

Artículo original

# Evaluación morfológica y funcional seriada del balón recubierto de paclitaxel para lesiones *de novo*



Soe Hee Ann<sup>a,◇</sup>, Ae-Young Her<sup>b,◇</sup>, Gillian Balbir Singh<sup>a</sup>, Takayuki Okamura<sup>c</sup>,  
Bon-Kwon Koo<sup>d</sup> y Eun-Seok Shin<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Corea

<sup>b</sup> Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Corea

<sup>c</sup> Division of Cardiology, Department of Medicine and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japón

<sup>d</sup> Department of Internal Medicine and Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Seúl, Corea

Historia del artículo:

Recibido el 15 de septiembre de 2015

Aceptado el 2 de marzo de 2016

On-line el 16 de junio de 2016

Palabras clave:

Balón recubierto de paclitaxel

Lesión coronaria *de novo*

Tomografía de coherencia óptica

Reserva fraccional de flujo

Respuesta vascular

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Hay pocos datos sobre la evaluación morfológica y funcional seriada del tratamiento con balón recubierto de paclitaxel mediante coronariografía, tomografía de coherencia óptica y reserva fraccional de flujo.

**Métodos:** En este estudio observacional, prospectivo y realizado en un solo centro, se trató a pacientes con lesiones *de novo* mediante balón recubierto de paclitaxel. Se realizaron mediciones en serie mediante coronariografía, tomografía de coherencia óptica y reserva fraccional de flujo antes y después de una angioplastia clásica con balón simple, así como a los 9 meses de seguimiento.

**Resultados:** En este estudio participaron 20 pacientes (21 lesiones). El diámetro vascular de referencia era  $2,68 \pm 0,34$  mm y la pérdida luminal tardía,  $0,01 \pm 0,21$  mm. Las medianas de los cambios en el área luminal mínima entre la situación previa a la angioplastia clásica con balón simple y la situación posterior, y entre esta y el seguimiento aumentaron el 75,2% (intervalo intercuartílico, [37,2-164,7%] y el 50,0% [1,1-64,5%]) respectivamente. Se observaron disecciones de la íntima en todas las imágenes de tomografía de coherencia óptica tomadas tras la intervención; el 66,6% de ellas estaban selladas en las imágenes obtenidas en el seguimiento (mediana, 278 días). La reserva fraccional de flujo distal a la lesión de interés fue de  $0,71 \pm 0,14$  antes de la dilatación,  $0,87 \pm 0,04$  tras la dilatación y  $0,83 \pm 0,08$  en el seguimiento.

**Conclusiones:** El balón recubierto de paclitaxel restablece el flujo coronario modificando las placas ateromatosas, lo que causa un aumento del área luminal mínima. A los 9 meses de seguimiento, el flujo coronario era continuo y persistía la permeabilidad luminal, resultado de suprimir la progresión de la estenosis luminal producida por los efectos localizados del fármaco en las lesiones coronarias *de novo*.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Serial Morphological and Functional Assessment of the Paclitaxel-coated Balloon for *de Novo* Lesions

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** There is limited data on the serial morphological and functional assessment of paclitaxel-coated balloon treatment using coronary angiography, optical coherence tomography, and fractional flow reserve.

**Methods:** In this prospective, single-center observational study, patients with *de novo* lesions were treated with the paclitaxel-coated balloon. Serial angiographic, optical coherence tomography and fractional flow reserve measurements were performed before and after plain old balloon angioplasty, as well as at 9-months' follow-up.

**Results:** Twenty patients (21 lesions) were enrolled in this study. The reference vessel diameter was  $2.68 \pm 0.34$  mm and late luminal loss was  $0.01 \pm 0.21$  mm. The median changes in the minimal lumen area between pre- and postplain old balloon angioplasty, and postplain old balloon angioplasty and follow-up were an increase of 75.2% [interquartile range of 37.2 to 164.7] and 50.0% [interquartile range of 1.1% to 64.5%], respectively. Intimal dissections were seen in all postprocedural optical coherence tomography images, and 66.6% of them were sealed on follow-up optical coherence tomography (median 278 days). The fractional flow reserve distal to the target lesion was  $0.71 \pm 0.14$  predilatation,  $0.87 \pm 0.04$  postdilatation, and  $0.83 \pm 0.08$  at follow-up.

Keywords:

Paclitaxel-coated balloon

*De novo* coronary lesion

Optical coherence tomography

Fractional flow reserve

Vascular response

\* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan, 682-714 Corea.

Correo electrónico: [sesim1989@gmail.com](mailto:sesim1989@gmail.com) (E.-S. Shin).

◇ Estos autores han contribuido por igual a este artículo.

