

## BFA o SFA para el tratamiento de nódulos calcificados tras litotricia intravascular: diseño del ensayo DEBSCAN-IVL

Alfonso Jurado-Román<sup>a,b,c,\*</sup>, Mattia Basile<sup>a,b</sup>, José M. Montero-Cabezas<sup>d</sup>, Borja Rivero-Santana<sup>a,b</sup>, Jon Zubiaur<sup>a,b</sup>, Julio García-Tejada<sup>e</sup>, Guillermo Galeote<sup>a,b</sup>, Santiago Jiménez-Valero<sup>a,b</sup>, Armando Pérez de Prado<sup>f</sup>, Arturo García-Tuchard<sup>g</sup>, Daniel Tebar<sup>a,b</sup>, José Ramón Rumoroso<sup>h</sup>, Ariana González<sup>a,b</sup>, Ignacio J. Amat-Santos<sup>i</sup>, Víctor Alfonso Jiménez-Díaz<sup>j</sup>, Eva Rumiz<sup>k</sup>, Jorge Sanz-Sánchez<sup>c,l</sup>, Beatriz Vaquerizo<sup>m</sup>, Fernando Alfonso<sup>c,n</sup> y Raúl Moreno<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>d</sup> Cardiology Department, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de León, León, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

<sup>i</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>j</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

<sup>k</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>l</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>m</sup> Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>n</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Princesa (IIS-IP), Madrid, España

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los nódulos coronarios calcificados (NC) se encuentran entre las lesiones más desafiantes para la intervención coronaria percutánea, ya que los *stents* farmacoactivos (SFA) con frecuencia presentan expansión subóptima, mala aposición y eventos adversos recurrentes. La litotricia intravascular (LIV) permite una modificación eficaz de la placa, pero la estrategia definitiva óptima sigue sin estar clara. Los balones farmacoactivos (BFA) han mostrado resultados prometedores en lesiones complejas en las que la implantación de *stents* podría ser menos favorable. Este ensayo tiene como objetivo comparar la seguridad y la eficacia del BFA frente al SFA después de la LIV en pacientes con NC.

**Métodos:** Ensayo clínico prospectivo, por iniciativa del investigador, multicéntrico, de no inferioridad y aleatorizado.

**Resultados:** Un total de 128 pacientes con NC *de novo* confirmados mediante imagen intracoronaria en vasos de 2,5-4,0 mm de diámetro serán incluidos en 10 centros de intervencionismo coronario percutáneo de alto volumen. Tras la preparación de la lesión con LIV, los pacientes serán aleatorizados 1:1 para ser tratados con BFA o SFA. Los criterios de valoración coprimarios son la pérdida luminal tardía y la ganancia luminal neta en el seguimiento angiográfico a  $9 \pm 1$  meses, evaluadas por un laboratorio central independiente. Los criterios secundarios incluyen resultados procedimentales, angiográficos y clínicos, adjudicados por un comité de eventos clínicos enmascarado. El seguimiento clínico se realizará a 1 mes, 1 año y 2 años.

**Conclusiones:** El ensayo DEBSCAN-IVL proporcionará la primera evidencia de comparación de BFA y SFA aleatorizados después de IVL en NC.

Registrado en ClinicalTrials.gov: NCT06657833.

**Palabras clave:** Nódulo calcificado. Litotricia intravascular. Balón farmacoactivo. *Stent* farmacoactivo. Intervención coronaria percutánea compleja.

### \* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alfonsojuradoroman@gmail.com](mailto:alfonsojuradoroman@gmail.com) (A. Jurado-Román).

X @JuradoRomanAl

Recibido el 12 de agosto de 2025. Aceptado el 14 de octubre de 2025.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7322 / © 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

# DEB or DES for the treatment of calcified nodules after intravascular lithotripsy: the DEBSCAN-IVL trial design

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Calcified coronary nodules (CN) are among the most challenging lesions for percutaneous coronary intervention, as drug-eluting stents (DES) frequently result in suboptimal expansion, malapposition, and recurrent adverse events. Although intravascular lithotripsy (IVL) provides effective plaque modification, the optimal definitive strategy remains unclear. Drug-eluting balloons (DEB) have demonstrated potential in the treatment of complex lesions in which stent implantation may be less desirable. This trial aims to compare the safety and efficacy profile of DEB vs DES after IVL in patients with CN.

**Methods:** We conducted a retrospective, investigator-initiated, multicenter, non-inferiority, randomized clinical trial.

**Results:** A total of 128 patients with de novo CN confirmed by intracoronary imaging in vessels measuring 2.5 mm to 4.0 mm in diameter will be enrolled across 10 high-volume percutaneous coronary intervention centers. After lesion preparation with IVL, patients will be randomized on a 1:1 ratio to receive a DEB or a DES. The co-primary endpoints are late lumen loss and net luminal gain at  $9 \pm 1$  months of angiographic follow-up, both assessed by an independent core laboratory. Secondary endpoints include procedural, angiographic, and clinical outcomes, adjudicated by a blinded clinical events committee. Clinical follow-up will be conducted at 1 month, 1 year, and 2 years.

**Conclusions:** The DEBSCAN-IVL trial will provide the first randomized evidence comparing DEB and DES after IVL for CN. Registered at ClinicalTrials.gov: NCT06657833.

**Keywords:** Calcified nodule. Intravascular lithotripsy. Drug-eluting balloons. Drug-eluting stents. Complex percutaneous coronary intervention.

## Abreviaturas

**BFA:** balón farmacoactivo. **ICP:** intervención coronaria percutánea. **LIV:** litotripsia intravascular. **NC:** nódulo coronario calcificado. **OCT:** tomografía de coherencia óptica. **SFA:** *stent* farmacoactivo.

