



MESA PRO/CONTRA: ¿MEJORA LA TECNOLOGÍA CON DROGAS LOS RESULTADOS ACTUALES?

¿Mejora la tecnología con drogas los resultados actuales? Pros y contras

J.M. Martín Pedrosa, A. Revilla Calavia, J.A. Brizuela Sanz, E.M. San Norberto García y C. Vaquero Puerta

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

El tratamiento endovascular de la enfermedad arterial periférica del sector femoropoplíteo ha estado limitado a la angioplastia simple, la aterectomía y el *stent*. No obstante, estos tratamientos están limitados por importantes tasas de reestenosis y reintervenciones en las lesiones tratadas. Con el objetivo de combatir la reestenosis, recientemente se vienen desarrollando balones y *stents* que liberan fármacos antiproliferativos en las lesiones a tratar. Varios ensayos clínicos aleatorizados tratan de comparar el tratamiento endovascular farmacoactivo con las técnicas endovasculares convencionales. Con esta revisión de las actuales publicaciones, en relación con los balones y *stents* liberadores de fármacos, queremos ver el papel que tienen en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica del sector femoropoplíteo.

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) afecta aproximadamente a un tercio de la población mayor de 60 años y es un problema de crecimiento de los países desarrollados, que tienen cada día una población más envejecida¹. La sintomatología, en forma de claudicación intermitente e isquemia crítica, está presente en el 20% de los pacientes con EAP y, a menudo, su tratamiento con fármacos y ejercicio regular no alivia los síntomas y, en ellos, es necesaria la revascularización². En Estados Unidos hay entre 8 y 10 millones de personas que padecen EAP y más de un 10% presenta una isquemia crítica, definida como dolor en reposo y lesiones tróficas. La arteria femoral superficial (AFS) es donde, de forma más común, se localiza y desarrolla la EAP, debido a que sufre unas significativas fuerzas de flexión y torsión que probablemente lesionan sus *vasa vasorum* y esto contribuye

a provocar una respuesta inflamatoria local^{3,4}. La AFS es de particular importancia, ya que aproximadamente un 50% de los pacientes con claudicación intermitente o isquemia crítica que precisan revascularización tienen una oclusión crónica en esta localización⁵.

Los procedimientos de revascularización son cada vez menos invasivos y predominan las técnicas percutáneas de revascularización sobre el *bypass*, dado que son sencillas técnicamente y con bajo riesgo de complicaciones⁶. El tratamiento endovascular tradicional de la enfermedad de la AFS está limitado por las altas tasas de reestenosis, y el desarrollo de nuevos balones de angioplastia, *stents* y aterótomas no ha sido capaz de mitigar completamente el elevado riesgo de reestenosis, especialmente en las lesiones más complejas (lesiones ≥ 60 mm de longitud, severamente calcificadas y/u oclusiones totales crónicas)⁷. La liberación de fármacos antiproliferativos en la lesión a tratar utilizando *stent* liberador de fármacos (DES, del inglés *drug eluting stent*) y balón liberador de fármacos (DEB, del inglés *drug eluting balloon*) es la tecnología más reciente y con mayor desarrollo en la actualidad por parte de la industria, que tiene como objetivo reducir la reestenosis⁸.

Desarrollo

Balones liberadores de fármacos

Existen varias ventajas potenciales de los DEB sobre los DES. Con el balón se evita implantar material intravascular; además, conceptualmente, la liberación del fármaco en la pared del vaso es más homogénea, tiene la capacidad de llegar a lesiones más tortuosas y de tratar reestenosis *intraprost*. El fármaco que recubre el balón se une gracias a un exci-

piente, como la urea, la iopromida, el polisorbate/sorbitol, que controla la tasa de liberación del fármaco en la pared del vaso.

Existen tan solo 6 ensayos clínicos publicados sobre DEB, de los cuales 5 de ellos no superan los 100 pacientes.

Quisiéramos comentar los 2 estudios publicados más relevantes y actuales, que son el LEVANT I y el IN.PACT SFA.

- LEVANT I (Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis). Se trata de un ensayo clínico que utiliza un DEB impregnado de baja dosis de paclitaxel, 2 µg/mm², en 101 pacientes⁹. Cuarenta y nueve fueron tratados con DEB y 52 con angioplastia transluminal percutánea simple (PTA, del inglés *percutaneous transluminal angioplasty*), la longitud de las lesiones fue de 80 mm en ambos grupos y la tasa de oclusiones totales en ambos grupos fue similar, del 41 y el 42%. El objetivo primario fue el *late lumen loss* (pérdida tardía de luz del vaso), que fue significativamente menor en el grupo tratado con DEB. En cambio, el TLR (*target lesion revascularization*) a los 24 meses fue similar en ambos grupos.
- IN.PACT SFA. Es un ensayo clínico aleatorizado, con un grupo de 220 pacientes tratados con DEB (Medtronic) y otro grupo de 111 pacientes tratado con PTA simple¹⁰. Los resultados a 24 meses de seguimiento muestran una permeabilidad primaria significativamente favorable para el DEB, al igual que el TLR es significativamente menor para el grupo tratado con DEB. A pesar de los buenos resultados, los autores observan que los pacientes de ambos grupos tienen a los 2 años de seguimiento unos niveles similares de calidad de vida y la mejoría en la distancia que caminan es similar en ambos grupos.

