

## Balones farmacoactivos frente a *stents* farmacoactivos para el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*: revisión sistemática y metanálisis

Riccardo Rinaldi<sup>a,◇</sup>, Kamil Bujak<sup>b,c,◇</sup>, Giovanni Occhipinti<sup>d</sup>, Claudio Laudani<sup>e,f</sup>, Jorge Sanz Sánchez<sup>g,h</sup>, Rocco Antonio Montone<sup>i</sup>, Elisa Nicolini<sup>j</sup>, Tommaso Piva<sup>a</sup>, Mariusz Gąsior<sup>b</sup>, Filippo Ottani<sup>a</sup>, Filippo Crea<sup>i,k</sup>, Simon Eccleshall<sup>l</sup>, Manel Sabaté<sup>d,h,m</sup> y Salvatore Brugaletta<sup>d,h,m,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Unit, Infermi Hospital, Rimini, Italia

<sup>b</sup> 3rd Department of Cardiology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia

<sup>c</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Cardiovascular Clinic Institute, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>e</sup> Department of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Estados Unidos

<sup>f</sup> Division of Cardiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Rodolico - San Marco", University of Catania, Catania, Italia

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España Servicio de Cardiología Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>h</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>i</sup> Department of Cardiovascular and Pulmonary Sciences, Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italia

<sup>j</sup> Division of Cardiology, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italia

<sup>k</sup> Center of Excellence in Cardiovascular Sciences, Ospedale Isola Tiberina, Gemelli Isola, Roma, Italia

<sup>l</sup> Department of Cardiology, Norfolk and Norwich University Hospital NHS Foundation Trust, Norwich, Reino Unido

<sup>m</sup> Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los *stents* farmacoactivos (SFA) representan el estándar de tratamiento para las lesiones coronarias *de novo*, aunque el implante permanente de una malla metálica puede asociarse a complicaciones a corto y largo plazo. La angioplastia con balón farmacoactivo (BFA), estrategia «sin andamiaje», podría superar estas limitaciones. El objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad del BFA frente al SFA en lesiones coronarias *de novo*.

**Métodos:** Se realizaron búsquedas sistemáticas para identificar ensayos clínicos aleatorizados que compararan BFA y SFA en lesiones *de novo*. El objetivo primario fue la revascularización de la lesión diana; los objetivos secundarios incluyeron la revascularización del vaso diana, el infarto de miocardio, el infarto de miocardio del vaso diana, la trombosis, la muerte por causa cardíaca, la muerte por cualquier causa, los eventos cardiovasculares adversos mayores y el sangrado mayor. Las estimaciones del efecto y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) se calcularon mediante modelos de efectos aleatorios. Los desenlaces angiográficos incluyeron reestenosis binaria, pérdida luminal tardía, diámetro luminal mínimo, ganancia luminal neta y estenosis del diámetro.

**Resultados:** Se incluyeron 13 ensayos clínicos aleatorizados (7.776 pacientes). Un estudio evaluó BFA con sirolimus y los restantes BFA con paclitaxel. No hubo diferencias significativas en la revascularización de la lesión diana (RR = 1,24; IC95%, 0,79-1,95; seguimiento medio 22,9 meses) ni en otros desenlaces isquémicos. El sangrado mayor fue menor con BFA (RR = 0,65; IC95%, 0,43-0,96), principalmente en los ensayos con menor duración de la doble antiagregación plaquetaria. En el seguimiento angiográfico (~8,4 meses), el BFA mostró menor pérdida luminal tardía, mientras que con el SFA se observaron menor estenosis del diámetro y mayores diámetros lumbinales mínimos y ganancia luminal neta, sin diferencias en la reestenosis binaria. Los resultados fueron consistentes en los análisis de sensibilidad y de subgrupos.

**Conclusiones:** El BFA parece una alternativa viable en las lesiones coronarias *de novo*, aunque se requieren ensayos de mayor tamaño para confirmar su seguridad, eficacia y adecuada selección de los pacientes a largo plazo (PROSPERO: CRD42024587941).

**Palabras clave:** Balón farmacoactivo. *Stent* farmacoactivo. Lesión coronaria *de novo*. Intervención coronaria percutánea.

◇ Estos autores han contribuido por igual al artículo.

#### \* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sbrugaletta@gmail.com](mailto:sbrugaletta@gmail.com) [S. Brugaletta].

✉ @sbrugaletta

Recibido el 19 de diciembre de 2025. Aceptado el 12 de marzo de 2026.

