



A debate. Balones liberadores de fármaco para lesiones coronarias *de novo*. Todavía no hay suficiente evidencia y lo mejor son los nuevos *stents* farmacoadactivos



Debate. Drug-coated balloons for de novo coronary artery lesions. Still not enough evidence, and the new drug-eluting stents are still better

Manel Sabaté*

Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M22000343>

PREGUNTA: ¿Qué evidencias existen para el uso de los balones liberadores de fármaco (BLF) en el contexto de las lesiones *de novo*?

RESPUESTA: En la actualidad, la evidencia del uso de BLF en lesiones *de novo* es limitada. Me centraré en los siguientes estudios aleatorizados que han comparado el uso del balón liberador de paclitaxel iopromida con los *stents* de segunda generación en lesiones *de novo*. El estudio BASKET-SMALL 2¹ incluyó 758 pacientes con estenosis *de novo* en vasos de diámetro < 3 mm. El objetivo primario fue un combinado de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, *major adverse cardiovascular events*) a los 12 meses. Se aleatorizó a los pacientes para ser tratados con BLF o con *stent* liberador de fármaco (SLF), el 25% de primera generación (TAXUS, Boston Scientific, Estados Unidos) y el 75% de segunda generación (Xience, Abbott, Estados Unidos). A los 12 meses, las tasas de MACE fueron similares en ambos grupos (7,5% BLF frente a 7,3% SLF; *hazard ratio* [HR] = 0,97; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,58-1,64; p = 0,9180). Estos resultados se han mantenido hasta los 3 años de seguimiento (tasa de MACE del 15% en BLF y SLF; HR = 0,99; IC95%, 0,68-1,45; p = 0,5)². Asimismo, en este estudio no se han encontrado diferencias en cuanto a MACE entre los siguientes contextos clínicos: diabetes³, enfermedad renal crónica⁴, alto riesgo de sangrado⁵ y síndrome coronario agudo⁶. Puede existir un beneficio clínico en vasos de muy pequeño calibre (< 2,5 mm), según uno de los subestudios⁷. El estudio PEPCADNS-TEMI⁸ incluyó 210 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y con una lesión culpable sin evidencia de trombo. Fueron aleatorizados para ser tratados con BLF (n = 104) o *stent* (n = 106, 56% con *stent* convencional y 44% con SLF). En el grupo de BLF, un 15% recibió un *stent* de rescate. A los 9 meses, la tasa de fracaso del tratamiento de la lesión fue similar en ambos grupos (3,8% BLF frente a 6,6% *stent*; análisis por intención de tratar, p = 0,53). El estudio REVELATION⁹ aleatorizó a 120 pacientes con infarto con elevación del ST con lesiones *de novo*, no

gravemente calcificadas y con estenosis residual < 50% tras predilatación, a tratamiento con BLF o con SLF. El objetivo primario fue la reserva de flujo fraccional a los 9 meses en la arteria causante del infarto. Un total de 11 pacientes (18%) del grupo BLF requirieron el implante de un *stent*. Durante el seguimiento, la reserva de flujo fraccional media fue comparable entre grupos: 0,92 ± 0,05 en el grupo BLF y 0,91 ± 0,06 en el grupo SLF (p = 0,27).

Recientemente se han evaluado otros BLF con formulaciones derivadas de fármacos tipo -limus, en concreto sirolimus y biolimus. Así, el estudio BIO-RISE¹⁰ ha incluido 206 pacientes con lesiones *de novo* en pequeño vaso (entre 2,0 y 2,75 mm), que fueron aleatorizados 1:1 a balón convencional o balón liberador de biolimus. A los 9 meses, la pérdida luminal tardía fue significativamente menor en el grupo de BLF (0,16 ± 0,29 mm frente a 0,30 ± 0,35 mm; p = 0,001). Asimismo, se observó un remodelado positivo en un 29,7% de los pacientes del grupo BLF frente al 9,8% en los del grupo de balón convencional (p = 0,007). Finalmente, el estudio aleatorizado SCBDNMAL¹¹ ha comparado el BLF de sirolimus con recubrimiento cristalino con el BLF de paclitaxel iopromida (SeQuent SCB, B. Braun Melsungen, Alemania [4 µg/ mm²], frente a BLF SeQuent Please, B. Braun Melsungen, Alemania [3 µg/ mm²]) en 70 pacientes con lesiones *de novo*. A los 6 meses, la pérdida luminal tardía fue de 0,01 ± 0,33 mm en el grupo de paclitaxel y de 0,10 ± 0,32 mm en el grupo de sirolimus (IC95%, -0,07 a 0,24). Se observó una pérdida luminal tardía negativa, indicativa de remodelado positivo, con mayor frecuencia en el grupo de BLF de paclitaxel (60 frente a 32%; p = 0,019).

P.: ¿Cree que estas evidencias son suficientes para recomendar su uso en la práctica clínica en este contexto?