**Conclusions:** The paclitaxel-coated balloon restores coronary blood flow by means of plaque modification, causing an increment in minimal lumen area. At 9-months' follow-up, coronary flow was sustained and the luminal patency was the result of suppressed luminal narrowing progression from local drug effects on the de novo coronary lesions.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

BRP: balón recubierto de paclitaxel  
 OCT: tomografía de coherencia óptica  
 POBA: angioplastia clásica con balón simple  
 RFF: reserva fraccional de flujo  
 SFA: *stent* farmacológico

## INTRODUCCIÓN

La colocación de *stents* ha mejorado de forma relevante la revascularización coronaria por vía percutánea durante las últimas 3 décadas. Aunque el uso de *stents* farmacológicos (SFA) ha conllevado una disminución de las tasas de reestenosis del *stent*, la terapia con SFA se ve limitada por una cicatrización retardada, una mala aposición de aparición tardía y neoaterosclerosis, lo que lleva al aumento del riesgo de trombosis tardía del *stent* y reestenosis tardía<sup>1-3</sup>. Además, un vaso con andamiaje previene el agrandamiento tardío de la luz y la ventajosa remodelación vascular<sup>4</sup>. La liberación localizada de fármacos no basada en *stents* mediante balón recubierto de paclitaxel (BRP) ha resultado ser una nueva alternativa de tratamiento clínico que mantiene las propiedades antiproliferativas de los SFA<sup>5</sup>. Los resultados de un estudio reciente sobre el tratamiento de lesiones *de novo* en vasos de pequeño calibre utilizando solo BRP en pacientes no seleccionados mostraron tasas reducidas de revascularización de la lesión de interés y complicaciones cardiovasculares graves. El BRP se propuso como tratamiento alternativo a los SFA en vasos pequeños, con diámetros de referencia pequeños ( $\geq 2,0$  y  $\leq 2,75$  mm)<sup>6</sup>. Aunque se ha señalado la efectividad angiográfica y clínica del BRP en lesiones *de novo*, no se ha descrito por completo su mecanismo de acción exacto. Hay pocos datos sobre los cambios intravasculares funcionales y morfológicos inducidos por el BRP con el paso del tiempo en las lesiones *de novo*. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es comprender mejor la respuesta al tratamiento de las lesiones *de novo* con BRP, poniendo especial énfasis en los mecanismos a corto y medio plazo. Para ello, se tomaron mediciones angiográficas seriadas de la reserva fraccional de flujo (RFF) y de tomografía de coherencia óptica (OCT) antes de la intervención, inmediatamente después y a los 9 meses de seguimiento de lesiones *de novo* tratadas con BRP.

## MÉTODOS

Este estudio tiene como objetivo evaluar los cambios morfológicos y funcionales inducidos por los BRP en lesiones coronarias *de novo* y se llevó a cabo como subestudio con OCT de un registro unicéntrico prospectivo<sup>7</sup>. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Ulsan y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

## Selección de pacientes

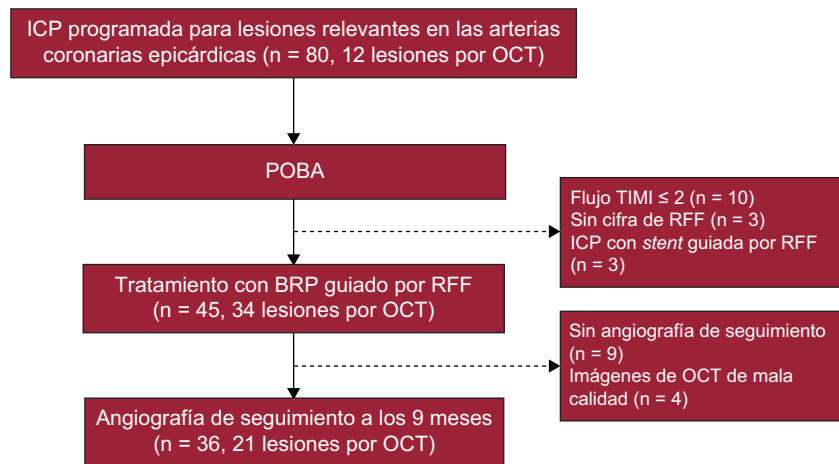
Se consideró aptos para el estudio a los pacientes con angina de pecho estable o inestable para los que estaba prevista una intervención coronaria percutánea programada. Debían presentar isquemia documentada. Las lesiones con un diámetro vascular de referencia de entre 2,5 y 3,5 mm y una longitud  $\leq 24$  mm se consideraron elegibles para la inclusión en este estudio. Los criterios de exclusión fueron: insuficiencia cardíaca (con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $< 30\%$ ), infarto agudo de miocardio con diagnóstico de elevación de la troponina T, lesión del tronco común, lesión ostial (imposible de evaluar con OCT), lesiones muy calcificadas o trombóticas, esperanza de vida  $< 1$  año e insuficiencia renal conocida (creatinina  $> 2$  mg/dl).

## Procedimiento de la intervención y adquisición y análisis de datos de tomografía de coherencia óptica y reserva fraccional de flujo

Todos los pacientes recibieron dosis de carga de 200 mg de ácido acetilsalicílico y 300-600 mg de clopidogrel antes de la intervención; también se inyectó por vía intravenosa heparina no fraccionada 100 U/kg para mantener el tiempo de coagulación activado  $\geq 250$  s durante el procedimiento. Para preparar la lesión, se realizó una predilatación con un balón de tamaño optimizado mediante angiografía (relación balón/vaso, 1,0), de menor longitud que la prevista para el BRP, usando la presión teórica de inflado. El cardiólogo intervencionista encargado de la intervención decidió aplicar el BRP con base en la RFF medida tras la angioplastia clásica con balón simple (POBA)<sup>7</sup>. Con guía angiográfica, se colocó lo más rápido posible el BRP (SeQuent Please, B. Braun; Melsungen, Alemania), de un tamaño cuya relación balón/vaso era 1,0, y se infló durante 60 s a la presión teórica. Durante el procedimiento se utilizaron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, a criterio del hemodinamista.

