

Balones liberadores de fármaco. Discusión sobre la mortalidad desde la perspectiva coronaria

Drug-coated balloon catheters. Discussing mortality from the coronary perspective

Bruno Scheller*

Clinical and Experimental Interventional Cardiology, University of Saarland, Homburg/Saar, Alemania

INTRODUCCIÓN

La historia de la angioplastia coronaria con balón arranca en 1997 con la primera angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) realizada por Andreas Grüntzig¹. Algunas de las limitaciones de esta tecnología se resolverían con la llegada de los *stents*². Además de una mejor terapia concomitante farmacológica en forma de inhibición plaquetaria doble³, la administración local de fármacos inicialmente a través de *stents* (*stents* farmacológicos, SFA)⁴ y después mediante balones liberadores de fármaco (BLF)⁵ mejoraron significativamente los resultados a largo plazo. La historia de la angioplastia coronaria se resumió en varios artículos publicados al respecto en el 40º aniversario de esta tecnología^{6,7}.

La aplicación local de paclitaxel a través de BLF había empezado a revolucionar el tratamiento de la enfermedad arterial periférica (EAP)⁸. Este avance fue sumamente útil para los pacientes en lo que a permeabilidad primaria y calidad de vida se refiere, pero resultó seriamente cuestionado en un metanálisis que aseguraba que el uso de SFA y BLF recubiertos de paclitaxel acarrearía a una tasa más alta de mortalidad a los 2 y 5 años de seguimiento⁹.

El objetivo de este editorial es debatir el perfil de seguridad de los balones liberadores de fármaco en el contexto histórico de la «tormenta desencadenada en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)» de 2006 en materia de SFA coronarios, datos disponibles sobre el uso coronario de balones liberadores de paclitaxel y posible papel que desempeñan los BLF de agentes «-limus».

SFA DE PRIMERA GENERACIÓN Y LA «TORMENTA» DEL CONGRESO DE LA ESC DE 2006

Tras la publicación del ensayo clínico RAVEL sobre el *stent* liberador de sirolimus Cypher⁴ y los ensayos TAXUS sobre el *stent* liberador de paclitaxel Taxus¹⁰, los SFA se popularizaron rápidamente gracias a su significativamente baja tasa de reestenosis comparados con los *stents* metálicos (SM) no recubiertos. En una comparativa directa que se realizó con el Cypher, el Taxus reveló una tasa de recurrencia más alta a los 9 y 12 meses de seguimiento¹¹. La opinión extendida de que el sirolimus es más efectivo que el paclitaxel se basa en estos datos principalmente. No obstante, cabe destacar que el *stent* Taxus fue casi tan efectivo como el

Cypher tras 12 meses de seguimiento y hasta transcurridos 10 años¹². La progresión desde los SFA de primera generación a los SFA contemporáneos se basa en procesos de recubrimiento mejor controlados, sobre todo después de mejorar las plataformas de los *stents* con *struts* más finos.