## INTRODUCCIÓN

Los nódulos coronarios calcificados (NC) son el tipo más complejo de lesión calcificada para la realización de intervenciones coronarias percutáneas (ICP), ya que se asocian a peores resultados angiográficos y clínicos tras el implante de *stents* farmacoactivos (SFA)<sup>1-8</sup>.

La litotricia intravascular (LIV) ha demostrado resultados favorables en este contexto<sup>9</sup>. No obstante, implantar un *stent* tras una LIV podría no ser siempre la mejor opción terapéutica debido a la expansión subóptima y mala aposición grave del *stent* en un porcentaje nada despreciable de pacientes lo cual, sumado a la posible protrusión del nódulo a través de las celdas del *stent*, podrían asociarse a una mayor necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (RLD) y a una tasa más alta de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE)<sup>10-12</sup>.

Los balones farmacoactivos (BFA) han demostrado ser una alternativa segura y eficaz a los SFA en diversos escenarios, especialmente en aquellos en los que implantar un *stent* se asocia a peores resultados, tales como la enfermedad de vaso pequeño y la reestenosis intrastent<sup>13</sup>. En este sentido, su uso ha aumentado exponencialmente en los últimos años ampliándose a otros tipos de lesiones<sup>14</sup>.

En el contexto específico de las lesiones calcificadas, existen algunos datos sobre el perfil de seguridad y eficacia de los BFA tras una adecuada modificación de la placa<sup>15-19</sup>. Además, en este escenario, con los BFA se obtienen resultados clínicos similares con una tasa de pérdida luminal tardía favorable comparado con los SFA<sup>20-23</sup>.

A pesar del creciente uso de BFA en lesiones calcificadas, falta evidencia sobre el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento de los NC. En este contexto, donde el riesgo de expansión y aposición subóptimas del *stent*, con la consiguiente probabilidad de MACE, es mayor<sup>24</sup>, una estrategia de «no dejar nada atrás» empleando BFA tras una técnica óptima de modificación de la placa podría ser un abordaje más atractivo. En este sentido, nuestro objetivo es comparar el perfil

de seguridad y eficacia asociado al uso de BFA o SFA tras LIV en NC en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado y controlado.

## MÉTODOS

### Pacientes y diseño del estudio

El estudio DEBSCAN-IVL es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo, multicéntrico, de etiqueta abierta y promovido por investigadores, que incluye 10 centros de alto volumen.

Los pacientes serán aleatorizados para recibir un BFA o un SFA tras un tratamiento óptimo con LIV, siempre y cuando cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los criterios de inclusión son: edad  $\geq 18$  años con indicación clínica de ICP (con síndromes coronarios crónicos o agudos) en una lesión coronaria de novo grave inducida por NC (confirmada mediante imagen intracoronaria) en vasos con diámetros de referencia entre 2,5 y 4,0 mm. Se excluirá a todos aquellos pacientes que cumplan, como mínimo, una de las siguientes condiciones: no den su consentimiento informado oral ni por escrito o se nieguen a acudir al seguimiento angiográfico sistemático, sean pacientes embarazadas o en lactancia, víctimas de *shock* cardiogénico o parada cardiaca en la intervención índice, no puedan seguir, como mínimo, un curso de 1 mes de duración de tratamiento antiagregante plaquetario doble durante, tengan una esperanza de vida  $< 1$  año, una lesión índice localizada en el tronco común izquierdo o afectación aorto-ostial, una lesión diana pretratada con *stents* o BFA o una elevada carga trombótica en el momento de la ICP (grado de trombo TIMI  $\geq 3$ ).

Aquellos pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán tratados con LIV y aleatorizados para recibir tratamiento final con BFA o SFA. La aleatorización se realizará mediante un sistema *web*. Los criterios completos de inclusión y exclusión se muestran en la [tabla 1](#) y el diagrama de flujo del estudio en la [figura 1](#).

**Tabla 1.** Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes &gt; 18 años ingresados por cardiopatía isquémica estable o síndromes coronarios agudos y con indicación de ICP y</li> <li>• Lesión coronaria grave con un nódulo calcificado, recomendándose firmemente confirmación mediante imágenes intracoronarias (OCT o IVUS) y</li> <li>• Lesión diana localizada en un vaso que mida entre 2,5 y 4,0 mm de diámetro</li> </ul>	<p>Los pacientes no deben cumplir ningún criterio de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapacidad para dar el consentimiento informado oral y por escrito o negativa a regresar para el seguimiento angiográfico sistemático</li> <li>• Pacientes embarazadas o en período de lactancia</li> <li>• Shock cardiogénico o parada cardíaca en la intervención índice</li> <li>• Imposibilidad de mantener, como mínimo, un curso de 1 mes de duración de tratamiento antiagregante plaquetario doble</li> <li>• Esperanza de vida &lt; 1 año</li> <li>• Lesión índice en el tronco común izquierdo</li> <li>• Lesión aorto-ostial</li> <li>• Lesión diana pretratada con stents o BFA</li> <li>• Alta carga trombótica en la lesión diana (grado de trombo TIMI <math>\geq 3</math>)</li> </ul>

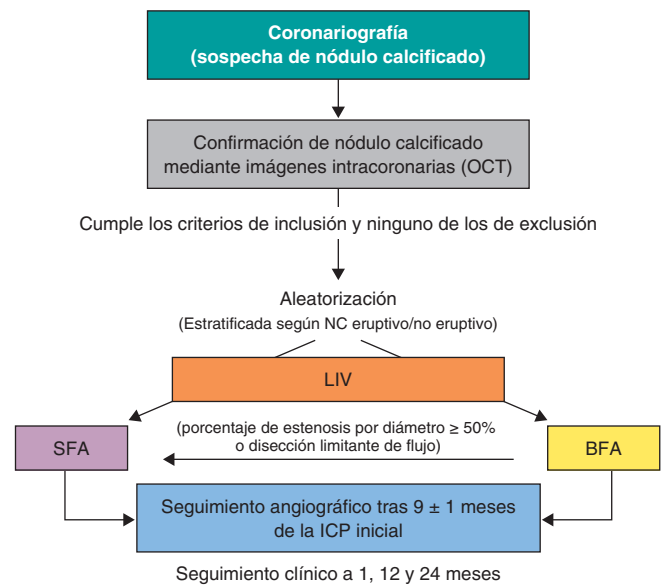
BFA: balón farmacoactivo; ICP: intervención coronaria percutánea; IVUS: ecografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

### Objetivos primarios y secundarios

El objetivo del estudio es evaluar y comparar el perfil de seguridad y eficacia de BFA o SFA como estrategias de tratamiento final para los NC previamente modificados mediante LIV.

