ninguna recomendación al respecto de estos dispositivos, debido a la falta de datos que permitan una recomendación formal para su utilización. El uso de DEB en otros contextos clínicos, tales como lesiones *de novo* o bifurcaciones o en vasos de calibre más fino, deben ser consideradas como una indicación de uso fuera de indicación (*off-label*).

CONCLUSIONES

Los balones liberadores de fármacos son una tecnología prometedora en el arsenal de dispositivos de la Cardiología Intervencionista, capaces de modular la proliferación neointimal, evitando al mismo tiempo la presencia de plataformas y polímeros responsables de procesos de inflamación vascular, que pueden llevar a consecuencias tardías deletéreas. Sin embargo, el volumen de datos disponibles en la literatura acerca de su efectividad es todavía limitado, con la mayor parte de la información surgiendo de los estudios que abordan el tratamiento de la reestenosis intrastent. Incluso en este campo, los estudios cuentan con muestras reducidas y consideran principalmente

TABLA 2
Principales estudios clínicos publicados con el balón farmacológico (DEB).

Estudio/año	Tipo	DEB	Grupos	Escenario	n	Resultado primario	Resultados
PACCOCATH ISR1 ¹⁶	Aleatorizado y multicéntrico	Paccocath®	DEB frente a balón	Reestenosis (BMS)	52	Pérdida tardía (6 meses)	0,03 ± 0,48 frente a 0,74 ± 0,86 mm (p = 0,002)
PACCOCATHISR1ell ¹⁸	Aleatorizado y multicéntrico	Paccocath®	DEB frente a balón	Reestenosis (BMS)	108	Pérdida tardía (6 meses)	0,11 ± 0,45 frente a 0,81 ± 0,79 mm (p < 0,001).
PEPCAD II ISR ¹⁹	Aleatorizado y multicéntrico	SeQuent Please®	DEB frente a DES (Taxus®)	Reestenosis (BMS)	131	Pérdida tardía (6 meses)	0,17 ± 0,42 frente a 0,38 ± 0,61 mm (p = 0,032).
Habara et al. ²⁰	Aleatorizado y multicéntrico	SeQuent Please®	DEB frente a balón	Reestenosis (DES, sirolimus)	50	Pérdida tardía (6 meses)	0,18 ± 0,45 frente a 0,72 ± 0,55 mm (p = 0,001)
PEPCAD-DES ²¹	Aleatorizado y multicéntrico	SeQuent Please®	DEB frente a balón	Reestenosis (DES)	110	Pérdida tardía (6 meses)	0,43 ± 0,61 frente a 1,03 ± 0,77 mm (p < 0,001).
ISAR-DESIRE ²²	Aleatorizado y multicéntrico	SeQuent Please®	DEB frente a balón frente a DES (paclitaxel)	Reestenosis (DES, "limus")	402	Diámetro de la estenosis (6-8 meses)	DEB: 38% vs. DES: 37,4% (p no inferioridad = 0,007) frente a balón: 54,1% (p superioridad < 0,0001)
RIBS V ²³	Aleatorizado y multicéntrico	SeQuent Please®	DEB frente a DES (Xience®)	Reestenosis de BMS	189	Diámetro luminal mínimo (9 meses)	2,01 ± 0,6 frente a 2,36 ± 0,6 mm (p < 0,001).
PEPCAD I ²⁴	Registro, prospectivo	SeQuent Please®	DEB	Lesiones <i>de novo</i> , vasos ≤ 2,75 mm	120	Pérdida tardía (6 meses)	0,16 ± 0,38 mm
PICOLETTO ²⁵	Aleatorizado y unicéntrico	DIOR®	DEB frente a DES (Taxus®)	Lesiones <i>de novo</i> , vasos ≤ 2,75 mm	57	porcentaje de estenosis (6 meses)	43,6% vs. 24,3% (p = 0,029).
DEBIUT ²⁶	Piloto, prospectivo	DIOR®	DEB	Lesiones de bifurcación	20	Eventos clínicos (4 meses)	Ninguna incidencia
Besic et al. ²⁷	Aleatorizado y unicéntrico	Elutax® y SeQuent Please®	BMS + pos dilatación con DEB frente a BMS	SCA sin supra-ST	85	Pérdida tardía (6 meses) Reestenosis (6 meses)	0,22 (0,00-2,35) frente a 0,68 (0,00-2,15) mm (p = 0,002) 17,1 % frente a 22,7% (p = 0,593).
DEB-AMI ²⁸	Aleatorizado y multicéntrico	DIOR®	BMS frente a DEB + BMS frente a	WM con supra-ST	150	Pérdida tardía (6 meses)	0,74 ± 0,57 frente a 0,64 ± 0,56 frente a 0,21 ± 0,32 mm (p < 0,01).

BMS: stent convencional; DES: stent con elución de fármacos; SCA: síndrome coronario agudo; IAM: infarto agudo de miocardio.

resultados sustitutivos, lo que no nos permite emitir conclusiones definitivas. En las otras indicaciones, la disponibilidad de datos en la literatura es aún menor y su utilización es casi siempre el resultado de la opinión de especialistas.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301(2):61-8.
2. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Mock MB, Reeder GS, Smith HC, Bove AA, et al. Angiographic changes produced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1983;51(5):676-83.
3. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316(12):701-6.
4. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999;99(1):44-52.
5. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1537-45.
6. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;364(9444):151 9-21.
7. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2013;99(5):327-33.

8. Waksman R, Pakala R. Drug-eluting balloon: the comeback kid? *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(4):352-8.
9. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schroder S, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1969-76.
10. Mori T, Kinoshita Y, Watanabe A, Yamaguchi T, Hosokawa K, Honjo H. Retention of paclitaxel in cancer cells for 1 week in vivo and in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58(5):665-72
11. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig C. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation.* 2004;110(7):810-4.
12. Albrecht T, Speck U, Baier C, Wolf KJ, Bohm M, Scheller B. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine. *Invest Radiol.* 2007;42(8): 579-85.
13. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Breitwieser C, Dobbers-tein J, Boehm M, et al. Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries. *Radiology.* 2006;240(2):411-8.
14. Cremers B, Speck U, Kaufels N, Mahnkopf D, Kühler M, Bohm M, et al. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):201-6.
15. Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, Bohm M, Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(5):325-30.
16. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2113-24
17. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(10):773-81.
18. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):323-30
19. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention.* 2014 Aug 30. [Publicado electrónicamente antes de la versión impresa]
20. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):149-54.
21. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(15):1377-82.
22. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;381(9865):461-7.
23. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBSV Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1378-86.
24. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, Figulla HR, Vallbracht C, Leschke M, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(3):15-74.
25. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart.* 2010;96(16):1291-6.
26. Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, Doevendans PA. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(5):629-35.
27. Besic KM, Strozzi M, Margetic E, Bulum J, Kolaric B. Drug-eluting balloons in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 26 de Junio de 2014. [Publicado electrónicamente antes de la versión impresa]
28. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2327-37.
29. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Euro Intervention.* 3 de setiembre de 2014 [Publicado electrónicamente antes de la versión impresa]
30. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124(23): e574-651.