



BALONES LIBERADORES DE MEDICAMENTO: UNA ALTERNATIVA DRUG-ELUTING BALLOONS: AN ALTERNATIVE

Hace 35 años el médico alemán Andreas Grüentzig realizó la primera angioplastia coronaria y con ello abrió las puertas a grandes progresos en el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias. La dilatación con balón se consolidó como el método de elección para las revascularizaciones coronarias, si bien no exento de desventajas: oclusión aguda, re-estenosis por retroceso elástico vascular «recoil», hiperplasia neointimal o remodelamiento tardío.

Como respuesta, desde mediados de los años 90 se generalizó el uso de stents que lograron prevenir el retroceso elástico de la pared del vaso y el remodelamiento arterial negativo. Posteriormente, los stents medicados (drug-eluting stents, DES) consiguieron inhibir significativamente otros procesos que llevan a la re-estenosis (1). Estos stents, liberadores continuos (semanas a meses) de un agente antiproliferativo, presentaron, sin embargo, mayores tasas de trombosis en el stent, así como dependencia de terapias antiplaquetarias prolongadas, y continuaron sin resolver la re-estenosis en entornos o lesiones complejas (vasos pequeños, bifurcaciones, diabéticos) (1, 2).

Desde entonces se han obtenido importantes avances en eficacia y seguridad, con las nuevas generaciones de DES compuestos, por ejemplo, de polímero bioabsorbible o libres de polímero (2), pero al mismo tiempo se han seguido buscando otros métodos alternativos para solucionar las limitaciones de estos dispositivos.

En este contexto, en 2002 emergen los balones liberadores de medicamento o medicados (drug-eluting balloons, DEB) como una opción muy prometedora. Ya los primeros balones, con tecnología Paccocath® (BMT GmbH Alemania), demuestran seguridad y eficacia en modelos animales y en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con re-estenosis intra-stent (3, 4). En 2007 los primeros DEB (DIOR®, Eurocor GmbH Alemania) obtuvieron la aprobación para su comercialización en Europa.

En Latinoamérica la historia se desarrolla prácticamente paralela y liderada por Colombia. Ya en 2006, un grupo de investigación de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología en Bogotá, presenta, en el XXI Congreso Colombiano de Cardiología, los resultados de un estudio en modelo porcino para evaluar la respuesta neointimal luego de trauma vascular con DEB tecnología Paccocath® (BMT). En 2008, los primeros balones medicados (DIOR®, Eurocor) obtuvieron la aprobación para su utilización en Colombia, siendo entonces los únicos balones medicados disponibles en Latinoamérica. Los primeros pacientes se trataron en 2009 en la Fundación antes mencionada.

Los DEB se han consolidado en el tratamiento de la enfermedad coronaria porque permiten una liberación instantánea y más homogénea del agente antiproliferativo sobre la pared del vaso. Así se evita la presencia de polímero y liberación sostenida del fármaco que termina reduciendo la re-endotelización y aumentando el riesgo de trombosis tardía. En consonancia con los DEB, la terapia antiplaquetaria puede ser más corta. Además, no dejan implante residual de dispositivos endovasculares, por lo que no limitan las intervenciones posteriores como ocurre con los stents implantados en segmentos arteriales coronarios y que potencialmente serán lugares de implante de un injerto de vena o arteria.

En los principios básicos existe gran similitud entre los distintos fabricantes de DEB pues todos los balones medicados tienen como agente antiproliferativo el paclitaxel ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$). No obstante, hay diferencias en el "transportador" (tabla 1) que, junto con el paclitaxel, conforma la matriz hidrofílica y mejora la transferencia de este medicamento a la pared del vaso.

(1) Departamento Clínico. Eurocor GmbH. In den Dauen 6a. D-53117 Bonn. Alemania.

Correspondencia: Dr. Rembert Pogge von Strandmann. Correo electrónico: pogge@eurocor.de

Recibido: 29/01/2013. Aceptado: 05/02/2013.

Tabla 1.
DEB DESARROLLADOS POR LOS FABRICANTES PARA EL ENTORNO CORONARIO.

DEB	Empresa	Recubrimiento	Características transportador
Sequent please	B. Braun	Paclitaxel + Iopromida, acetona (Paccocath)	Medio de contraste radiológico
DIOR	Eurocor	Paclitaxel + Shellac alimentos y fármacos	Resina natural utilizada en
In. Pact. Falcon	Invatec Medtronic	Paclitaxel + Urea	Producto terminal del metabolismo
Pantera lux	Biotronik	Paclitaxel + Butyryl-tri-hexyl citrato (BTHC)	Plastificante biodegradable
Protegé	Blue Medical	Paclitaxel + desconocido	-
Moxy	Bard Lutonix	Paclitaxel (2 µg/mm ²) + desconocido	-

Los estudios con DEB han mostrado resultados excelentes y consecuentes en el tratamiento de la re-estenosis intra-stent (tabla 2). De hecho, para esta indicación la Sociedad Europea de Cardiología, en su guía para las intervenciones coronarias percutáneas, les ha adjudicado recientemente la clase IIa (el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia). Alentados por las conclusiones, las compañías investigan ahora el valor de los DEB en otro tipo de lesiones y entornos complejos (tabla 2). Los primeros resultados identificaron beneficios en su uso en lesiones de-novo, bifurcaciones o lesiones en pequeños vasos, entre otros.