Los objetivos coprimarios serán la pérdida luminal tardía de luz (PLT) y la ganancia luminal neta tras  $9 \pm 1$  meses de seguimiento angiográfico, evaluados por un laboratorio central independiente, con una hipótesis de no inferioridad entre los 2 grupos. La PLT se define como la diferencia entre el diámetro luminal mínimo posoperatorio y durante el seguimiento y la ganancia neta se define como la diferencia entre el diámetro luminal mínimo en el seguimiento y el preoperatorio, según el último consenso del *Drug-Coated Balloon Academic Research Consortium*<sup>25</sup>.

Los objetivos secundarios incluirán los resultados de la intervención, angiográficos y clínicos. Los objetivos operatorios incluirán la tasa de cruce entre los distintos grupos de tratamiento, el éxito angiográfico (definido como un grado de flujo final TIMI 3 y un porcentaje de estenosis residual por diámetro < 30% en el grupo BFA o < 20% en el grupo SFA), el éxito del dispositivo (definido como éxito angiográfico sin cruce entre los grupos de tratamiento) y el éxito de la intervención (definido como éxito angiográfico sin complicaciones graves asociadas a la intervención, tales como mortalidad cardíaca, infarto de miocardio (IM) perioperatorio del vaso diana, necesidad de nueva RLD por motivos clínicos, trombosis del stent [TS], accidente cerebrovascular, disección limitante de flujo o perforación vascular). Los objetivos angiográficos incluirán el diámetro luminal mínimo inmediatamente después de la intervención y en el seguimiento angiográfico, el porcentaje de estenosis residual por diámetro en los 2 momentos, y la tasa de reestenosis binaria, definida como una reducción luminal  $\geq 50\%$  durante el seguimiento<sup>25</sup>. Los objetivos clínicos secundarios incluirán eventos adversos asociados a la intervención, tales como disecciones, perforaciones, oclusiones vasculares agudas, *slow flow* o *no-reflow* y trombosis intraoperatoria, eventos hemorrágicos mayores (BARC  $\geq 3$ )<sup>26</sup> e inestabilidad hemodinámica (con necesidad de administración no programada de vasopresores, inotrópicos o dispositivos de soporte



**Figura 1. Figura central.** Diagrama de flujo del diseño del estudio. NC, nódulo coronario calcificado; BFA: balones farmacoactivos; ICP: intervención coronaria percutánea; LIV: litotricia intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; SFA: stents farmacoactivos.

ventricular], muerte cardíaca, IM de la lesión diana (IM-LD), necesidad de RLD y TS y MACE (definidos como un compuesto de muerte cardíaca, IM-LD y RLD). Tanto la RLD como la TS se definen según los criterios del *Academic Research Consortium*<sup>27</sup>. Los MACE y sus componentes se evaluarán durante la hospitalización índice y en los seguimientos a los 6 meses, 1 y 2 años. Las definiciones detalladas se muestran en el [material adicional](#).

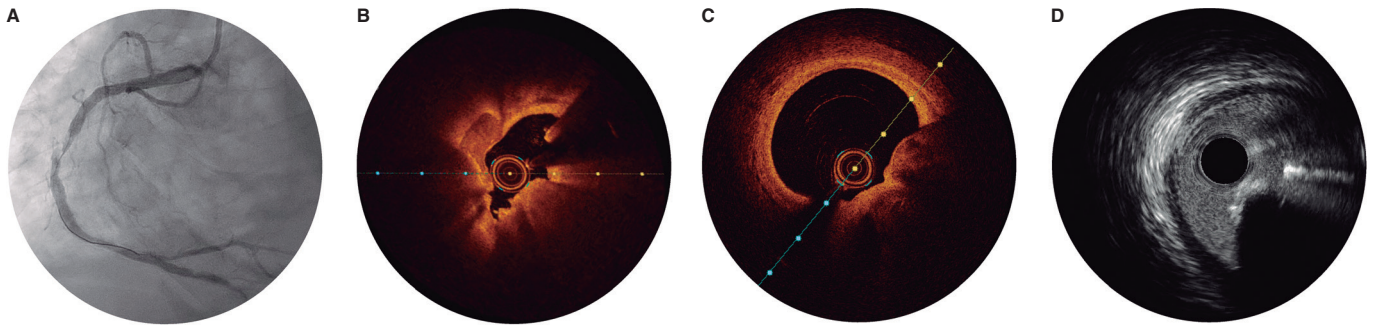
La evaluación del objetivo primario la llevará a cabo un laboratorio central independiente. Todos los datos médicos serán anonimizados y almacenados, garantizando, así, la confidencialidad en todo momento de conformidad con la legislación vigente. Tanto el comité de eventos clínicos (CEC) como el laboratorio central independiente estarán cegados al grupo de tratamiento. Los objetivos secundarios se evaluarán mediante análisis angiográfico centralizado y seguimiento clínico estructurado, presencial o telefónico, en los momentos establecidos.