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

2604-7306 / © 2026 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

# Drug-coated balloons versus drug-eluting stents for de novo coronary lesions: a systematic review and meta-analysis

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Drug-eluting stents (DES) represent the standard-of-care for treatment of de novo coronary artery lesions. However, permanent vessel metallic scaffolding is associated with short- and long-term complications. Drug-coated balloon (DCB) angioplasty, a scaffold-free alternative, may address these issues. This study aimed to compare the safety and efficacy profile of DCB vs DES for the treatment of de novo coronary lesions.

**Methods:** Electronic databases were interrogated for randomized controlled trials (RCT) comparing DCB with DES for the treatment of de novo lesions. The primary endpoint was target lesion revascularization, while secondary endpoints included target vessel revascularization, myocardial infarction, target vessel myocardial infarction, vessel thrombosis, cardiac death, all-cause mortality, major adverse cardiovascular events, and major bleeding. Effect estimates and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated using random-effects models. Angiographic outcomes included binary restenosis, late lumen loss, minimal luminal diameter, net luminal gain, and diameter stenosis.

**Results:** A total of 13 RCT including 7776 patients were included. Sirolimus-coated DCB was tested in 1 RCT, while others assessed paclitaxel-coated DCB. Both groups showed comparable target lesion revascularization rates (RR, 1.24; 95%CI, 0.79-1.95; mean follow-up, 22.9 months) and similar results for all other ischemic endpoints. Major bleeding was significantly lower with DCB angioplasty vs DES (RR, 0.65; 95%CI, 0.43-0.96), an effect mainly observed in trials adopting shorter durations of dual antiplatelet therapy in the DCB group. These findings were consistent across multiple sensitivity and subgroup analyses. At angiographic follow-up (mean, ~8.4 months), DCB was associated with lower late lumen loss, whereas DES achieved lower diameter stenosis and greater minimal luminal diameter and net luminal gain, with no significant difference in binary restenosis.

**Conclusions:** DCB angioplasty appears as a viable therapeutic strategy for the treatment of de novo coronary lesions in contemporary clinical practice. However, large-scale randomized trials are warranted to confirm its long-term safety, efficacy, and optimal patient selection (PROSPERO: CRD42024587941).

**Keywords:** Drug coated balloon. Drug eluting stent. De novo coronary lesion. Percutaneous coronary intervention.

## Abreviaturas

**BFA:** balón farmacactivo. **ECA:** ensayo clínico aleatorizado. **ICP:** intervención coronaria percutánea. **MACE:** eventos cardiovasculares adversos graves. **SFA:** *stent* farmacactivo.

## INTRODUCCIÓN

La intervención coronaria percutánea (ICP) con *stents* farmacactivos (SFA) es el tratamiento estándar de la revascularización coronaria en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)<sup>1</sup>. A pesar de los importantes avances en la tecnología de los *stents*, el implante permanente de una estructura metálica implica un riesgo persistente de episodios adversos asociados al dispositivo como el fracaso del *stent*<sup>2</sup>. Estos episodios se presentan en aproximadamente el 2% de los pacientes por año y persisten a lo largo del tiempo, lo que condiciona los resultados a largo plazo<sup>3,4</sup>. En este contexto, los balones farmacactivos (BFA) han surgido como una alternativa atractiva dentro de la estrategia «sin implante» (conocida como *leave nothing behind*) siempre y cuando que se logre un resultado angiográfico óptimo<sup>5,6</sup>; su principal ventaja radica en la capacidad de liberar fármacos antiproliferativos directamente en la pared arterial sin implantar un dispositivo permanente, lo que podría favorecer la cicatrización arterial, preservar la anatomía vascular y evitar complicaciones asociadas al *stent*<sup>7,8</sup>. Los BFA han demostrado su eficacia en el tratamiento de la reestenosis intrastent<sup>9,10</sup> y la evidencia acumulada avala su uso en escenarios como la enfermedad de pequeños vasos (EPV) y las lesiones en bifurcación<sup>11-13</sup>. No obstante, el papel que desempeñan en las lesiones coronarias *de novo* sigue siendo objeto de debate. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que han evaluado los BFA han estado frecuentemente limitados por tamaños muestrales pequeños, poblaciones heterogéneas, variabilidad en los protocolos intervencionistas y uso de variables angiográficas subrogadas<sup>14</sup>. Se debe mencionar que los 2 mayores ECA publicados hasta la fecha arrojan resultados contradictorios, sin lograr esclarecer de forma definitiva la eficacia comparativa de los BFA frente a los SFA<sup>15-16</sup>.

Se llevó a cabo una revisión sistemática y un metanálisis emparejado de ECA con el objetivo de evaluar el perfil de seguridad y eficacia de los BFA frente a los SFA en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*.