R.: La evidencia indica que el BLF podría tener un papel en el tratamiento de las lesiones *de novo* en vaso pequeño. Sin embargo,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: masabate@clinic.cat (M. Sabaté).

debemos tener en cuenta varias premisas. Los estudios relevantes para sentar esta indicación deben ser aquellos en los que el *stent* comparador es de nueva generación. Así, debería evitarse trasladar a la situación actual la evidencia de estudios que comparan el uso de BLF frente a *stents* convencionales o SLF de primera generación. En segundo lugar, cuando se analiza la estrategia del BLF en lesiones *de novo* debe tenerse en cuenta el principio de realizar una preparación óptima de la lesión, sin disecciones limitantes de flujo y con estenosis residuales de, como máximo, el 30%¹². Es en ese momento cuando se considera que se puede aplicar el BLF. Debe recordarse que el *stent* se diseñó para solucionar el potencial riesgo de oclusión aguda del vaso tras la predilatación con balón, y que secundariamente demostró que reducía la tasa de reestenosis. En este sentido, como hemos visto en los estudios antes comentados, siempre existe un porcentaje de lesiones que necesitarán el implante de un *stent* como rescate tras la predilatación. En tercer lugar, el tipo de balón y el tipo de fármaco, la formulación y la liberación, son mucho más relevantes cuando se plantea un tratamiento con BLF. Claramente, en este campo no todos los BLF son iguales y, por tanto, los resultados de un estudio con un tipo de BLF no pueden trasladarse a otro BLF con una formulación o una forma de liberación del fármaco diferente. Finalmente, cuando se habla de lesiones *de novo* debe aclararse qué características presentan: calcificaciones, trombo, tamaño de vaso, longitud, síndrome clínico, etc.

Por todo ello, en espera de los resultados de estudios actualmente en marcha¹³ podríamos utilizar un BLF de paclitaxel iopromida en estenosis *de novo* en vaso pequeño tras una preparación óptima de la lesión sin rasgos angiográficos de riesgo de trombosis aguda del vaso (ausencia de disección residual relevante, flujo limitante, etc.).

P.: ¿Considera que hay diferencias en los resultados de los estudios y en el nivel de evidencia según el tamaño del vaso tratado?

R.: Aún es pronto para ver qué papel puede desempeñar el BLF de sirolimus para tratar lesiones *de novo*¹⁴. En este fármaco tan hidrófilo, la dosis, la formulación y la liberación serán cruciales para definir su potencial. Así, los resultados pueden variar mucho en función de si el sirolimus está encapsulado en fosfolípido o con un recubrimiento cristalino, por ejemplo. En cuanto al tamaño del vaso, la utilización del BLF se centra en vasos de pequeño calibre (< 3 mm) y, entre ellos, parece que los muy pequeños (< 2,5 mm) son los que se pueden beneficiar más de su uso⁷.

P.: ¿En qué casos considera el uso de BLF para tratar lesiones coronarias *de novo*?

R.: Como he comentado, la evidencia actual apoya su uso para el tratamiento de vasos de pequeño calibre y con un tipo en concreto de BLF (paclitaxel iopromida 3 µg/mm²).

P.: ¿Cuál es el protocolo de tratamiento con los BLF que aplica en este contexto?

R.: Utilizo la estrategia *DCB-only*, que implica una buena preparación del vaso que se va a tratar, la obtención de un buen resultado

angiográfico sin disecciones residuales clínicamente relevantes y una estenosis residual < 30%. En este contexto en que no preciso *stent* de rescate, aplico el BLF.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Sabaté es consultor para Abbott Vascular e iVascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;392:849-856.
- Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Long-term efficacy and safety of drug-coated balloons versus drug-eluting *stents* for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): 3-year follow-up of a randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396:1504-1510.
- Wöhrle J, Scheller B, Seeger J, et al. Impact of Diabetes on Outcome With Drug-Coated Balloons Versus Drug-Eluting *Stents*: The BASKET-SMALL 2 Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:1789-1798.
- Mahfoud F, Farah A, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis of the BASKET-SMALL 2 trial. *Clin Res Cardiol*. 2022;111:806-815.
- Scheller B, Rissanen TT, Farah A, et al. Drug-Coated Balloon for Small Coronary Artery Disease in Patients With and Without High-Bleeding Risk in the BASKET-SMALL 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15:e011569.
- Mangner N, Farah A, Ohlow MA, et al. Safety and Efficacy of Drug-Coated Balloons Versus Drug-Eluting *Stents* in Acute Coronary Syndromes: A Prespecified Analysis of BASKET-SMALL 2. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15:e011325.
- Farah A, Elgarhy M, Ohlow MA, et al. Efficacy and safety of drug-coated balloons according to coronary vessel size. A report from the BASKET-SMALL 2 trial. *Postępy Kardiol Interwencyjnej*. 2022;18:122-130.
- Scheller B, Ohlow MA, Ewen S, et al. Bare metal or drug-eluting *stent* versus drug-coated balloon in non-ST-elevation myocardial infarction: the randomised PEPCAD NSTEMI trial. *EuroIntervention*. 2020;15:1527-1533.
- Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, et al. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting *Stent* in Acute Myocardial Infarction: The REVELATION Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1691-1699.
- Xu K, Fu G, Tong Q, et al. Biolimus-Coated Balloon in Small-Vessel Coronary Artery Disease: The BIO-RISE CHINA Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:1219-1226.
- Ahmad WAW, Nuruddin AA, Abdul Kader MASK, et al. Treatment of Coronary De Novo Lesions by a Sirolimus- or Paclitaxel-Coated Balloon. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:770-779.
- Jeger RV, Eccleshall S, Wan Ahmad WA, et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease: Third Report of the International DCB Consensus Group. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1391-1402.
- Greco A, Sciahbasi A, Abizaid A, et al. Sirolimus-coated balloon versus everolimus-eluting *stent* in de novo coronary artery disease: Rationale and design of the TRANSFORM II randomized clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;100(4):544-552.
- Sabaté M. Sirolimus Versus Paclitaxel: Second Round. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:780-782.