### Dispositivos

- LIV: *Shockwave Balloon* (Shockwave Medical, Estados Unidos).
- Tomografía de coherencia óptica (OCT) o ecografía intracoronaria (IVUS), según la disponibilidad de cada centro participante.
- BFA: balón liberador de paclitaxel (*Pantera Lux*, Biotronik, Suiza).
- SFA: stent de nueva generación liberador de zotarolimus (*Onyx Frontier*, Medtronic, Estados Unidos).

### Intervención

Ante la sospecha de un NC en la angiografía coronaria, se tomarán imágenes intracoronarias, preferiblemente OCT, con la IVUS como alternativa, a efectos de confirmar el diagnóstico. Tras confirmar la presencia de un NC en la lesión diana, los pacientes serán aleatorizados en proporción 1:1 para recibir un BFA o un SFA. La aleatorización se estratificará para asegurar una distribución equilibrada de nódulos eruptivos y no eruptivos en los 2 grupos de tratamiento. El NC ([figura 2](#)) se definirá como un segmento calcificado con



**Figura 2.** Apariencia del nódulo calcificado en angiografía (A), tomografía de coherencia óptica (eruptivo [B] y no eruptivo [C]) y ecografía intravascular (D).

acúmulo de calcificación nodular protruyente (pequeños depósitos cálcicos) acompañado de disrupción de la capa fibrosa (NC eruptivo) o de un casquete fibroso grueso intacto (NC no eruptivo)<sup>28-30</sup>.

Todos los pacientes serán tratados con LIV, empleando, para ello, un balón dimensionado 1:1 respecto al diámetro de referencia del vaso. Se recomiendan, como mínimo, 80 pulsos por lesión. Si el balón de LIV no consigue cruzar la lesión, se podrá predilatarse con balones de menor tamaño. También se permitirá el uso de técnicas adyuvantes tales como aterectomía rotacional o aterectomía láser con excímeros sólo en aquellos casos en los que se considere necesario para facilitar el cruce del balón de LIV. Se recomienda posdilatarse con balones no distensibles tras la LIV antes de proceder al tratamiento final asignado.

Tras conseguir una preparación óptima de la lesión, definida como una expansión del balón > 80% en 2 proyecciones ortogonales utilizando un balón dimensionado 1:1 respecto al vaso de referencia, los pacientes recibirán un BFA o un SFA según la aleatorización inicial. Si un paciente asignado al grupo BFA presenta una disección limitante de flujo o un porcentaje de estenosis residual por diámetro > 50%, se podrá pasar a un SFA a criterio del operador. Asimismo, deberán documentarse, de forma motivada, todos los cruces de SFA a BFA.

Se recomienda que el BFA alcance la lesión diana en  $\leq 2$  minutos, ya que podría producirse pérdida de fármaco durante el tránsito<sup>13</sup>. En este sentido, los hemodinamistas deben anticipar todas aquellas dificultades que pudieran encontrarse hasta llegar a la lesión (enfermedad coronaria proximal o tortuosidad) además de garantizar un soporte óptimo antes de utilizar el BFA. Si se prevén dificultades para alcanzar la lesión diana, se recomienda el uso de extensores de catéteres guía. El tiempo de inflado recomendado para el BFA es de 60 segundos.

La ICP se realizará de conformidad con las guías actuales de la *European Society of Cardiology* (ESC), incluido el tratamiento anti-trombótico peri- y posoperatorio<sup>31,32</sup>. Los pacientes deben recibir tratamiento antiagregante plaquetario doble, como mínimo, entre 2 y 4 horas antes de la intervención, a fin de garantizar una inhibición plaquetaria óptima. En aquellos casos en los que esto no sea posible, se recomienda la administración intravenosa de fármacos antiplaquetarios, como ácido acetilsalicílico con o sin cangrelor, inmediatamente antes de la intervención.

Se recomienda la obtención de imágenes intracoronarias con OCT o IVUS (la misma técnica empleada inicialmente) al final de la intervención.

### Análisis angiográfico

El análisis cuantitativo coronario y la evaluación de las imágenes intracoronarias basales y durante seguimiento se realizará en un laboratorio central independiente (Barcore, España). Se necesitan, como mínimo, 2 proyecciones ortogonales bien seleccionadas, sin

acortamiento ni superposición de ramas laterales, sobre la lesión diana tras la administración de nitroglicerina intracoronaria. Estas proyecciones deben obtenerse antes del tratamiento, después de la intervención y durante el seguimiento angiográfico, para asegurar una angulación consistente que permita mediciones precisas y reproducibles.

### Seguimiento

El tratamiento antitrombótico tras la ICP seguirá las guías clínicas vigentes de la ESC, teniendo en cuenta el perfil individual de riesgo isquémico y hemorrágico<sup>31,32</sup>. Con independencia del grupo asignado (BFA o SFA), se recomienda un curso de 6 meses de tratamiento antiagregante plaquetario doble (aspirina y clopidogrel) en pacientes con enfermedad coronaria estable y de 12 meses (preferiblemente con prasugrel o ticagrelor como inhibidor del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>) en pacientes con síndrome coronario agudo. En aquellos pacientes que requieran anticoagulación oral crónica, tanto el esquema como la duración del tratamiento seguirán las recomendaciones vigentes limitándose el curso de tratamiento triple (anticoagulante oral + ácido acetilsalicílico + clopidogrel) a 1 mes siempre y cuando esto sea posible. Se realizará un electrocardiograma y se tomarán los niveles de troponina 24 horas después de la ICP. Todos los pacientes serán dados de alta con un seguimiento angiográfico programado a los  $9 \pm 1$  meses. Se recomienda la realización de una OCT de seguimiento, sobre todo, si la angiografía sugiere que la enfermedad coronaria ha avanzado en la lesión diana. En todos aquellos casos con avance angiográfico o en las imágenes intracoronarias, pero con un porcentaje de estenosis residual por diámetro < 90%, la revascularización deberá guiarse por la isquemia y confirmarse mediante guía de presión. Las visitas clínicas están programadas a los 12 y 24 meses. El calendario de visitas y la evaluación de datos a lo largo del estudio se muestran en la [tabla S1](#).