## MÉTODOS

Este metanálisis fue registrado prospectivamente en PROSPERO (CRD4202458794) y se desarrolló de conformidad con las recomendaciones PRISMA y de la Colaboración Cochrane (tablas S1 y S2)<sup>17</sup>. Dada la naturaleza del estudio, se consideró exento de aprobación ética.

## Criterios de elegibilidad

Los estudios se consideraron elegibles si cumplían con los siguientes criterios: a) inclusión de pacientes sometidos a ICP por lesiones coronarias *de novo* con independencia del tamaño del vaso; b) aleatorización de los participantes a angioplastia con BFA o al implante de un SFA y c) notificación de, como mínimo, 1 desenlace de interés. Se excluyeron aquellos estudios que: a) no utilizaran SFA de segunda o tercera generación como comparador principal y b) evaluaran los BFA como parte de una estrategia híbrida o combinada con implante concomitante de *stent*. No se aplicaron restricciones por idioma.

## Estrategia de búsqueda, selección de estudios, obtención de datos y evaluación de la calidad

Se realizaron búsquedas en 3 bases de datos electrónicas (PubMed, Web of Science y Scopus) desde su inicio hasta el 29 de octubre de

2025 (tabla S1). Como fuentes adicionales se incluyeron páginas web de sociedades científicas, actas de congresos y listas de referencias de estudios elegibles. Dos revisores (R. Rinaldi y K. Bujak) evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes, revisaron los textos completos para la inclusión final y extrajeron los datos a nivel de estudio y de grupo utilizando hojas de cálculo estandarizadas. Las discrepancias se resolvieron por consenso. En caso de múltiples publicaciones correspondientes a un mismo ensayo, se seleccionó aquella con el seguimiento más prolongado. La calidad de los estudios se evaluó mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2<sup>18</sup>. El sesgo de publicación se analizó mediante gráficos en embudo y la prueba de Egger, aplicando el método de recorte y relleno en aquellos desenlaces con sospecha de sesgo.

## Objetivos del estudio

El objetivo principal preespecificado fue la revascularización de la lesión diana definida de acuerdo con los criterios utilizados en cada ensayo, evaluada en el seguimiento más prolongado disponible. En los estudios en los que este objetivo no se notificó, se utilizó la revascularización del vaso diana como el objetivo de revascularización más aproximado. Los objetivos secundarios incluyeron la revascularización del vaso diana, el infarto de miocardio (IM), el IM del vaso diana, la trombosis del vaso, la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y las hemorragias mayores. Cuando un mismo ensayo comunicó múltiples definiciones para un mismo objetivo, se seleccionó aquella más alineada con los criterios estandarizados del *Academic Research Consortium* como, por ejemplo, la revascularización de la lesión diana por motivos clínicos<sup>19,20</sup>. Los objetivos angiográficos considerados fueron la reestenosis binaria, la pérdida luminal tardía, el diámetro luminal mínimo, el diámetro de estenosis y la ganancia luminal neta.

## Análisis estadístico

El estudio se realizó de acuerdo con el principio de análisis por intención de tratar (AIT). Se llevaron a cabo metanálisis pareados mediante modelos de efectos aleatorios bajo un enfoque frecuentista (estimador de DerSimonian-Laird) para tener en cuenta la variabilidad biológica anticipada. Los desenlaces binarios se expresaron como cocientes de tasas de incidencia (RR) con intervalo de confianza del 95% (IC95%) y los desenlaces continuos como diferencias de medias estandarizadas (DME). Se aplicó una corrección de continuidad de 0,5 en aquellos casos con ausencia de episodios en alguno de los grupos comparados. La heterogeneidad se cuantificó mediante la prueba Q de Cochran y el estadístico I<sup>2</sup>, interpretándose como baja (< 25%), moderada (25–50%) o alta (> 50%). Se utilizaron gráficos de Baujat para identificar los estudios más influyentes. La significación estadística se estableció en un valor de p bilateral < 0,05.