Un investigador independiente, a quien se ocultaron los datos clínicos obtenidos antes de la POBA, tras la aplicación del BRP y tras 9 meses de seguimiento, analizó las angiografías coronarias mediante el *Cardiovascular Angiography Analysis System* (CAAS 5.10, Pie Medical Imaging B.V.; Maastricht, Países Bajos).

Se obtuvieron imágenes por OCT antes del procedimiento, tras la POBA (justo antes de la aplicación del BRP) y a los 9 meses de seguimiento a criterio del hemodinamista. Se utilizó una OCT de dominio de Fourier (C7XR, LightLab Imaging, Inc.; Westford, Massachusetts, Estados Unidos) con la técnica no oclusiva. Se avanzó el catéter distalmente respecto a la lesión sobre una guía convencional de 0,014", y las imágenes se adquirieron con un *pullback* motorizado a 20 mm/s durante la inyección continua de 20 ml de medio de contraste. Un investigador totalmente independiente (J.N. No) realizó un análisis *offline* de las imágenes de OCT mediante un *software* registrado (LLI). Tras la calibración (*z-offset*), se analizó 1 de cada 5 secciones y se descartaron las imágenes con una rama lateral interpuesta.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la aplicación de un BRP. Los cirujanos decidieron si implantar BRP o stent en función de la RFF tras una POBA. En este subestudio con OCT, se incluyeron 21 lesiones tratadas con BRP de un total de 45. BRP: balón recubierto de paclitaxel; ICP: intervención coronaria percutánea; OCT: tomografía de coherencia óptica; POBA: angioplastia clásica con balón simple; RFF: reserva fraccional de flujo; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

La RFF se midió antes y después de la POBA (antes de la aplicación del BRP) y a los 9 meses de seguimiento, pero no se determinó en el caso de las lesiones subocluidas (99% de estenosis) sin una indicación clínica. Después de la inyección intracoronaria de 200  $\mu$ g de nitroglicerina, se midió la RFF usando una guía coronaria de presión de 0,014" (PressureWire Certus, St. Jude Medical Systems; Uppsala, Suecia), ubicada distal a la lesión en condiciones de hiperemia inducida mediante la infusión de adenosina intravenosa (140-180  $\mu$ g/kg/min).

### Seguimiento y resultados clínicos

Se programó un seguimiento clínico y angiográfico a los 9 meses para todos los pacientes. Se analizaron los datos angiográficos, las imágenes de OCT y las medidas de la RFF seriadas. Los resultados clínicos se definieron según los criterios del *Academic Research Consortium*<sup>8</sup>. La reestenosis, como variable binaria, se definió como una estenosis angiográfica  $\geq 50\%$  del diámetro en el seguimiento. La pérdida luminal tardía se definió como la diferencia de diámetro luminal mínimo entre las imágenes tomadas tras el procedimiento y las obtenidas en el seguimiento en el mismo segmento (intrasegmentaria). Un comité de eventos clínicos validó todos los resultados.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS 18.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Se compararon entre 2 grupos usando la prueba de la t de Student para datos emparejados o la prueba del orden con signo de Wilcoxon, según correspondiera. Las variables cualitativas se presentan como números absolutos y porcentajes y se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fischer, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral  $< 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características de los pacientes y los procedimientos

Entre junio de 2012 y junio de 2013, se incluyó en este estudio a 20 pacientes (21 lesiones) con imágenes de OCT tras la POBA y a los

9 meses de seguimiento (figura 1). En la tabla 1 se muestran las características clínicas basales y del procedimiento.

### Angiografía y eventos adversos a los 9 meses

Los datos del análisis angiográfico de comparación cualitativa, las cifras de RFF y los resultados clínicos se presentan en la tabla 2. Se llevó a cabo seguimiento angiográfico en todos los pacientes. El diámetro vascular de referencia era  $2,68 \pm 0,34$  mm. La pérdida

**Tabla 1**

Características basales (n = 20)

|   |                 |
|---|-----------------|
| <b>Edad (años)</b>                                    | 58,6 $\pm$ 6,6  |
| <b>Varones</b>  | 13 (65,0)       |
| <b>Factores de riesgo cardiovascular</b>              |                 |
| <i>Diabetes mellitus</i>                              | 4 (20,0)        |
| <i>Hipertensión</i>                                   | 11 (55,0)       |
| <i>Fumador actual</i>                                 | 7 (35,0)        |
| <i>Hipercolesterolemia</i>                            | 9 (45,0)        |
| <i>Antecedentes familiares de coronariopatía</i>      | 4 (20,0)        |
| <b>Manifestación clínica</b>                          |                 |
| <i>Angina estable</i>                                 | 11 (55,0)       |
| <i>Angina inestable</i>                               | 9 (45,0)        |
| <b>Datos angiográficos (n = 21)</b>                   |                 |
| <i>Vaso sanguíneo</i>                                 |                 |
| DA  | 15 (71,4)       |
| CX  | 2 (9,5)         |
| CD  | 4 (19,0)        |
| Tipo de lesión (B2 y C)                               | 14 (66,6)       |
| <b>Angioplastia clásica con balón simple (n = 21)</b> |                 |
| <i>Diámetro del balón (mm)</i>                        | 3,06 $\pm$ 0,29 |
| <i>Presión del balón inflado (atm)</i>                | 11,2 $\pm$ 2,2  |
| <i>Tamaño del balón inflado (mm)</i>                  | 3,09 $\pm$ 0,23 |
| <b>BRP (n = 21)</b>                                   |                 |
| <i>Diámetro del BRP (mm)</i>                          | 3,11 $\pm$ 0,28 |
| <i>Longitud del BRP (mm)</i>                          | 22,7 $\pm$ 4,4  |
| <i>Presión del BRP inflado (atm)</i>                  | 9,5 $\pm$ 2,0   |
| <i>Tamaño del BRP inflado (mm)</i>                    | 3,22 $\pm$ 0,29 |