### Análisis estadístico

El análisis del objetivo primario se realizará por lesión y por intención de tratar mediante una prueba t de Student unilaterial con  $\alpha = 0,05$  entre los grupos SFA y BFA. También se realizará un análisis por protocolo, incluidos los casos de cruce, como análisis de sensibilidad. Si se confirma la hipótesis de no inferioridad, se realizará un análisis bilateral de superioridad. Los objetivos clínicos se analizarán por paciente.

Las variables cuantitativas se expresarán como media  $\pm$  desviación estándar si siguen una distribución normal y como mediana (mínimo-máximo) en caso contrario. La normalidad se evaluará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se describirán como valores absolutos y frecuencias y expresarán como recuentos y porcentajes. Los valores de  $p < 0,05$  se considerarán estadísticamente significativos y se comunicarán intervalos de confianza del 95% (IC95%) para los principales análisis. Para la comparativa de variables continuas entre los 2 grupos se utilizará

la prueba de la *t* de Student si se confirma normalidad, o la prueba U de Mann-Whitney si esta no es paramétrica. Para las comparativas entre > 2 grupos se emplearán ANOVA o Kruskal-Wallis, según corresponda. Las relaciones entre las variables categóricas se analizarán mediante la prueba de la  $X^2$  o prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas sean bajas. Las correlaciones entre las variables continuas se evaluarán con los coeficientes de Pearson o Spearman, según la distribución.

Se realizará un análisis multivariante mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox de selección hacia delante incluidas las variables significativamente asociadas o con tendencia en el análisis univariante. Se generarán curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de eventos y se realizarán comparativas con la prueba de *log-rank*.

### Análisis de subgrupos preespecificado

El análisis de subgrupos se realizará atendiendo a las siguientes categorías: tipo de nódulo calcificado (eruptivo o no eruptivo), edad (< 75 a  $\geq$  75 años), sexo (varón frente a mujer), presencia de diabetes mellitus (sí o no), localización del NC en una bifurcación verdadera con rama lateral  $\geq$  2,5 mm (sí o no) y presentación clínica (síndrome coronario agudo o síndrome coronario crónico). También se realizará un análisis preespecificado mediante OCT en pacientes con imágenes OCT disponible a la finalización de la intervención y en el seguimiento, incluidas valoraciones del área luminal mínima (o área mínima del *stent* en segmentos con *stent*) y diámetro luminal mínimo.

### Cálculo del tamaño muestral

La hipótesis es que la ICP con BFA para NC no es inferior a la ICP con SFA de última generación en términos de PLT y ganancia luminal neta a nivel de la lesión. El cálculo del tamaño muestral se basó en una PLT esperada de 0,20 mm en el grupo SFA, con un margen de no inferioridad ( $\delta$ ) de 0,30 mm, un nivel de significación ( $\alpha$ ) del 5% y un poder estadístico del 80%. La estimación de la PLT en el grupo control se obtuvo de estudios previos que evaluaron la misma plataforma del SFA<sup>33-35</sup>. Asumiendo una pérdida del 20% en el seguimiento angiográfico, se necesitan 64 pacientes por grupo (para un total de 128) a fin de garantizar una potencia estadística adecuada. El estudio no está diseñado para objetivos clínicos, que se considerarán exploratorios y generadores de hipótesis.

### Organización y consideraciones éticas

El protocolo del estudio ha sido aprobado por los comités de ética locales de todos los centros participantes. Se obtendrá el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión. El ensayo DEBSCAN-IVL es un estudio promovido por investigadores, realizado de conformidad con las normas de Buena Práctica Clínica aplicables a la investigación intervencionista y epidemiológica. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes estarán protegidos en todo momento de conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, la legislación europea de aplicación y la normativa legal local. Los datos de los participantes se tratarán de forma confidencial y anónima. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT06657833). El promotor del estudio es Fundación EPIC. El estudio cuenta con financiación ilimitada de Fundación EPIC, Shockwave Medical, Biotronik y Medtronic.

El comité de dirección actúa como órgano principal en la toma de decisiones y asume la responsabilidad científica y clínica del ensayo. Un comité de eventos clínicos (CEC), compuesto por cardiólogos intervencionistas independientes no participantes en el estudio y cegados a la asignación de tratamiento, adjudicará todos los eventos clínicos y objetivos. El CEC operará de conformidad con las definiciones preestablecidas en el protocolo del estudio y permanecerá cegado a los resultados globales del ensayo.

### DISCUSIÓN

Los NC son el tipo más complejo de lesión calcificada para la realización de ICP, ya que se asocian a los peores resultados angiográficos y clínicos tras el implante de un SFA<sup>1-8</sup>. Son 3 los factores principales que pueden contribuir a estos resultados desfavorables: la naturaleza del propio nódulo, la técnica de modificación de placa utilizada y la estrategia final de revascularización (SFA o BFA). Aunque cada vez sabemos más acerca del origen y comportamiento de los nódulos calcificados, sigue sin estar claro qué lesiones responderán favorablemente a la ICP y cuáles no. Aunque, por ejemplo, los NC eruptivos, podrían ser más susceptibles de ser modificados inicialmente, paradójicamente se asocian a tasas más altas de eventos clínicos adversos durante el seguimiento<sup>29,36</sup>.

En cuanto a las técnicas de modificación de placa, la evidencia disponible es limitada. La aterectomía rotacional (AR), aunque de uso frecuente, se ve limitada por el *wire bias* y suele requerir fresas de gran tamaño<sup>2</sup>. Aunque la aterectomía orbital podría obviar algunas de estas limitaciones, no existen datos aleatorizados que la comparen con otras técnicas avanzadas de modificación de la placa<sup>37</sup>. En cambio, aunque las técnicas basadas en balón pueden llegar a no cruzar lesiones nodulares con estenosis muy graves, tienen la ventaja de evitar el *wire bias* propio de la aterectomía.

