

El balón liberador de fármaco en la palestra, ¿está la tecnología preparada para la población general con lesiones *de novo*?

*Drug-coated balloons on the “big stage”: is this technology ready for an all-comer population with *de novo* lesions?*

Wojciech Wańha^{a,b}, Sylwia Iwańczyk^{b,c} y Bernardo Cortese^{b,d,*}

^a Department of Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia

^b DCB Academy, Milano, Italia

^c 1st Department of Cardiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Polonia

^d Cardiovascular Research Center, Fondazione Ricerca e Innovazione Cardiovascolare, Milano, Italia

Las intervenciones coronarias percutáneas con implante de *stent* farmacoactivo (SFA) se han ido convirtiendo en un tratamiento bien establecido para la enfermedad coronaria obstructiva, mejorando los resultados a largo plazo¹. No obstante, a pesar de las recientes mejoras implementadas tales como plataformas de *struts* más delgadas y polímeros más biocompatibles, el talón de Aquiles de la estrategia con SFA sigue siendo el riesgo de eventos adversos asociados al SFA tales como la reestenosis intrastent o la trombosis del *stent* a corto plazo² y el mayor número de eventos clínicos graves con tasas de entre el 2,0 y el 3,5% anual tras el primer año^{3,4}.

Los balones farmacoactivos (BFA) se han desarrollado como una alternativa a la intervención coronaria percutánea con implante de SFA en poblaciones seleccionadas para el tratamiento de la enfermedad coronaria. La principal ventaja de esta tecnología es su capacidad para administrar un fármaco antiproliferativo a la lesión diana sin dejar ninguna capa de metal que podría provocar eventos adversos tardíos. Otra ventaja es una posible menor duración o incluso interrupción del tratamiento antiagregante plaquetario doble, principalmente, en pacientes de alto riesgo de sangrado.

Son varios los estudios que han investigado el papel de los BFA en pacientes del mundo real, que son los principales afectados por la reestenosis intrastent o la enfermedad de pequeño vaso de novo⁵⁻⁹. El único estudio aleatorizado sobre BFA para el tratamiento de la enfermedad de pequeño vaso de novo con un objetivo primario fue el BASKETSMALL-2, un estudio que demostró la no inferioridad de los BFA frente a los SFA (tamaño del vaso entre 2 y 3 mm), algo que se mantuvo hasta el seguimiento de 3 años de duración en todos los objetivos⁵.

El temor inicial de dejar una disección coronaria residual, sobre todo en lesiones de novo, podría limitar el uso extendido de los BFA. No obstante, se ha demostrado que una disección no limitante del flujo tras tratamiento con BFA suele sellar durante los primeros meses, tanto con tecnologías de paclitaxel como de sirolimus, sin provocar oclusiones agudas ni subagudas del vaso^{10,11}.

El mensaje principal en torno a los BFA es que deben ser el último paso de la intervención coronaria percutánea y solo cuando se haya

realizado una preparación adecuada de la lesión con un balón completamente expandido y de un tamaño correcto para el vaso, con un manejo preciso de las calcificaciones y sin estenosis residual > 30% que pudiese entorpecer la liberación del fármaco al vaso y, por tanto, limitar el potencial de esta tecnología.

Recientemente, ha llegado una nueva generación de BFA liberadores de sirolimus (SCB, Magic Touch, Concept Medical, Estados Unidos) que emplea nanopartículas compuestas por una capa doble de fosfolípidos que encapsulan el agente antiproliferativo. Estudios histopatológicos han demostrado concentraciones terapéuticas del fármaco en la pared vascular hasta 60 días después de la intervención coronaria percutánea¹².

Se debe mencionar que el rendimiento angiográfico de esta clase de fármacos parece inferior al del paclitaxel. El ensayo TRANSFORM I publicado recientemente demostró que el BFA SeQuent Please (B. Braun, Alemania) superó al SCB en términos de parámetros angiográficos tras 6 meses de seguimiento, aunque sin mostrar ninguna diferencia en los objetivos del estudio. Este menor rendimiento del SCB parece darse, principalmente, en casos de lesiones complejas, lo cual pone de manifiesto lo importante que es preparar bien la lesión, sobre todo, con el fármaco menos lipofílico, sirolimus (figura 1)¹³. Reconforta en cierta manera saber que, en lo que a los objetivos del estudio se refiere, el rendimiento del SCB haya podido demostrarse en poblaciones de pacientes no seleccionados, especialmente en el estudio prospectivo EASTBOURNE, que mostró un buen perfil de seguridad y eficacia tras 2 años de seguimiento en 2.123 pacientes/2.440 lesiones¹⁴.