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados estratificando los ensayos según características a nivel del estudio: a) tipo de fármaco (paclitaxel frente a sirolimus); b) características de la lesión (EPV < 3,0 mm; vasos de gran calibre; bifurcaciones; lesión culpable en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST) y c) duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) (más corta en el grupo tratado con BFA frente a una duración equivalente en ambos grupos). Asimismo, se realizaron análisis de metarregresión para explorar el impacto de posibles variables de confusión, incluido a) el diámetro medio del vaso de referencia a nivel de estudio; b) la duración del seguimiento y c) el año de publicación. Se efectuaron análisis de sensibilidad para los objetivos principales y secundarios mediante abordaje alternativos de modelado (cocientes de tasas de incidencia, métodos de recorte y relleno,

metanálisis bayesianos de efectos aleatorios con priors débilmente informativos), así como mediante la exclusión de estudios que: a) presentaban alto riesgo de sesgo o no aplicaban AIT; b) utilizaban *stents* liberadores de paclitaxel como comparador; c) empleaban BFA ecoguiados; d) informaban de la revascularización del vaso en lugar de la lesión diana o utilizaban definiciones del objetivo principal no alineadas con los criterios del *Academic Research Consortium* (definiciones distintas de la revascularización de la lesión diana por motivos clínicos); e) utilizaban dispositivos BFA distintos del más frecuentemente evaluado en los ensayos incluidos (SeQuent Please) o f) contribuían de manera significativa a la heterogeneidad global. Todos los análisis se realizaron utilizando el software R versión 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Austria).

## RESULTADOS

### Selección de estudios y características basales

El diagrama de flujo del proceso de selección de estudios se muestra en la figura S1. Tras el cribado, se incluyeron en la síntesis cuantitativa 13 ECA que cumplían los criterios de inclusión<sup>11,12,15,16,21-29</sup>. El diagrama de flujo de la selección de estudios se muestra en la figura S1. De estos, 12 ya habían sido publicados<sup>11,12,15,16,21-29</sup> y 1 estaba disponible únicamente como comunicación en congreso<sup>16</sup>. Las características principales de los ensayos se resumen en (tabla 1). Cinco estudios se centraron exclusivamente en la EVP<sup>11,12,25,27,28</sup>, 4 incluyeron lesiones *de novo* con independencia del tamaño del vaso<sup>15,16,23,29</sup>, 3 evaluaron infartos agudos de miocardio con elevación del segmento ST<sup>26,30,31</sup> y 1 analizó lesiones en bifurcación<sup>24</sup>. Un ensayo evaluó un balón liberador de sirolimus<sup>16</sup> mientras que los 12 restantes utilizaron balones liberadores de paclitaxel<sup>11,12,15,21-29</sup>. El seguimiento clínico medio ponderado fue de 22,9 meses y el seguimiento angiográfico medio ponderado (disponible en 10 estudios) de 8,4 meses. Los desenlaces evaluados y sus definiciones en los ensayos incluidos se detallan en las tablas S2 y S3, respectivamente. En total, se incluyeron 7.776 pacientes (3.896 en el grupo BFA frente a 3.880 en el grupo SFA), de los cuales el 46,0% presentaba síndrome coronario agudo. El diámetro medio ponderado del vaso de referencia fue de 2,95 mm. La duración media ponderada prevista del TAPD fue de 5,0 meses en el grupo BFA y de 5,9 meses en el grupo SFA (tabla 1). Las características clínicas, angiográficas y procedimentales basales se presentan en las tablas S4 y S5. El riesgo de sesgo se consideró alto en 3 estudios (debido a información imprecisa o desviaciones del AIT) y moderado en los restantes principalmente por su diseño abierto (figura S2). Se detectó sesgo de publicación únicamente para los desenlaces de pérdida luminal tardía y diámetro luminal mínimo (figura S3).

### Objetivo principal

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre BFA y SFA en lo referente a la revascularización de la lesión diana (RR = 1,24; IC95%, 0,79-1,95; figura 1), con una heterogeneidad elevada (I<sup>2</sup> = 54,8%).

### Objetivos secundarios

Tampoco se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre la angioplastia con BFA y el implante de SFA en lo referente a la revascularización del vaso diana (RR = 1,39; IC95%, 0,91-2,13), el IM (RR = 0,92; IC95%, 0,71-1,19), el IM del vaso diana (RR = 1,09; IC95%, 0,78-1,51), la mortalidad cardiovascular (RR = 1,05; IC95%, 0,75-1,48), la mortalidad por cualquier causa (RR = 1,05; IC95%, 0,82-1,36) o los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (RR = 1,05; IC95%, 0,78-1,41) (figura 2 y figura S4A-G).