No obstante, los balones convencionales o de corte o de *scoring* no suelen ser suficientes para modificar, en profundidad, el calcio nodular y los balones especiales de muy alta presión acarrear el riesgo de sobrestimar la pared opuesta, habitualmente normal, causando perforación. En este contexto, la LIV ha surgido como una alternativa prometedora y, hasta la fecha, aporta la evidencia más sólida en la modificación de la placa nodular<sup>29,38</sup>.

Tradicionalmente, el implante de *stent* ha sido el tratamiento definitivo estándar de los NC<sup>23</sup>. Sin embargo, el implante de *stent* en lesiones nodulares suele acarrear un expansión subóptima y aposición incompleta del mismo, especialmente en los hombros del nódulo. Además, en estos pacientes, la RLD suele estar inducida no por la reestenosis intrastent clásica, sino por la protrusión tardía del nódulo calcificado a través de los *struts* del *stent*<sup>10,11,39</sup>. Estas limitaciones han generado interés en una estrategia de «no dejar nada atrás» tras una modificación eficaz de la placa.

Los BFA han demostrado ser seguros y eficaces en diversos escenarios, en particular en la enfermedad de vaso pequeño y en la reestenosis intrastent, donde el implante de SFA podría ser una opción menos favorable<sup>13</sup>. En este sentido, su uso ha aumentado de forma significativa en los últimos años<sup>14</sup>. En el contexto de las lesiones calcificadas, se ha planteado la preocupación de que la captación del fármaco pudiera verse comprometida; no obstante, la evidencia preliminar sugiere que los BFA podrían ofrecer buenos resultados tras una adecuada preparación de la placa<sup>15-17</sup>. Por ejemplo, Ito et al.<sup>18</sup> evaluaron a 81 pacientes con lesiones de novo tratados con BFA, incluidos 46 con lesiones calcificadas. Aunque la PLT y la reestenosis fueron ligeramente superiores en el grupo de lesiones calcificadas, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ni se tradujeron en peores resultados clínicos a 2 años. Se debe mencionar que el 82% de estas lesiones fueron tratadas previamente con AR. Asimismo, Nagai et al. describieron una tasa de RLD del 16,3% en 190 lesiones gravemente calcificadas tratadas con AR seguida de BFA<sup>19</sup>. Rissanen et al. comunicaron tasas de MACE de entre el 14 y el 20% a los 12 y 24 meses, respectivamente, en 82 lesiones de novo complejas y calcificadas tratadas con BFA tras AR y predilatación con balón, con tasas muy bajas de RLD por motivos clínicos<sup>20</sup>. También Shiraishi et al. comunicaron resultados favorables, incluido un subgrupo de nódulos calcificados<sup>16</sup>.

Los estudios comparadores han explorado más a fondo la estrategia BFA frente a SFA en lesiones calcificadas. Ueno et al.<sup>21</sup> realizaron un estudio de cohorte unicéntrico y compararon los resultados clínicos de 166 lesiones gravemente calcificadas tratadas con BFA o SFA tras

AR, con una mediana de seguimiento de 3 años. Las tasas de RLD fueron similares entre los distintos grupos (del 15,6 frente al 16,3%;  $p = 0,99$ ) y la PLT mucho menor en el grupo BFA (0,09 mm frente a 0,52 mm;  $p = 0,009$ ). Iwasaki et al.<sup>22</sup> compararon 194 pacientes con lesiones calcificadas de novo en vasos no pequeños tratados con las estrategias AR + BFA frente a AR + SFA. No se observaron diferencias significativas a 1 año en términos de MACE, muerte cardíaca, infarto de miocardio, RLD ni eventos hemorrágicos.

A pesar de estos datos sobre el rendimiento de los BFA en lesiones calcificadas, aún falta evidencia sobre su perfil de seguridad y eficacia específicamente en el contexto de NC. Sin embargo, dado el elevado riesgo de expansión subóptima y mala aposición del *stent* en este escenario, lo cual podría elevar el riesgo de MACE<sup>24</sup>, una estrategia sin metal empleando BFA tras una modificación óptima de la placa parece un abordaje atractivo y factible.

La ICP con guiado mediante imágenes intracoronarias se ha asociado, consistentemente, a mejores resultados operatorios y a menos eventos cardiovasculares adversos mayores, incluida la mortalidad, especialmente en lesiones complejas<sup>40</sup>. Las imágenes intracoronarias desempeñan un papel fundamental en este contexto. Comparadas con la angiografía convencional, proporcionan una evaluación mucho más precisa tanto de la gravedad de la enfermedad coronaria como de la morfología de la placa<sup>1</sup>. Esto es particularmente relevante en lesiones calcificadas y complejas, en las que la planificación de la intervención y los resultados se ven claramente influidos por la información anatómica detallada obtenida. La OCT, en particular, ofrece una resolución espacial superior a la del IVUS, lo cual permite una cuantificación precisa de la carga cálcica<sup>28,41</sup>.

En el caso de los NC, la OCT permite una valoración precisa tanto del sustrato de placa como de los resultados de la intervención, incluida la expansión y aposición del *stent* o, en lesiones tratadas con BFA, el grado de modificación de la placa.