BRP: balón recubierto de paclitaxel; CD: coronaria derecha; CX: circunfleja; DA: descendente anterior.

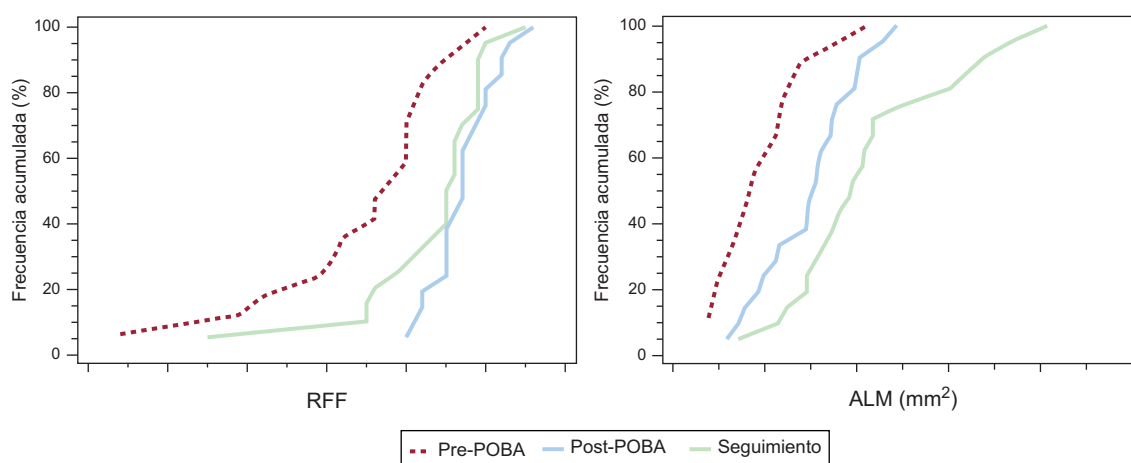
Los valores se presentan como n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 2**

Coronariografía cuantitativa y mediciones funcionales seriadas

|                              | Pre-POBA<br>(n=21) | Post-POBA<br>(n=21) | A los 9 meses<br>(n=21) | p                              |                               |                              |
|------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|                              |                    |                     |                         | Pre-POBA frente<br>a post-POBA | Post-POBA frente<br>a 9 meses | Pre-POBA frente<br>a 9 meses |
| <b>ACC</b>                   |                    |                     |                         |                                |                               |                              |
| Diámetro de referencia (mm)  | 2,68 ± 0,34        | 2,83 ± 0,34         | 2,75 ± 0,33             | 0,005                          | 0,003                         | 0,131                        |
| Diámetro luminal mínimo (mm) | 1,19 ± 0,43        | 2,16 ± 0,27         | 2,14 ± 0,35             | <0,001                         | 0,761                         | <0,001                       |
| Estenosis por diámetro (%)   | 55,9 ± 13,4        | 23,3 ± 8,7          | 22,0 ± 10,2             | <0,001                         | 0,442                         | <0,001                       |
| Longitud de la lesión (mm)   | 21,6 ± 5,4         | 22,4 ± 5,2          | 21,5 ± 4,8              | 0,105                          | 0,025                         | 0,833                        |
| Ganancia aguda (mm)          | 0,97 ± 0,44        |                     |                         |                                |                               |                              |
| Pérdida luminal tardía (mm)  | 0,01 ± 0,21        |                     |                         |                                |                               |                              |
| Ganancia neta (mm)           | 0,95 ± 0,51        |                     |                         |                                |                               |                              |
| Reestenosis binaria          | 0                  |                     |                         |                                |                               |                              |
| <b>RFF</b>                   | 0,71 ± 0,14        | 0,87 ± 0,04         | 0,83 ± 0,08             | <0,001                         | 0,329                         | <0,001                       |

POBA: angioplastia clásica con balón simple; ACC: análisis coronario cuantitativo; RFF: reserva fraccional de flujo.

**Figura 2.** Curvas de distribución acumulada. Se presentan cifras de RFF y ALM seriadas. La RFF post-POBA no fue significativamente distinta de la obtenida en el seguimiento a los 9 meses. Se produjo un aumento significativo del ALM desde el post-POBA hasta el seguimiento a los 9 meses. ALM: área luminal mínima; POBA: angioplastia clásica con balón simple; RFF: reserva fraccional de flujo.

luminal tardía y la ganancia neta de las lesiones fueron  $0,01 \pm 0,21$  y  $0,95 \pm 0,51$  mm respectivamente. El diámetro luminal mínimo no mostró diferencia alguna entre el valor obtenido tras la aplicación del BRP y el obtenido a los 9 meses de seguimiento ( $2,16 \pm 0,27$  frente a  $2,14 \pm 0,35$  mm;  $p = 0,761$ ). No se produjeron reestenosis angiográficas ni eventos clínicos adversos, excepto 1 caso de revascularización de una lesión que no era de interés.