No obstante, también hubo algunas críticas sobre el perfil de seguridad de los SFA coronarios. Se ha descrito que una liberación tardía del fármaco de los *struts* del *stent* evita la endotelialización del implante y aumenta el riesgo de oclusión trombótica del *stent*¹⁴. El estudio BASKET-LATE confirmó entre 3 y 4 veces más muertes tardías o infartos de miocardio¹⁵ con SFA de primera generación. Durante una sesión informativa que se celebró en Barcelona en el Congreso de la ESC de 2006 se presentaron los resultados de 2 metanálisis sobre un perfil de riesgo tras el implante de un SFA recubierto de sirolimus^{16,17}. En ambos metanálisis los eventos publicados del estudio se dividieron por el número total de pacientes con intención de tratar sin contemplar ni cruce de tratamiento ni pacientes perdidos durante el seguimiento. Esto es parecido al controvertido metanálisis publicado recientemente sobre balones liberadores de paclitaxel para el tratamiento de la EAP⁹. El primer metanálisis de SFA reveló diferencias significativas en la incidencia de mortalidad e infarto de miocardio con onda Q cuando se realizó una comparativa entre el Cypher y los *stents* metálicos¹⁶. Este hallazgo podría explicarlo la posiblemente mayor incidencia de trombosis tardía del *stent*. Sin embargo, el segundo metanálisis vino a confirmar que la tasa más alta de mortalidad del *stent* Cypher se debió a una tasa más alta de mortalidad no cardiovascular, lo cual contradice el mecanismo de la trombosis del *stent*¹⁷. A pesar de estos contradictorios resultados, las agencias reguladoras del gobierno se alarmaron. *The Food and Drug Administration* (FDA) hizo públicas varias advertencias que terminaron por limitar las indicaciones para el uso de SFA¹⁸. No obstante, los nuevos análisis que se realizaron no confirmaron este mayor riesgo¹⁹. Los ensayos clínicos que compararon el *stent* Taxus con los SM o el Cypher tampoco revelaron tasas más altas de infarto de miocardio o muerte^{10,12}. Por eso los SFA se convirtieron en el tratamiento estándar para el tratamiento de la enfermedad coronaria²⁰. Extensos registros y estudios aleatorizados contemporáneos tampoco han confirmado ninguna señal de mortalidad para los balones de paclitaxel en el tratamiento de la EAP²¹⁻²⁴. Todavía está por ver si habrá una reacción similar a la observada con los SFA coronarios.

* Autor para correspondencia: Clinical and Experimental Interventional Cardiology, University of Saarland, 66421 Homburg/Saar, Alemania. Correo electrónico: bruno.scheller@uks.eu [B. Scheller].

BALONES RECUBIERTOS DE PACLITAXEL

En la actualidad, las guías de práctica clínica recomiendan BLF solo para el tratamiento de la reestenosis del *stent* (RS)²⁰. No obstante, cada vez hay más datos positivos sobre el tratamiento de las estenosis *de novo*, sobre todo en vasos coronarios pequeños^{25,26} e indicaciones de riesgo^{27,28}. Un metanálisis de pacientes de los estudios que realizó una comparativa entre BLF y SFA en RS tratadas con SFA reveló un perfil de seguridad similar para los BLF y SFA a los 3 años con una incidencia numéricamente más baja de eventos con BLF²⁹. Incluso estudios independientes que compararon BLF con SFA de primera generación³⁰, SM²⁷ o la tradicional angioplastia simple con balón^{31,32} revelaron tasas mucho más bajas de mortalidad a largo plazo tras el tratamiento con BLF. En cualquier caso, estos estudios carecen del poder estadístico necesario para analizar esta cuestión. Un reciente metanálisis de todos los datos aleatorizados sobre BLF no reveló ninguna diferencia en la tasa de mortalidad de los BLF ni de los tratamientos alternativos al cabo de 1 y 2 años de seguimiento, sino un notable beneficio de la supervivencia para los BLF que se observó en la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiaca a los 3 años de seguimiento³³.

SIROLIMUS FRENTE A PACLITAXEL PARA LIBERACIÓN LOCAL DEL FÁRMACO

Al comparar paclitaxel y sirolimus en lo referente a la liberación local del fármaco, se suele decir que el sirolimus tiene una ventana terapéutica más amplia y que el paclitaxel es citotóxico. Sin embargo, ninguna de estas afirmaciones es correcta.

Experimentos con cultivos celulares nos dicen que la exposición de las células musculares lisas o de las células endoteliales al paclitaxel acarrea una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis más pronunciada que la exposición al sirolimus^{34,35}. Se produce una mayor liberación de la enzima citosólico lactato deshidrogenasa, un marcador de la muerte celular, cuando las células se incuban con paclitaxel a concentraciones ≥ 100 ng/ml³⁴. Se debe mencionar que los SFA recubiertos de paclitaxel solo liberaron el 10% de la cantidad total del fármaco, igual que sucedió con el SFA liberador de sirolimus debido a este efecto antiproliferativo más potente. En lo referente a los BLF, suele haber niveles agudos en tejidos < 100 ng/mg en la pared del vaso³⁶. Además, solo 10 ng/mg de paclitaxel son biológicamente activos. De lo contrario, se excede la solubilidad del producto en el tejido. Aunque pueden alcanzarse concentraciones tóxicas en el SFA en el área de los *struts* del *stent*, la distribución en la pared del vaso es muy homogénea con liberación local del fármaco a través del BLF³⁷. Además, estas concentraciones en los tejidos descienden muy rápidamente tras el tratamiento con el BLF³⁶. Así pues, la teóricamente posible citotoxicidad del paclitaxel no es un factor en el uso clínico de BLF.