El ensayo DEBSCAN-IVL comparará el perfil de seguridad y eficacia de los BFA frente a los SFA tras la preparación de la lesión con LIV en pacientes con NC, evaluando tanto los resultados angiográficos como los clínicos. El ensayo también proporcionará información valiosa sobre la morfología subyacente de la placa y la respuesta a diferentes estrategias de ICP mediante el uso sistemático de imágenes intracoronarias. La hipótesis central del estudio es que una estrategia con BFA, tras una modificación de placa basada en LIV en nódulos calcificados, no es inferior al implante de SFA en términos de PLT y ganancia neta y podría reducir el riesgo de eventos adversos a largo plazo gracias a una mejor biocompatibilidad y cicatrización vascular. El análisis también se estratificará según la morfología del nódulo, diferenciando específicamente entre NC eruptivos y no eruptivos, 2 entidades que se consideran biológicamente distintas y que, potencialmente, responden de forma diferente a la modificación de placa y a la ICP<sup>6,7,29,36</sup>. Este análisis estratificado podría aportar nuevos conocimientos sobre las implicaciones pronósticas y terapéuticas del subtipo de nódulo y orientar futuras estrategias intervencionistas individualizadas.

## CONCLUSIONES

El ensayo DEBSCAN-IVL es un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, prospectivo, aleatorizado y controlado, promovido por investigadores, diseñado para comparar el perfil de seguridad y eficacia del uso de BFA o SFA tras LIV en NC. Los objetivos coprimarios son la PLT y la ganancia neta a los 9 ± 1 meses de seguimiento angiográfico. Se espera que los resultados sirvan para guiar la toma de decisiones clínicas y avalen un abordaje más individualizado en el manejo de este tipo específico de enfermedad coronaria calcificada.

## DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS

Este manuscrito hace referencia al protocolo de un estudio, por lo que no hay datos disponibles asociados al mismo.

## FINANCIACIÓN

El estudio DEBSCAN-IVL ha sido financiado a través becas ilimitadas de Shockwave, Biotronik y Medtronic.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la aprobación del comité de ética de investigación de cada centro y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio. La confidencialidad y el anonimato de los participantes se preservaron estrictamente durante todo el estudio. Las consideraciones de sexo y género se abordaron siguiendo las recomendaciones de las guías SAGER para garantizar una comunicación precisa y equitativa.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Las tecnologías de inteligencia artificial se utilizaron exclusivamente para apoyar la edición lingüística y la mejora del estilo. No se emplearon herramientas de inteligencia artificial para generar, analizar ni interpretar los datos. Los autores asumen la plena responsabilidad de la integridad, exactitud y originalidad del contenido del manuscrito. El sexo se informó según los atributos biológicos conforme a las guías SAGER con el fin de garantizar una comunicación científica precisa y equitativa.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

A. Jurado-Román, M. Basile y R. Moreno redactaron el manuscrito. El resto de los autores realizaron una revisión crítica y dieron su aprobación a la versión final para su publicación.

## CONFLICTO DE INTERESES

A. Jurado-Román es *proctor* para Abbott, Boston Scientific, World Medica y Philips, ha recibido honorarios como consultor de Boston Scientific y Philips y honorarios como conferenciante de Abbott, Boston Scientific, Shockwave Medical, Philips y World Medica. J. M. Montero-Cabezas ha recibido una beca de investigación de Shockwave Medical y honorarios como conferenciante de Abiomed, Boston Scientific y Penumbra Inc. A. Pérez de Prado declara haber recibido becas de investigación institucional de Abbott y Shockwave Medical y honorarios como conferenciante y consultor de iVascular, Boston Scientific, Terumo, B. Braun y Abbott Vascular. I. J. Amat-Santos es *proctor* de Boston Scientific. A. Pérez de Prado, F. Alfonso y R. Moreno son editores asociados de *REC: Interventional Cardiology*; se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito. El resto de los autores no declararon ningún conflicto de intereses relacionados con el contenido de este artículo.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los NC se encuentran entre las lesiones calcificadas más complejas para la realización ICP, ya que los SFA suelen asociarse a expansión subóptima, mala aposición y eventos adversos a largo plazo. La LIV es una técnica eficaz y segura para la modificación del calcio nodular. Los BFA han demostrado ser eficaces en lesiones complejas como la enfermedad de vaso pequeño y la reestenosis intrastent, lo cual sugiere una posible utilidad cuando el implante de *stent* puede ser subóptimo. No obstante, en la actualidad, faltan evidencias sólidas sobre el perfil de seguridad y eficacia de los BFA, específicamente en NC tratados previamente con LIV.

**¿QUÉ APORTA DE NUEVO?**

- El ensayo DEBSCAN-IVL será el primer estudio aleatorizado comparador de BFA y SFA tras LIV en pacientes con NC. Evaluará objetivos angiográficos tales como la PLT y la ganancia luminal neta, así como resultados operatorios y clínicos. Se espera que el estudio aporte información clave sobre si la estrategia de «no dejar nada atrás» con BFA logra eficacia comparable a la de los SFA, mejorando potencialmente la cicatrización vascular y reduciendo las complicaciones a largo plazo en esta población de pacientes especialmente compleja.