### Reserva fraccional de flujo y tomografía de coherencia óptica

Cuatro vasos presentaron suboclusión (el 99% de estenosis); no se midió la RFF en estos vasos. Tras la angioplastia con balón, se midió el flujo coronario restablecido y se obtuvo un valor de RFF de  $0,87 \pm 0,04$  para todas las lesiones incluidas en el estudio. A los 9 meses de seguimiento, el flujo coronario restablecido se mantuvo sin que la cifra de RFF presentara una disminución significativa ( $0,83 \pm 0,08$ ). En la [tabla 2](#) y la [figura 2](#) se muestran los valores seriados de la RFF.

No se consiguieron imágenes de OCT pre-POBA de 12 de las lesiones debido a la imposibilidad de atravesarlas con el catéter de OCT o por falta de llenado con el contraste mediante el catéter de OCT en el caso de las oclusiones totales. Sin embargo, se adquirieron 21 imágenes de OCT post-POBA y de seguimiento. En las [tablas 3 y 4](#) se presentan los resultados de las OCT seriadas y los

cambios porcentuales. El área y el volumen lumenales medios medidos por OCT aumentaron significativamente desde el post-POBA hasta el seguimiento (área,  $4,52$  frente a  $5,18$  mm<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ; volumen,  $72,8$  frente a  $93,8$  ml;  $p = 0,001$ ). El diámetro y el área lumenales mínimos se incrementaron significativamente tras la POBA ( $1,5$  frente a  $1,96$  mm;  $p = 0,001$ ;  $1,77$  frente a  $3,12$  mm<sup>2</sup>;  $p = 0,001$ ), y aumentaron aún más a los 9 meses ( $1,96$  frente a  $2,22$  mm;  $p = 0,011$ ;  $3,12$  frente a  $3,90$  mm<sup>2</sup>;  $p = 0,011$ ). Las simetrías lumenales media y mínima no variaron desde el post-POBA hasta el seguimiento a los 9 meses, posiblemente debido al sellado de las disecciones de la placa ateromatosa. Las medianas de los cambios porcentuales de las áreas lumenales mínimas entre pre-POBA y post-POBA, así como entre esta y el seguimiento, mostraron un aumento del 75,2% [37,2-164,7%] y el 50,0% [1,1-64,5%] respectivamente. Las disecciones post-POBA se habían sellado en 14 lesiones (66,7%) a los 9 meses de seguimiento y se produjo una disminución del tamaño de los colgajos disecados ([tabla 3](#)). El grosor ( $0,67 \pm 0,29$  frente a  $0,44 \pm 0,21$  mm;  $p = 0,001$ ) y la longitud ( $1,34 \pm 0,71$  frente a  $0,68 \pm 0,33$  mm;  $p < 0,001$ ) máximos de los colgajos disecados residuales en las imágenes de corte transversal disminuyeron significativamente ([figura 3](#)). La longitud de los colgajos disecados en las imágenes de corte longitudinal también se redujo significativamente ( $11,9 \pm 8,7$  frente a  $1,8 \pm 1,5$  mm;  $p < 0,001$ ). No hubo complicaciones debidas a estos procedimientos.

**Tabla 3**

Análisis de las tomografías de coherencia óptica seriadas

|  | Pre-POBA<br>(n=9) | Post-POBA<br>(n=21) | A los 9 meses<br>(n=21) | p                           |                            |                           |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|  |                   |                     |                         | Pre-POBA frente a post-POBA | Post-POBA frente a 9 meses | Pre-POBA frente a 9 meses |
| Longitud analizada (mm)                | 13,0 [11,4-16,6]  | 15,5 [11,8-22,8]    | 15,5 [11,7-22,7]        | 0,592                       | 0,672                      | 0,833                     |
| Área luminal media (mm <sup>2</sup> )  | 4,59 [3,79-5,12]  | 4,52 [3,64-5,28]    | 5,18 [4,68-6,53]        | 0,123                       | <0,001                     | 0,008                     |
| Volumen luminal (μl)                   | 64,2 [45,7-93,4]  | 72,8 [59,3-95,3]    | 93,8 [69,1-112,5]       | 0,086                       | 0,001                      | 0,011                     |
| Diámetro luminal mínimo (mm)           | 1,50 [1,19-1,78]  | 1,96 [1,58-2,17]    | 2,22 [1,95-2,62]        | 0,011                       | 0,001                      | 0,011                     |
| Área luminal mínima (mm <sup>2</sup> ) | 1,77 [1,13-2,59]  | 3,12 [2,10-3,75]    | 3,90 [3,01-5,52]        | 0,011                       | 0,001                      | 0,011                     |
| Simetría luminal media                 | 0,84 [0,82-0,86]  | 0,80 [0,77-0,84]    | 0,83 [0,83-0,88]        | 0,138                       | 0,009                      | 0,593                     |
| Simetría luminal mínima                | 0,72 [0,58-0,73]  | 0,58 [0,54-0,68]    | 0,68 [0,63-0,78]        | 0,441                       | 0,01                       | 0,476                     |
| Colgajo de disección                   | 0                 | 21 (100,0)          | 7 (33,3)                |                             | <0,001                     |                           |
| Grosor máximo (mm)                     | 0                 | 0,67 ± 0,29         | 0,44 ± 0,21             |                             | <0,001                     |                           |
| Longitud máxima (mm)                   | 0                 | 1,34 ± 0,71         | 0,68 ± 0,33             |                             | <0,001                     |                           |
| Longitud longitudinal (mm)             | 0                 | 11,9 ± 8,7          | 1,8 ± 1,5               |                             | <0,001                     |                           |

