Artículo de Revision

Balones liberadores de medicamento en isquemia crítica



Dr. Alejandro Goldsmit
Director Médico en BIOTRONIK para Latinoamérica
Argentina

En la última década, la tecnología de los dispositivos liberadores de droga para uso en arterias de miembros inferiores, ha desarrollado y generado una gran expectativa, asombro y también desencanto.

El paclitaxel, droga de alta lipofilidad con una acción antiproliferativa fue descubierta por el Research Triangle Institute (RTI) en 1968 cuando Monroe E. Wall y Mansukh C. Wani aislaron el compuesto que se encuentra en la corteza del árbol *Taxus brevifolia.* El Paclitaxel es un fármaco para quimioterapia anticanceroso ("antineoplásico" o "citotóxico"). Se lo clasifica como un "alcaloide vegetal", "taxano" y un "agente antimicrotubular" que se une a la subunidad beta de la tubulina de las células.

Las células tratadas con paclitaxel sufren disfunción en: El ensamblaje de los microtúbulos conocido como “polimerización”, segregación cromosómica y división celular, por lo tanto, *los cromosomas no podrán alcanzar la configuración necesaria para la metafase.*

Esto bloquea la continuación de la mitosis, induciendo la apoptosis o bien revirtiendo el ciclo celular a la fase G, donde no se produce la división celular y, por lo tanto, evitando la proliferación celular.

La efectividad de la droga no es un punto crucial a discutir, ya que el paclitaxcel posee más de 20 años demostrando su efectividad, pero existe un problema asociado en la efectividad del tratamiento: la patología concomitante del paciente vascular periférico y del dispositivo que permite llevar de manera localizada y controlada la droga paclitaxcel, conocido como balón liberador de droga “DCB” o stent liberador de droga, “DES”.

Se comenzó a utilizar el paclitaxcel en las angioplastias “DCB o DES” con el propósito de generar una disminución del *late lumen loss* y menor reestenosis y comparada a los resultados de la angioplastia con balón o del BMS en el tratamiento endovascular de las arterias de los miembros inferiores.

Epidemiológicamente, se calcula más de 220 millones de pacientes en todo el mundo con EVP[1]. El paciente vascular periférico, posee enfermedad cardiovascular diseminada y, en distintos estadios de enfermedad, ésta puede manifestarse de manera aguda o crónica, afectando simultáneamente a varios segmentos arteriales que poseen características vasculares muy diferentes, como su histología, tamaño, funcionalidad, etc.

El 42.7% de los pacientes con enfermedad vascular periférica (EVP) al momento de la consulta se encuentra en estado crítico. Estadísticamente este grupo de pacientes cada 20 segundos consulta por un evento coronario, 25% posee enfermedad cerebro vascular, 90% es hipertenso, 72.2% padece de dislipemia, 47.3% diabetes, insuficiencia cardiaca 30.9% y enfermedad renal 28.1%, pero el dato más

desalentador es que dentro de los dos años el 2.8% sufrirá algún grado de amputación[2].

Cualquier tratamiento o dispositivo estará sesgado por la evolución natural de la enfermedad, con alta tasa de morbilidad, según la Federación Internacional de Diabetes 2019, se calcula una amputación cada 30 seg[3] como consecuencia de la enfermedad vascular periférica.

La mortalidad asociada al uso de dispositivos con paclitaxcel, ha generado una gran preocupación mundial e interminables debates sobre la seguridad y eficacia. En el 2019 la European Heart Journal, en su Fast Track Clincal Research publicó un metaánalisis con 64.771 pacientes tratados de manera endovascular: el 5.1% recibió dispositivos con paclitaxcel, DCB: 2.648, DES: 676, BMS:28.290 y POBA:33.157. En esta variada población de pacientes, la mortalidad a 30 días fue del 1.6% en pacientes a quienes se les implantó algún dispositivo con paclitaxcel y 2.0% con tratamiento endovascular sin paclitaxcel (2.1% DES, 1.5% DCB, 1.6% BMS, 2.4% POBA;$P < 0.001$).

Sorpresivamente, en los pacientes tratados con balón liberador de paclitaxcel y seguidos durante 11 años no tuvieron un aumento de la mortalidad, y sí reflejaron una disminución de la misma durante el primero año (HR0.92,p<0,001). *Destacando que el uso de DCB NO ESTUVO ASOCIADO A AUMENTO de la MORTALIDAD a 11 AÑOS y sorpresivamente una disminución en la mortalidad a 1 año.*

Como mencionamos al principio del manuscrito, las características histológicas e histopatológicas difieren según el segmento afectado, gráficamente podemos dividirlo en supra e infrapatelar, consecuentemente, también la forma clínica de presentación puede ser diferente. En el territorio infrapoplíteo lo más frecuente es encontrarse con "*Calcificación de la media y múltiples placas de ateroma intimal*" y el 75% de este grupo de paciente posee algún grado de afectación en el segmento fémoro popliteo.