El siguiente paso para garantizar un uso más extendido de esta nueva generación de BFA será la comparación directa con SFA, algo que ya está haciendo el TRANSFORM II (NCT04893291). Se trata de un estudio clínico internacional, multicéntrico, prospectivo, impulsado por investigadores, de etiqueta abierta y aleatorizado (en proporción 1:1) diseñado para probar la eficacia del SCB frente a SFA en coronarias nativas con diámetros de entre 2,0 y 3,5 mm. La inclusión y la aleatorización se realizarán tras una preparación adecuada de la lesión en ausencia de disección limitante del flujo y *recoil* agudo del vaso. Se ha calculado la población del estudio

* Autor para correspondencia.

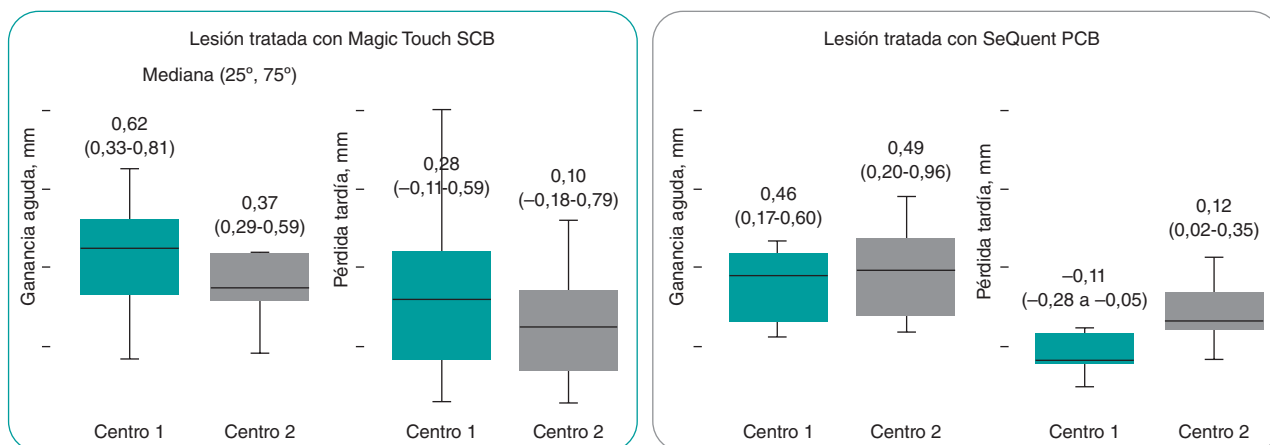
Correo electrónico: bcortese@gmail.com (B. Cortese).