POBA: angioplastia clásica con balón simple.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico], n (%) o media ± desviación estándar.

La simetría luminal se encuentra entre 0 y 1. Un valor de 1 significa simetría total; la simetría disminuye al reducirse el valor.

**Tabla 4**

Cambios porcentuales del análisis coronario cuantitativo, la tomografía de coherencia óptica y la reserva fraccional de flujo

|  | Pre-POBA frente a post-POBA | Post-POBA frente a 9 meses | Pre-POBA frente a 9 meses |
|--|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>ACC</b>                               |                             |                            |                           |
| Pacientes                                | 21                          | 21                         | 21                        |
| Cambio en el diámetro luminal mínimo (%) | 75 [55,3 a 142,2]           | 1,3 [-7,4 a 4,2]           | 79,6 [44,3 a 159,6]       |
| Cambio en la estenosis por diámetro (%)  | -65,3 [-70,2 a -42,6]       | -2,9 [-25,3 a 15,6]        | -62,0 [76,4 a -37,1]      |
| <b>OCT</b>                               |                             |                            |                           |
| Pacientes                                | 9                           | 21                         | 21                        |
| Cambio en el área luminal mínima (%)     | 75,2 [37,2 a 164,7]         | 50,0 [1,1 a 64,5]          | 123,7 [56,5 a 276,9]      |
| Cambio en el área luminal media (%)      | 6,0 [0,5 a 22,5]            | 22,8 [5,4 a 39,1]          | 31,7 [18,7 a 41,0]        |
| <b>RFF</b>                               |                             |                            |                           |
| Pacientes                                | 17                          | 21                         | 21                        |
| Cambio en la RFF (%)                     | 11,3 [5,5 a 21,7]           | -1,7 [-10,3 a 2,1]         | 7,5 [-0,6 a 22,3]         |

OCT: tomografía de coherencia óptica; POBA: angioplastia clásica con balón simple; ACC: análisis coronario cuantitativo; RFF: reserva fraccional de flujo.

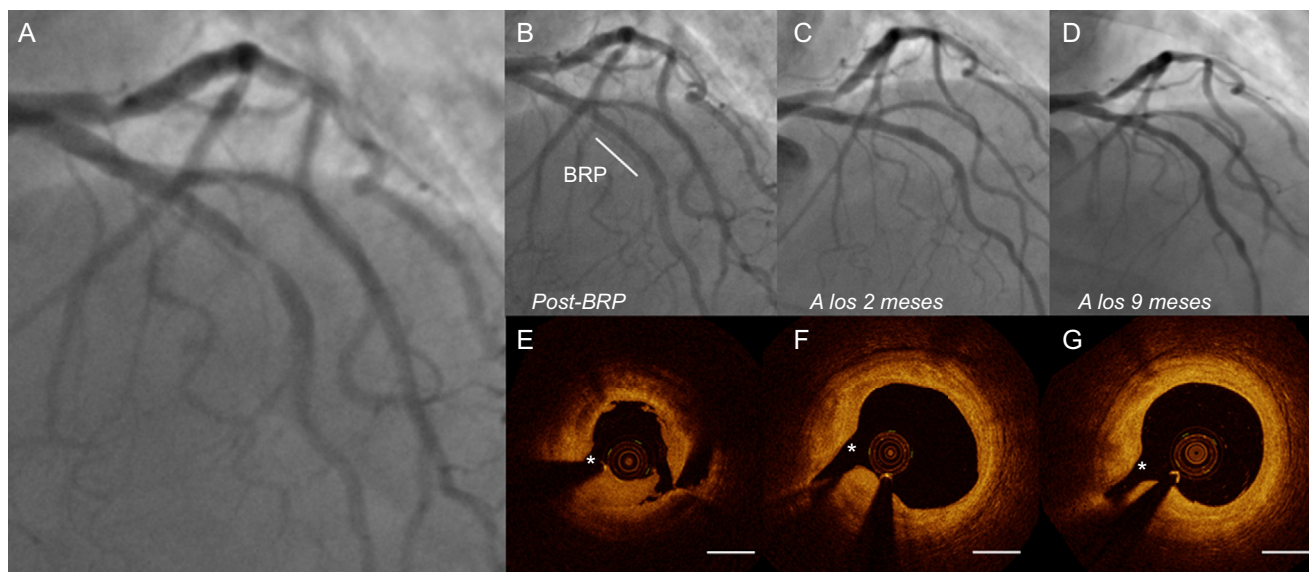
Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