La disponibilidad de DEB es además una opción nueva para el tratamiento de la enfermedad de las arterias periféricas cuando en la actualidad, la terapia quirúrgica, la angioplastia con balón y los stents autoexpandibles son los tratamientos de elección. Aunque el resultado inmediato generalmente es satisfactorio, el esfuerzo por restaurar el flujo normal falla a menudo a largo plazo por re-estenosis y, en este sentido los DEB han demostrado ser una alternativa muy prometedora para reducir este problema.

Tabla 2.
ESTUDIOS CON DEB E INCLUSIÓN DE PACIENTES LATINOAMERICANOS.

Estudio	DEB	Indicación	Estatus	n	Pacientes en Latinoamérica
Paccocath ISR I, I (5)	Paccocath	Re-estenosis intra-stent	Finalizado	108	-
PEPCAD ISR II (6)	Sequent Please	Re-estenosis intra-stent	Finalizado	131	-
Valentine trial I (7)	DIOR	Re-estenosis intra-stent	Finalizado	276	33
Spanish registry (8)	DIOR	Re-estenosis intra-stent	Finalizado	126	-
Valentine trial II	DIOR	De-novo	Finalizado	103	22
Spanish registry	DIOR	De-novo vaso pequeño	Finalizado	103	-
PEPCAD I	Sequent Please	De-novo vaso pequeño	Finalizado	120	-
BELLO (9)	In Pact Falcon	De-novo vaso pequeño	Finalizado	182	-
Dear registry (10)	DIOR	De-novo en diabéticos	Finalizado	91	91
PEPCAD IV	Sequent please	De-novo en diabéticos	En marcha	128	-
DEB AMI (11)	DIOR	Infarto del miocardio	Finalizado	150	-
Debiut registry (12)	DIOR	Rama lateral en bifurcaciones	Finalizado	20	-
Debiut trial (13)	DIOR	Rama lateral en bifurcaciones	Finalizado	117	-
Debifu registry	DIOR	Bifurcaciones	En marcha	100	-
PEPCAD V (14)	Sequent please	Bifurcaciones	Finalizado	28	-
001 DIOR	DIOR	Bifurcaciones tipo 001	En marcha	60	3

Desde 2010, los primeros DEB específicos para las arterias femoral y poplítea (Freeway™, Eurocor) se encuentran disponibles para su uso en Latinoamérica. El Dr. Juan Pablo Martínez trató a los primeros pacientes en Cali y obtuvo excelentes resultados.

Es claro que desde la aparición de los DEB en escena, Colombia ha desempeñado un papel importante y se espera que también lo tenga en el futuro con la adopción de novedosas estrategias, porque, aunque inicialmente creados para el entorno coronario, los DEB parecen tener aplicación para las re-estenosis en las arterias periféricas. No sólo pues pueden ofrecer potenciales beneficios en las estenosis anastomóticas después de bypass quirúrgico, estenosis benignas del sistema venoso (15), intervenciones pediátricas por cardiopatías congénitas o incluso tener aplicación en otros territorios como el renal o el cerebrovascular.

Declaración de conflicto de intereses: los autores son empleados de la empresa Eurocor GmbH, productora del balón liberador de Paclitaxel Dior®.

Beatriz Fernández-Tresguerres, PhD.⁽¹⁾

Rembert Pogge von Strandmann, PhD.⁽¹⁾

Bibliografía

1. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: Current status. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: S1-42. (Resumen)
2. Shand JA, Kodoth V, Menown I BA. Novel stent and drug elution technologies. *Interv Cardiol.* 2011; 3 (4): 473-481. (Resumen)
3. 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): 2113-2124.
4. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation.* 2004; 110 (7): 810-814.
5. 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): 773-781.
6. 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. *Circulation.* 2009; 119 (23): 2986-2994.
7. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, Stahnke S, Torguson R, von Strandmann RP, et al. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *Euro Intervention.* 2011; 7 (6): 705-10.
8. Vaquerizo B, Serra A, Miranda-Guardiola F, Martínez V, Antoni Gómez-Hospital J, Iñiguez A et al. One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry. *Interv Cardiol.* 2011; 24 (6): 518-28.
9. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: The BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 18; 60 (24): 2473-80.
10. Mieres J, Fernández-Pereira C, Risau G, Solórzano L, Pauletto R, Rodríguez-Granillo AM, et al. One-year outcome of patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with three different revascularization strategies: Results from the DiabEtic Argentina Registry (DEAR). *Cardiovasc Revasc Med.* 2012; 13 (5): 265-71.
11. 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.
12. 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.
13. Belkacemi A, Agostoni P, Voskuil M, Stella PR. Coronary bifurcation lesions treated with the drug-eluting balloon: a preliminary insight from the DEBIUT study. *Euro Intervention.* 2011; 7 (Suppl K): K66-9.
14. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *Euro Intervention.* 2011; 7 (Suppl K): K61-5.
15. Krokidis M, Spiliopoulos S, Katsanos K, Sabharwal T. Peripheral applications of drug-coated balloons: past, present and future. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012. (Epub ahead of print).