✉ @BernardCortese

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

2604-7306 / © 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

A. Diferentes resultados angiográficos entre los centros del ensayo TRANSFORM I



B. Distribución de la complejidad de las lesiones entre los diferentes centros

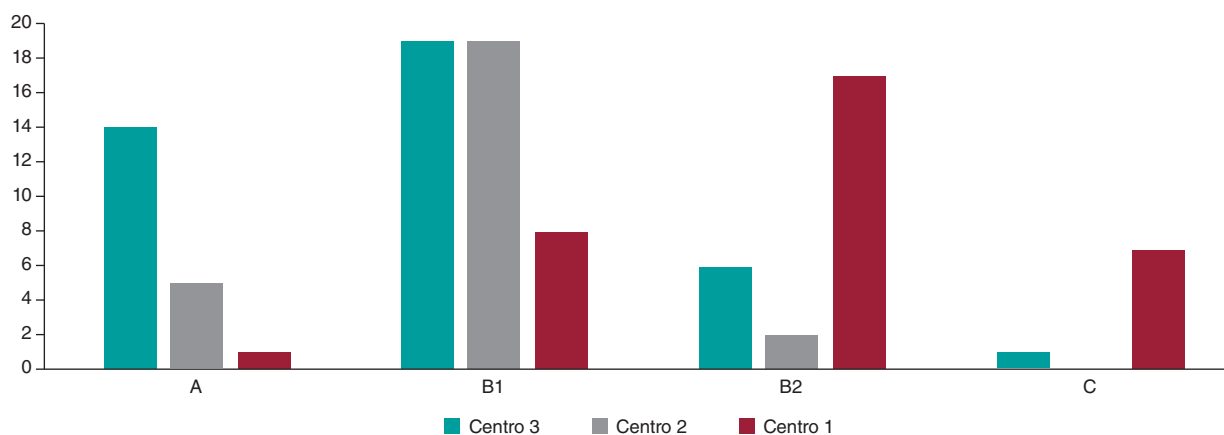


Figura 1. Diferencias en cuanto a tipos de lesiones y resultados entre los 2 principales centros de inscripción para el ensayo TRANSFORM II. PCB: balón recubierto de paclitaxel; SCB: balón recubierto de sirolimus.

esperando la no inferioridad del SCB en términos de fracaso de la lesión diana a los 12 meses y su superioridad secuencial en términos de eventos clínicos adversos netos, incluidos eventos de sangrado BARC 3-5. Curiosamente, se hará el seguimiento clínico de los pacientes durante 5 años para observar la superioridad potencial de los BFA a largo plazo. Este ensayo, en el que participan 7 centros españoles, está reclutando a pacientes de 40 centros de 11 países de Europa, Asia y Sudamérica¹⁵. A fecha 20 de noviembre de 2023, ya había 600 pacientes inscritos de los 1.820 proyectados.

El ensayo TRANSFORM II será una prueba esencial de la madurez de los BFA en un campo tan establecido y significativo desde el punto de vista pronóstico, desafiando a los SFA como el patrón oro para el tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria nativa.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

B. Cortese es miembro de la junta asesora o consultor de varias empresas que fabrican o comercializan BFA: Cordis, Medalliance, B Braun, Concept Medical, Medtronic, Innova HTS y ANT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165.
2. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J.* 2012;33:606-613.
3. Kufner S, Ernst M, Cassese S, et al. 10-Year Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Versus Durable Polymer Drug-Eluting Coronary Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:146-158.
4. Brugaletta S, Gomez-Lara J, Ortega-Paz L, et al. 10-Year Follow-Up of Patients With Everolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1165-1178.
5. 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.
6. 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.* 2020;41:3715-3728.
7. Wanha W, Bil J, Januszek R, et al. Long-Term Outcomes Following Drug-Eluting Balloons Versus Thin-Strut Drug-Eluting Stents for Treatment of In-Stent Restenosis (DEB-Dragon-Registry). *Circ Cardiovasc Interv.* 2021; 14:e010868.
8. Cortese B, Di Palma G, Guimaraes MG, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessel Disease: PICCOLETO II Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2840-2849.

9. Cortese B, Testa G, Rivero F, Erriquez A, Alfonso F. Long-Term Outcome of Drug-Coated Balloon vs Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessels: PICCOLETO-II 3-Year Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16:1054-1061.
10. Cortese B, Silva Orrego P, Agostoni P, et al. Effect of Drug-Coated Balloons in Native Coronary Artery Disease Left With a Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:2003-2009.
11. El Khoury A, Lazar L, Cortese B. The fate of coronary dissections left after sirolimus-coated balloon angioplasty: A prespecified subanalysis of the EASTBOURNE study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2023;102:979-986.
12. Cortese B, Kalkat H, Bathia G, Basavarajaiah S. The evolution and revolution of drug coated balloons in coronary angioplasty: An up-to-date review of literature data. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2023;102:1069-1077.
13. Ono M, Kawashima H, Hara H, et al. A Prospective Multicenter Randomized Trial to Assess the Effectiveness of the MagicTouch Sirolimus-Coated Balloon in Small Vessels: Rationale and Design of the TRANSFORM I Trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;25:29-35.
14. Cortese B, Testa L, Heang TM, et al. Sirolimus-Coated Balloon in an All-Coroner Population of Coronary Artery Disease Patients: The EASTBOURNE Prospective Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16:1794-1803.
15. 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;100:544-552.