## DISCUSIÓN

Este estudio observacional prospectivo muestra que la estrategia de dilatación con balón seguida de BRP para el tratamiento de las lesiones coronarias *de novo* restablece y mantiene el flujo coronario por medio de un efecto mecánico a corto plazo y un efecto farmacológico continuo. En el aspecto mecánico, la angioplastia con balón dilata el lumen y a la vez comprime y diseña la placa de ateroma. Esto conduce a un aumento absoluto del área luminal mínima, de modo que ya no se genera isquemia. La angioplastia con balón simple originalmente surgió como terapia de revascularización que restituye el flujo coronario modificando intencionadamente la placa ateromatosa<sup>9</sup>. Sin embargo, tenía limitaciones importantes, como la retracción elástica y la reestenosis<sup>10</sup>. Por el contrario, el BRP se desarrolló para la administración de una dosis única de paclitaxel durante el periodo de 1 min de inflado del balón, probado en un ensayo preclínico<sup>5</sup>. Dado que los efectos principales del BRP dependen de la rápida transferencia del agente antiproliferativo a la pared vascular, se adoptó el paclitaxel para usarlo en balones recubiertos de fármaco

con índices de retención tisular prolongada<sup>11</sup>. El paclitaxel ejerce efectos antiproliferativos potentes mediante la unión a la subunidad de tubulina, lo que da lugar a la interrupción de la función de los microtúbulos y, consecuentemente, a la antiproliferación prolongada<sup>12</sup>. Como resultado, el paclitaxel puede inhibir la proliferación y la migración de las células del músculo liso arterial tras su uso local<sup>13</sup>. En varios ensayos clínicos aleatorizados se han mostrado mejores resultados angiográficos del tratamiento con BRP no solo en cuanto a las reestenosis del *stent* en comparación con la angioplastia con balón simple<sup>14</sup> o el SFA<sup>15</sup>, sino también en la microangiopatía respecto al SFA<sup>16</sup>. Los principales procesos fisiopatológicos de la reestenosis tras una angioplastia con balón son la remodelación arterial y la hiperplasia de la íntima<sup>17</sup>. Un estudio reciente ha mostrado que el tratamiento satisfactorio con BRP de lesiones coronarias *de novo* después de predilatar conlleva un aumento luminal tardío<sup>4</sup>. Señalaron que, mediante liberación local de un fármaco en la pared vascular, era posible conseguir efectos positivos de reducción de la hiperplasia de la íntima e incluso de aumento del lumen vascular. Recientemente, demostramos con ecocardiografía intravascular que el





**Figura 3.** Caso representativo de tratamiento con BRP. Mujer de 67 años con angina inestable y oclusión casi total de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (A). Se le aplicó un BRP SeQuent Please de 3,0/20 mm (B. Braun; Melsungen, Alemania). Después del tratamiento, la arteria mostró estenosis residual mínima y una disección de tipo A no limitadora del flujo. Se realizaron coronariografías tras la angioplastia con balón (B), a los 2 meses debido a molestias torácicas atípicas (C) y en el seguimiento a los 9 meses (D). Después de la angioplastia con balón, la OCT reveló un lumen relativamente bien expandido, aunque se produjo rotura de la placa (E). A los 2 meses, la OCT presentaba una luz de mayor tamaño; ya no se apreciaba el colgajo disecado (F). A los 9 meses, la luz se mostraba bien preservada y el área de la placa rota estaba completamente cicatrizada (G). BRP: balón recubierto de paclitaxel; OCT: tomografía de coherencia óptica. \*Rama septal pequeña. Barra = 1 mm.

tratamiento de las lesiones *de novo* con BRP aumenta las áreas vascular y luminal y reduce la masa de las placas ateromatosas tras 9 meses (en prensa), lo que indica que se evitó la constricción arterial con el paclitaxel.

En este estudio, el área luminal había crecido tras 9 meses; esto apunta a que, con el uso de un recubrimiento de paclitaxel, se impidieron tanto la hiperplasia de la íntima como la constricción arterial. El mecanismo de supresión de la progresión de las placas ateromatosas o la remodelación vascular asociado a la liberación local de paclitaxel es un mecanismo posible. Hay estudios con animales de experimentación que han puesto de manifiesto que el paclitaxel causa apoptosis y necrosis de las células endoteliales y del músculo liso<sup>18</sup>. Se obtuvieron datos de OCT que mostraron una regresión del volumen de la íntima en las lesiones de reestenosis del *stent*, lo que puede explicarse por mecanismos citotóxicos<sup>19</sup>. Además, es posible que el proceso de cicatrización de las disecciones de la íntima causadas por la angioplastia con balón se resuelva con la reducción del tejido de la íntima, sin proliferación recurrente adicional por la actividad citostática del paclitaxel<sup>20</sup>. Como consecuencia, el paclitaxel puede inhibir la proliferación y la migración de las células del músculo liso tras su uso local, lo que lleva a la permeabilidad coronaria. Los resultados de este estudio indican que el agrandamiento luminal se obtuvo principalmente durante el periodo de seguimiento a medio plazo.