Stent liberador de fármacos

Tan solo hay 2 ensayos clínicos aleatorizados con DES. El SIROCCO comparó el stent recubierto con sirolimus (47 pacientes) con el stent autoexpandible SMART (Cordis) (46 pacientes)¹¹. Las lesiones eran de longitud media de 81-85 mm y un 69% tenía oclusión total en el grupo DES y un 57% en el grupo control. En el seguimiento a 24 meses no existieron diferencias ni en el TLR ni en la reestenosis binaria. Incluso hubo una tasa más elevada de reestenosis en el grupo tratado con DES, entre el 9.º y el 18.º mes comparado con el grupo control, que atribuyeron a una respuesta inflamatoria a la matriz del polímero del DES.

El ensayo clínico más reciente es el Zilver-PTX, en el que se aleatorizaron 238 pacientes tratados con PTA primaria y 236 tratados con Zilver-PTX DES¹². La longitud de las lesiones tratadas fue de 63-66 mm y la tasa de oclusiones fue similar en ambos grupos (32-27%). La permeabilidad primaria a los 2 años fue del 74,8% para DES y del 26,5% para el grupo tratado con PTA primaria. Sin embargo, este ensayo clínico está limitado por la inclusión de lesiones relativamente cortas, < 67 mm, baja representación de oclusiones totales (27%) y la inclusión de fracasos agudos de la PTA como parte del objetivo primario.

Viendo los datos de los ensayos clínicos parece que los DEB mejoran las tasas de permeabilidad y el TLR en el sector femoropoplíteo. A pesar de todo, hay que tener en cuenta que cuando se comparan los DEB, no todos son iguales, cada balón utiliza una tecnología diferente, un fármaco distinto y

los excipientes que se unen al fármaco difieren según el DEB. El excipiente óptimo es el que no solo libera la mayor parte del fármaco durante el inflado del balón, sino que también debe minimizar la pérdida de fármaco en el torrente sanguíneo y asegurar su liberación en la pared del vaso. Los ensayos clínicos muestran cómo tan solo el 86 ± 12% del paclitaxel se libera del balón durante el inflado, mientras que estudios con animales muestran cómo solamente un 10-20% del fármaco es liberado a la pared del vaso¹³. Por lo tanto, sería preciso estandarizar cuál es el excipiente más eficaz para poder generalizar los resultados de los ensayos clínicos con DEB.

Otra particularidad que tienen los ensayos clínicos desarrollados hasta la fecha es que en todos ellos se compara el DEB o DES con la angioplastia simple. Por tanto, se compara con una técnica, la PTA, que ya sabíamos que tiene unos pobres resultados, con bajas tasas de permeabilidad y elevados porcentajes de reestenosis, y es una técnica obsoleta para el tratamiento de lesiones complejas en el sector femoropoplíteo. Ningún ensayo clínico compara los DEB con el *stent* convencional, ni tan siquiera con el DES, y hay que tener en cuenta que la bibliografía muestra tasas de permeabilidad primaria al año de colocar un *stent* autoexpandible que van desde un 63 hasta un 83%, y permeabilidades a largo plazo del 75%^{7,8} y superiores con el desarrollo de nuevas tecnologías en los *stents* vasculomiméticos, como el *stent* Supera (Abbott).

Tan solo hay un estudio en desarrollo, el RAPID, que va a comparar DEB + *stent* frente a PTA + *stent*, lo cual no parece que pueda ser una gran aportación. Y está en marcha el ensayo aleatorizado REAL-PTX RCT, que es el único que compara DES con DEB en lesiones femoropoplíteas, que esperamos arroje más luz sobre el papel que tiene en la EAP cada dispositivo.