**MATERIAL ADICIONAL**

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000557>.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Jurado-Román A, Gómez-Menchero A, Gonzalo N, et al. Plaque modification techniques to treat calcified coronary lesions. Position paper from the ACI-SEC. *REC Interv Cardiol.* 2023;5:46-61.
- Morofuji T, Kuramitsu S, Shinozaki T, et al. Clinical impact of calcified nodule in patients with heavily calcified lesions requiring rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97:10-19.
- Lee T, Mintz GS, Matsumura M, et al. Prevalence, Predictors, and Clinical Presentation of a Calcified Nodule as Assessed by Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:883-891.
- Lei F, Yin Y, Liu X, et al. Clinical Outcomes of Different Calcified Culprit Plaques in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2022;11:4018.
- Mintz GS. Intravascular Imaging of Coronary Calcification and Its Clinical Implications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:461-471.
- Torii S, Sato Y, Otsuka F, et al. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1599-1611.
- Sato T, Matsumura M, Yamamoto K, et al. Impact of Eruptive vs Nonruptive Calcified Nodule Morphology on Acute and Long-Term Outcomes After Stenting. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16:1024-1035.
- Nagata T, Minami Y, Katsura A, et al. Optical coherence tomography factors for adverse events in patients with severe coronary calcification. *Int J Cardiol.* 2023;376:28-34.
- Ali ZA, Nef H, Escaned J, et al. Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses: The Disrupt CAD II Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e008434.
- Kaiharu T, Higuma T, Kotoku N, et al. Calcified Nodule Protruding Into the Lumen Through Stent Struts: An In Vivo OCT Analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21:116-118.
- Kawai K, Akahori H, Imanaka T, et al. Coronary restenosis of in-stent protruding bump with rapid progression: Optical frequency domain imaging and angioscopic observation. *J Cardiol Cases.* 2019;19:12-14.
- Isodono K, Fujii K, Fujimoto T, et al. The frequency and clinical characteristics of in-stent restenosis due to calcified nodule development after coronary stent implantation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:15-23.
- Jeger RV, Eccleshall S, Wan Ahmad WA, et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1391-1402.
- Jurado-Román A, Freixa X, Cid B, et al. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 32nd official report of the Interventional Cardiology Association of the Spanish Society of Cardiology (1990-2022). *Rev Esp Cardiol.* 2023;76:1021-1031.
- Basavarajaiah S, Loku Waduge BH, Watkin R, Athukorala S. Is a high calcific burden an indication, or a contraindication for Drug Coated Balloon? *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22:1087-1093.
- Shiraishi J, Kataoka E, Ozawa T, et al. Angiographic and Clinical Outcomes After Stent-less Coronary Intervention Using Rotational Atherectomy and Drug-Coated Balloon in Patients with De Novo Lesions. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21:647-653.
- Ho HH, Lee JH, Khoo DZL, Hpone KKS, Li KFC. Shockwave intravascular lithotripsy and drug-coated balloon angioplasty in calcified coronary arteries: preliminary experience in two cases. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18:689-691.
- Ito R, Ueno K, Yoshida T, et al. Outcomes after drug-coated balloon treatment for patients with calcified coronary lesions. *J Intervent Cardiol.* 2018;31:436-441.
- Nagai T, Mizobuchi M, Funatsu A, Kobayashi T, Nakamura S. Acute and mid-term outcomes of drug-coated balloon following rotational atherectomy. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020;35:242-249.
- Rissanen TT, Uskela S, Siljander A, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Complex Calcified Lesions With Drug-Coated Balloon After Rotational Atherectomy. *J Intervent Cardiol.* 2017;30:139-146.
- Ueno K, Morita N, Kojima Y, et al. Safety and Long-Term Efficacy of Drug-Coated Balloon Angioplasty following Rotational Atherectomy for Severely Calcified Coronary Lesions Compared with New Generation Drug-Eluting Stents. *J Intervent Cardiol.* 2019;2019:1-10.
- Iwasaki Y, Koike J, Ko T, et al. Comparison of drug-eluting stents vs drug-coated balloon after rotational atherectomy for severely calcified lesions of nonsmall vessels. *Heart Vessels.* 2021;36:189-199.
- Rivero-Santana B, Jurado-Roman A, Galeote G, et al. Drug-eluting balloons in Calcified Coronary Lesions: A Meta-Analysis of Clinical and Angiographic Outcomes. *J Clin Med.* 2024;13:2779.
- Muramatsu T, Kozuma K, Tanabe K, et al. Clinical expert consensus document on drug-coated balloon for coronary artery disease from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther.* 2023;38:166-176.
- Fezzi S, Scheller B, Cortese B, et al. Definitions and standardized endpoints for the use of drug-coated balloon in coronary artery disease: consensus document of the Drug Coated Balloon Academic Research Consortium. *EuroIntervention.* 2025;21:e1116-e1136.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-2747.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation.* 2018;137:2635-2650.
- Johnson TW, Räber L, Di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J.* 2019;40:2566-2584.
- Fernández-Cordón C, Brilakis ES, García-Gómez M, et al. Calcified nodules in the coronary arteries: systematic review on incidence and percutaneous coronary intervention outcomes. *Rev Esp Cardiol.* 2025;78:977-991.
- Guagliumi G, Pellegrini D, Maehara A, Mintz GS. All calcified nodules are made equal and require the same approach: pros and cons. *EuroIntervention.* 2023;19:e110-e112.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44:3720-3826.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45:3415-3537.
- Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A Randomized Multicenter Study Comparing a Paclitaxel Drug-eluting balloon With a Paclitaxel-Eluting Stent in Small Coronary Vessels. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2473-2480.
- Cannon LA, Simon DI, Kereiakes D, et al. The XIENCE nano™ everolimus eluting coronary stent system for the treatment of small coronary arteries: The SPIRIT small vessel trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:546-553.
- Cortese B, Di Palma G, Guimaraes MG, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessel Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2840-2849.
- Prati F, Gatto L, Fabbicocchi F, et al. Clinical outcomes of calcified nodules detected by optical coherence tomography: a sub-analysis of the CLIMA study. *EuroIntervention.* 2020;16:380-386.
- Shin D, Dakroub A, Singh M, et al. Debulking Effect of Orbital Atherectomy for Calcified Nodule Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;17.
- Ali ZA, Kereiakes D, Hill J, et al. Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Calcified Nodules. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(9):1122-1124.
- Madhavan MV, Alsalam M, Maehara A, et al. Recurrent Calcified Nodule Protrusion Through Stent Struts After Percutaneous Coronary Intervention of the RCA. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16:2463-2465.
- Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA, et al. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis. *The Lancet.* 2024;403:824-837.
- Amabile N, Rangé G, Landolfi Q, et al. OCT vs Angiography for Guidance of Percutaneous Coronary Intervention of Calcified Lesions: The CALIPSO Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2025;10:666.