En las adquisiciones de OCT post-POBA, se observaron disecciones extensas de la íntima en todas las lesiones tratadas con BRP. No todas las disecciones se trataron con *stents* debido a los buenos resultados angiográficos y las cifras de RFF aceptables (> 0,8). Dos tercios de las disecciones habían cicatrizado en el momento del seguimiento, lo que dio lugar a una mejora de la simetría luminal. Tras el sellado y la disminución de tamaño de las disecciones, el valor de la RFF obtenido en el seguimiento a los 9 meses no mostró ningún cambio significativo respecto al valor post-POBA.

### Limitaciones

En primer lugar, es posible que se haya producido un sesgo de selección en determinados casos. Además, no se consideró elegibles para la inclusión a los pacientes con síndrome coronario agudo persistente, debido a la naturaleza compleja del estudio (es decir, RFF y OCT antes y después de la intervención). Por lo tanto, solo se incorporó al estudio a los pacientes programados. En segundo lugar, aunque los resultados clínicos y angiográficos son prometedores, la índole de este registro, en el que se aplicó el BRP de manera selectiva según la RFF medida tras la POBA, no permite la comparación con una técnica de referencia. Sin embargo, este estudio podría reforzar los resultados de estudios previos con BRP. En tercer lugar, el número de pacientes incluidos es relativamente bajo. Solo se consiguió obtener los cambios seriados en las imágenes de OCT, incluidos los datos de las lesiones antes de la dilatación, de 9 lesiones. En cuarto lugar, la adquisición mediante OCT se realizó tras la POBA (justo antes de la aplicación del BRP) y el tamaño del BRP inflado era considerablemente mayor que el del balón inflado. En consecuencia, el BRP podría haber añadido modificaciones a la lesión predilatada no presentes en las imágenes de OCT adquiridas. No obstante, en este estudio se han utilizado técnicas muy sensibles que permiten la evaluación exacta de los mecanismos a corto y medio plazo implicados en el restablecimiento y el mantenimiento del flujo coronario. Además, el tratamiento usado en este estudio no se dirigió a todas las lesiones de una coronariopatía y, por lo tanto, los resultados no se pueden trasladar a pacientes que no cumplan los criterios de inclusión o que se encuentren fuera del ámbito de aplicación del protocolo del estudio.

### CONCLUSIONES

El BRP restablece el flujo coronario modificando las placas ateromatosas, lo que causa un aumento del área luminal mínima.

Al realizar un seguimiento seriado a medio plazo con RFF y OCT, se observó que el flujo coronario se mantenía, el tamaño luminal aumentaba y los vasos estaban cicatrizados en las lesiones coronarias *de novo* tratadas con BRP. Se requieren estudios adicionales para generalizar estos datos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al personal técnico y de enfermería del Departamento de Cardiología del Hospital Universitario de Ulsan por su colaboración; especialmente a Jeom-Nam No, que ha contribuido al éxito de la implementación del programa y la realización del estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El BRP aporta unos resultados angiográficos mejores que el SFA en las microangiopatías. No obstante, los cambios funcionales y morfológicos inducidos con el tiempo por los BRP no se han estudiado en profundidad en las lesiones coronarias *de novo*.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En determinadas lesiones seleccionadas para el tratamiento con BRP, el flujo coronario se mantiene mediante el aumento de tamaño de la luz vascular; además, tras la angioplastia con balón, disminuyen o se sellan las disecciones a medio plazo. Es necesario investigar más para confirmar estos hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773–80.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193–202.
- Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, Narula J, Virmani R. One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:625–8.
- Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, Zeymer U, Wohrle J, Jeger R, et al. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: updated recommendations from a consensus group. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:785–97.
- 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;110:810–4.
- Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, Gastmann O, Faurie B, Ferrari M, et al. Prospective 'real world' registry for the use of the 'PCB only' strategy in small vessel *de novo* lesions. *Heart*. 2014;100:311–6.
- Shin ES, Ann SH, Balbir Singh G, Lim KH, Kleber FX, Koo BK. Fractional flow reserve-guided paclitaxel-coated balloon treatment for *de novo* coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.26257>
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–51.
- Talley JD, Hurst JW, King SB, 3rd, Douglas Jr JS, Roubin GS, Gruentzig AR, et al. Clinical outcome 5 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 427 patients. *Circulation*. 1988;77:820–9.
- Roubin GS, Douglas Jr JS, King SB, 3rd, Lin SF, Hutchison N, Thomas RG, et al. Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A prospective randomized study. *Circulation*. 1988;78:557–65.
- Speck U, Cremers B, Kelsch B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, et al. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:392–400.
- Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation*. 2010;121:2672–80.
- Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kuttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*. 1997;96:636–45.
- 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;355:2113–24.
- Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1377–82.
- 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;60:2473–80.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:35–43.
- Sheehy A, Hsu S, Bouchard A, Lema P, Savard C, Guy LG, et al. Comparative vascular responses three months after paclitaxel and everolimus-eluting stent implantation in streptozotocin-induced diabetic porcine coronary arteries. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:75.
- Agostoni P, Belkacemi A, Voskuil M, Nathoe HM, Doevendans PA, Stella PR. Serial morphological and functional assessment of drug-eluting balloon for in-stent restenotic lesions: mechanisms of action evaluated with angiography, optical coherence tomography, and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:569–76.
- Morton AC, Arnold ND, Crossman DC, Gunn J. Response of very small (2 mm) porcine coronary arteries to balloon angioplasty and stent implantation. *Heart*. 2004;90:324–7.