Es importante tener en cuenta que las lesiones del sector femoropoplíteo son frecuentemente lesiones severamente calcificadas y/o con una importante extensión u oclusión total. Estas lesiones largas y muy calcificadas necesitan un soporte intravascular para evitar la reestenosis, tratar disecciones limitantes del flujo postangioplastia y prevenir el *recoil* arterial agudo, ya que la angioplastia no es suficiente para mantener la permeabilidad del vaso. De hecho, en los ensayos clínicos publicados suele ser un criterio de exclusión cuando son lesiones complejas, definiendo como tal lesiones ≥ 60 mm y/u oclusiones totales crónicas. Además, el tratamiento de las lesiones largas con DEB incrementa el coste, ya que cada balón es de un solo uso.

Las críticas más importantes que hacemos a los ensayos clínicos realizados con DEB son: en primer lugar, la selección de los pacientes de estos ensayos está muy alejada del mundo real, al menos en nuestro medio, ya que en el estudio IN.PACT SFA, el que más pacientes tiene y el que está más rigurosamente realizado, de los 331 pacientes incluidos tan solo 18 (5,4%) estaban en isquemia crítica y solo incluyeron 1 (0,3%) con lesiones tróficas. De hecho, la media del índice tobillo/brazo (ITB) estaba por encima de 0,7; en segundo lugar, las longitudes medias de las lesiones a tratar son de 40-80 mm y con menos del 19-30% de oclusiones totales, lo cual limita la generalización de este tratamiento en lesiones más complejas, lo cual quiere decir que este grupo de pacientes, en su inmensa mayoría claudicantes, con edades medias de 68 años, con ITB de 0,7 y con lesiones no comple-

jas, serían tratados, en la mayor parte de los hospitales de nuestro país, con tratamiento médico, si es que llegan a nuestras consultas, ya que la presión asistencial hace que todo nuestro esfuerzo se haga en la gran parte de los pacientes que tenemos con EAP que se encuentran en isquemia crítica. En los pacientes con isquemia crítica, lo que encontramos son lesiones largas, severamente calcificadas y/o con oclusiones totales crónicas, que nos obligan inevitablemente a la colocación de un *stent*.

Conclusión

El tratamiento con *stent* es hoy en día la práctica más común, especialmente ante lesiones complejas, que son las más frecuentes en nuestro medio, a pesar de los beneficios potenciales de los DEB. Los ensayos clínicos que comparan los *stents* convencionales con la PTA muestran cómo el *stent* es significativamente superior en lesiones largas y oclusiones totales.

Globalmente, los datos publicados hasta la fecha muestran una mejoría de resultados a medio y largo plazo usando la tecnología liberadora de fármacos comparada con la técnica tradicional de angioplastia simple. Por tanto, podemos concluir que los DEB serían una primera opción en el tratamiento de lesiones cortas, no calcificadas, sin oclusiones totales y en reestenosis *intrastent* y de *bypass* previo. Y el *stent* sería la primera opción en pacientes con isquemia crítica que presentan lesiones complejas del sector femoropoplíteo. Y para comparar definitivamente DES y DEB será necesario esperar a los resultados de un ensayo clínico aclarado a gran escala.

Bibliografía

1. Selvin E, Erlinger TP. Prevalance of and risk factor for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738-43.
2. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286: 1317-24.
3. Wood NB, Zhao SZ, Zambanini A, Jackson M, Gedroyc W, Thom SA, et al. Curvature and tortuosity of the superficial femoral artery: a possible risk factor for peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101:1412-8.
4. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991;20:384-92.
5. Nadal LL, Cynamon J, Lipsitz EC, Bolia A. Subintimal angioplasty for chronic arterial occlusions. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2004; 7:16-22.
6. Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:229-34.
7. Banerjee S, Pershitz G, Sarode K, Mohammad A, Abu-Fadel MS, Baig MS, et al. Stent and non-stent based outcomes of infrainguinal peripheral artery interventions from the multicenter XLPAD registry. *J Inv Cardiol*. 2015;27:14-8.
8. Sarode K, Spelber DA, Bhatt DL, Mohammad A, Prasad A, Brilakis ES, et al. Drug delivering technology for endovascular management of infrainguinal peripheral artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:827-39.
9. Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krakenberg H, Ricke J, Bosiers M, et al. The LEVANT I (Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose-drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:10-9.
10. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, et al; N.PACT SFA Trial Investigators. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66: 2329-38.
11. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther*. 2006; 13:701-10.
12. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al; Zilver PTX Investigators. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2417-27.
13. Scheller B, Speck U, Romeike B, Schmitt A, Sovak M, Böhm M, et al. Contrast media as carriers for local drug delivery: successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur Heart J*. 2003;24:1462-7.
14. Rocha-Singh KJ, Bosiers M, Schultz G, Jaff MR, Mehta M, Matsumura JS; Durability II Investigators. A single stent strategy in patients with lifestyle limiting claudication: 3-year results from the Durability II trial. *Cardiovasc Interv*. 2015;86:164-70.