Según un estudio publicado en Eur J Vasc Endovasc Surg., el 8 de enero de 2020, comenta que en los últimos años el uso anual de dispositivos recubiertos con paclitaxel aumentó de 3% al 39% en pacientes con isquemia crónica pero, sorpresivamente, en pacientes con claudicación intermitente aumentó su uso del 4% al 41%. Es llamativo este dato, porque nos permite reflexionar si los pacientes claudicantes antes no eran adecuadamente tratados o actualmente existe una sobre indicación en esta población con las consecuencias que conlleva cualquier terapéutica invasiva, independientemente del dispositivo utilizado. Inevitablemente, debemos hacer mención a la revisión de K. Katsanos[4], donde comenta que los dispositivos recubiertos con paclitaxel parecen estar asociados con una mayor mortalidad y además se incluyeran un alto porcentaje de "población claudicante", también excluyó a pacientes con isquemia critica que fueron tratados en el segmento infrapatelar. Por lo que, se desconoce si el mismo efecto sobre la mortalidad se aplica al tratamiento de la isquemia crítica de las extremidades.

En enero del 2020 Katsanos, publicó un segundo meta análisis, haciendo una revisión del uso de DCB en el tratamiento de la isquemia critica de los miembros en el territorio infrapatelar. Identificaron 8 RCT con 1420 pacientes, que compararon DCB vs POBA en el tratamiento de la CLI. Se incluyeron cualquier tipo de DCB sub divididos en tres grupos según la concentración de droga A- 3.5 µg/mm2, B- 3.0 µg/mm2 y C- 2.0 µg/mm2. Los niveles de alerta en seguridad surgieron en dispositivos con

concentraciones mayores 3.0 μg/mm2.

La selección adecuada del paciente + patología + dispositivos nos da un margen de seguridad en el tratamiento, entre varios estudios, DEBATE-BTK publicado en Circulation (2013;128:615-621) concluye que la angioplastia con DCB en las arterias del territorio infrapatelar en pacientes diabéticos con isquemia crítica poseen una reducción significativa en la reestenosis, TLR y oclusión de los vasos seguidos a 1 año, sin impactar en la incidencia de mortalidad.

Frank J Veith en su editorial publicada en Journal of Cardiovascular Surgery 2019, resume que los dispositivos con paclitaxcel no aumentaron la mortalidad a largo plazo.

Una pregunta que nos debemos hacer es si todos los dispositivos son iguales y esa respuesta va mas allá de los intereses de este manuscrito, pero es importante destacar que todos han mostrado su seguridad y eficacia, cada uno posee sus características distintivas y justificadas, como así también, la concentración de droga, el excipiente y la ingeniería intrínseca del dispositivo. Pero se observó que una concentración menor a 3 μg/mm2 de paclitaxcel no está asociado a un aumento de la mortalidad ni tampoco a la incidencia de amputaciones.

Otro dato a destacar es sobre la eficacia de los dispositivos liberadores de droga en las zonas calcificadas, a nivel infrapatelar mas del 75% de las lesiones posen algún grado de severidad de calcio y los estudios comparativos que evalúan reestenosis, reintervención, etc. dieron mejores resultados con la utilización de droga vs la no utilización. Concluyendo que, si bien la droga difunde por contacto endotelial y el calcio impediría esta difusión, se observa que posee un efecto local beneficioso.

Consideraciones finales

Los dispositivos de liberación endovascular de droga con Paclitaxel en el territorio infrapatelar son una alternativa. Han mostrado una disminución del *late lumen loss* (pérdida luminal tardía) y menor TLR y, en el análisis individual de cada balón, que excede a los objetivos de esta revisión, la mortalidad se contrapone con los resultados obtenidos del meta analisis de Katsanos, soportado para su uso con seguridad y eficacia en varios RCT.

Referencias Bibliográficas

[1] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382:1329–1340. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.

[2] European Hear Journal (2019) 0,1-8d oi:10.1093/eurheartj/ehz698.

[3]*Jiao FF, Fung CSC, Wan EYF, Chan AKC, McGhee SM, Kwok RLP, et al. Five-Year Cost-effectiveness of the Multidisciplinary Risk Assessment and Management Programme-Diabetes Mellitus (RAMP-DM). Diabetes Care. 2018;41(2):250–7; DOI:10.2337/ dc17-1149.*

[4] *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 Dec 18; 7(24): e011245. doi: 10.1161/JAHA.118.011245.