El segundo mito es la ventana terapéutica. La dosis total típica de un BLF recubierto de paclitaxel equivale a 0,4 mg ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, longitud de 20 mm, diámetro de 3 mm). La dosis única por ciclo de tratamiento oncológico es de 100-175 mg/m² del área de superficie corporal mediante administración intravenosa³⁸, habitualmente 300 mg por infusión. Esto resulta en un factor de 750 para el paclitaxel como ventana terapéutica frente al tratamiento sistémico. La dosis oral diaria típica de sirolimus para prevenir la reestenosis es de 2 mg³⁹. En función del BLF recubierto de sirolimus que se emplee, la dosis del balón suele estar entre los 0,2 y 0,6 mg ($1\text{-}4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, longitud de 20 mm, diámetro de 3 mm). Hasta la fecha, la eficacia clínica solo se ha podido demostrar para la dosis alta de sirolimus⁴⁰, que equivale a un factor de 3 solo comparado con el tratamiento sistémico, una ventana terapéutica evidentemente más pequeña. Cuando se utiliza un BLF recubierto de

Tabla 1. Tratamiento sistémico frente a tratamiento local. Ventana terapéutica de paclitaxel y sirolimus

	Paclitaxel	Sirolimus
Tratamiento sistémico	300 mg 1 única dosis IV de 100-175 mg/m ² por ciclo de tratamiento oncológico ³⁸	2 mg Dosis oral diaria para prevención de la reestenosis ³⁹
Tratamiento local (BFA)	0,4 mg EC 3,0/20 mm a 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 5,5 mg EAP 5,0/80 mm a 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	0,2-0,6 mg EC 3,0/20 mm a 1-4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 1,6-6,4 mg EAP 5,0/80 mm a 1-4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$
Ventana terapéutica	EC x 750 EAP x 55	EC x 3-10 EAP ninguna

BFA: balones farmacoactivos; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; IV: intravenoso.

sirolimus en la arteria femoral superficial, la dosis que se libera a través del balón ya está por encima de la dosis sistémica, por lo que debería contraindicarse (tabla 1).

DISCUSIÓN Y APUNTES FINALES

Parece que la crisis de la ESC del año 2006 fue el pistoletazo de salida de la controversia que rodea al paclitaxel en el tratamiento de la EAP en la actualidad. Resulta interesante ver que, por aquel entonces, el debate se centraba en torno al sirolimus y no al paclitaxel. El presente metanálisis sobre el tratamiento de la EAP con balones de paclitaxel tiene varios fallos metodológicos y, de hecho, ya ha sido refutado. En cualquier caso, ha perjudicado especialmente a todo el campo de la liberación local del fármaco en lo que a la prevención de la reestenosis hace referencia. En la actualidad, son muchos los pacientes que no reciben el mejor tratamiento para ellos y en su lugar reciben revascularizaciones innecesarias.

En lo referente a los BLF recubiertos de paclitaxel, no se observaron señales de mortalidad asociadas. Es más, hay indicios de que el tratamiento podría incluso ofrecer ventajas para la supervivencia a largo plazo evitando los implantes permanentes. Todavía está por demostrarse la eficacia clínica del balón recubierto de sirolimus por el que abogan muchos cardiólogos intervencionistas. No obstante, teniendo en cuenta las dosis locales que se necesitan en comparación con el tratamiento sistémico, el uso de un BLF recubierto de sirolimus para el manejo de la EAP es cuestionable.

CONFLICTO DE INTERESES

B. Scheller es accionista de InnoRa GmbH, Berlín y coinventor de las solicitudes de patente presentadas por Charité university hospital, Berlín (Alemania).

BIBLIOGRAFÍA

- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1:263.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberg L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316:701-706.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary Stenting without Anticoagulation Accomplished with Intravascular Ultrasound Guidance. *Circulation*. 1995;91:1676-1688.

4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-1780.
5. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006;355:2113-2124.
6. Alfonso F, Scheller B. State of the art: balloon catheter technologies - drug-coated balloon. *EuroIntervention.* 2017;13:680-695.
7. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet.* 2017;390:781-792.
8. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008;358:689-699.
9. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.
10. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, et al. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1248-1259.
11. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353:653-662.
12. Yamaji K, Räber L, Zanchin T, et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3386-3395.
13. Capodanno D. Very late outcomes of drug-eluting stents: the 'catch-down' phenomenon. *Eur Heart J.* 2016;37:3396-3398.
14. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193-202.
15. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584-2591.
16. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2007;115:1440-1455; discussion 1455.
17. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27:2784-2814.
18. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med.* 2007;356:984-987.
19. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1030-1039.
20. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165.
21. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, et al. Association of Survival With Femoropopliteal Artery Revascularization With Drug-Coated Devices. *JAMA Cardiol.* 2019;4:332-340.
22. Freisinger E, Koeppe J, Gerss J, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz698>.
23. Albrecht T, Schnorr B, Kutschera M, Waliszewski MW. Two-Year Mortality After Angioplasty of the Femoro-Popliteal Artery with Uncoated Balloons and Paclitaxel-Coated Balloons-A Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Multicenter Trials. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42:949-955.
24. Schneider PA, Laird JR, Doros G, et al. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2550-2563.
25. Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, et al. 3-Year Follow-Up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1132-1134.
26. 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.
27. Rissanen TT, Uskela S, Eränen J, et al. Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;394:230-239.
28. Scheller B, Ohlow MA, Ewen S, et al. Randomized Comparison of Bare Metal or Drug-Eluting Stent versus Drug Coated Balloon in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction - PEPCAD NSTEMI. *EuroIntervention.* 2019. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00723>.
29. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study). *Eur Heart J.* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz594>.
30. Kufner S, Cassese S, Valeskini M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:877-884.
31. Rittger H, Waliszewski M, Brachmann J, et al. Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1695-1700.
32. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-Term Follow-Up After Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:323-330.
33. Scheller B, Vukadinovic D, Jeger, et al. Survival After Coronary Revascularization With Paclitaxel-Coated Balloons. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1017-1028.
34. Wessely R, Blaich B, Belaiba RS, et al. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery. *Thromb Haemost.* 2007;97:1003-1012.
35. Clever YP, Cremers B, Krauss B, et al. Paclitaxel and sirolimus differentially affect growth and motility of endothelial progenitor cells and coronary artery smooth muscle cells. *EuroIntervention.* 2011;7:K32-K42.
36. Gongora CA, Shibuya M, Wessler JD, et al. Impact of Paclitaxel Dose on Tissue Pharmacokinetics and Vascular Healing: A Comparative Drug-Coated Balloon Study in the Familial Hypercholesterolemic Swine Model of Superficial Femoral In-Stent Restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1115-1123.
37. Scheller B, Speck U, Bohm M. Prevention of restenosis: is angioplasty the answer? *Heart.* 2007;93:539-541.
38. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med.* 1995;332:1004-1014.
39. Waksman R, Ajani AE, Pichard AD, et al. Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions: the Oral Rapamune to Inhibit Restenosis (ORBIT) study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1386-1392.
40. Ali RM, Abdul Kader MASK, Wan Ahmad WA, et al. Treatment of Coronary Drug-Eluting Stent Restenosis by a Sirolimus- or Paclitaxel-Coated Balloon. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:558-566.