Tabla 1. Características basales clave de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Estudio, año	Tamaño de muestra	Objetivo principal	Tipo de BFA	Tipo de SFA	Tipo de lesión <i>de novo</i> diana	TAPD	Seguimiento, mes*
<b>SELUTION DeNovo, 2025<sup>16</sup></b>	3.323	Compuesto de mortalidad CV, IMVD y revascularización de la lesión diana por motivos clínicos	SELUTION SLR (sirolimus)	SFA según la práctica local	DVR $\geq 2,0$ y $\leq 5,0$ mm	6 (SCC), 12 (SCA) / 6 (SCC), 12 (SCA)	Clínico: 12
<b>REC-CAGEFREE I, 2025<sup>15</sup></b>	2.272	Compuesto de mortalidad CV, IMVD y revascularización de la lesión diana por motivos clínicos y por protocolo	Swide (paclitaxel)	PD-SLS (Firebird 2)	Enfermedad coronaria no compleja (con independencia del DVR)	1 / 1 (AAS + C o AAS + T seguido de monoterapia con A o C; decisión > 1 mes a criterio del médico; la duración total del TAPD fue más corta, de media, en el grupo BFA)	Clínico: 36
<b>Dissolve SVD, 2024<sup>27</sup></b>	247	PED en el segmento	Dissolve (paclitaxel)	PD-SLZ (Resolute)	DVR $\geq 2,25$ y $\leq 2,75$ mm	3 / 6 (AAS + C o AAS + T seguido de monoterapia con A)	Angiográfico: 9 Clínico: 12
<b>REVELATION, 2024<sup>22</sup></b>	120	Evaluación funcional mediante RFF	Pantera Lux (paclitaxel)	PD-SLS (Orsiro); PD-SLE (Xience)	– DVR: 2,5–4 mm – Sin calcificación grave – PED < 50% tras aspiración de trombo y predilatación	9 / 9 (AAS + T o AAS + P)	Angiográfico: 9 Clínico: 60
<b>PICCOLETO-II, 2023<sup>28</sup></b>	232	Pérdida luminal tardía en la lesión	Elutax SV/Emperor (paclitaxel)	PD-SLE (Xience)	DVR $\geq 2,00$ y $\leq 2,75$ mm; sin afectación del TCI ni lesiones ostiales; sin OTC; sin calcificación grave ni tortuosidad; longitud de la lesión < 25 mm	1 / 6	Angiográfico: 6 Clínico: 36
<b>Ke et al., 2023<sup>24</sup></b>	60	Pérdida luminal tardía a 1 año y MACE acumulado (compuesto de muerte CV, IMVD, trombosis de la lesión diana o revascularización de la lesión/vaso diana)	SeQuent Please (paclitaxel)	PD-SLZ (Resolute); PD-SLE (Xience); PD-SLS (Firebird 2 y Excel)	LB verdaderas (Medina 1,1,1; 0,1,1; 1,0,1) y RL $\geq 2,25$ mm sin calcificación grave ni tortuosidad	12 / 12 (AAS + C o AAS + T seguido de monoterapia con AAS, C o T)	Angiográfico y clínico: 12
<b>Kawai et al., 2022<sup>25</sup></b>	42	Función endotelial adyacente al segmento tratado mediante prueba de vasomotricidad	SeQuent Please (paclitaxel)	PD-SLE (Synergy)	DVR $\geq 2,0$ y $\leq 3,0$ mm; sin afectación del TCI ni lesiones ostiales; sin calcificación grave	3 / 6 (AAS + C)	Angiográfico: 8
<b>Wang et al., 2022<sup>21</sup></b>	184	Pérdida luminal tardía en el segmento	Vasoguard (paclitaxel)	PB-SLE (Cordimax)	DVR $\geq 2,0$ y $\leq 4,0$ mm; PED $\geq 50\%$ y predilatación exitosa	3 / 12 (AAS + C)	Angiográfico: 9 Clínico: 12
<b>Yu et al., 2022<sup>29</sup></b>	170	Pérdida luminal tardía	SeQuent Please (paclitaxel)	PD-SLZ (Resolute); PD-SLE (Synergy); PB-SFA (Rapamycin, Firehawk)	DVR $\geq 2,25$ y $\leq 4,0$ mm y longitud de la lesión $\leq 30$ mm	1-3 (SCC), 6-12 (SCA) / 12 (AAS + C o AAS + T)	Angiográfico: 9 Clínico: 12
<b>BASKET-SMALL 2, 2020<sup>12</sup></b>	758	MACE (compuesto de muerte CV, IM no fatal y revascularización del vaso diana), mortalidad por cualquier causa, trombosis probable o definitiva del <i>stent</i> y hemorragia mayor	SeQuent Please (paclitaxel)	PD-SLE (Xience); DP-SFA (Paclitaxel, Taxus Element)	DVR $\geq 2,0$ a < 3,0 mm	1 (SCC), 12 (SCA) / 6 (SCC), 12 (SCA) (AAS + C o AAS + T o AAS + P)	Clínico: 36
<b>RESTORE SVD China, 2020<sup>11</sup></b>	230	PED en el segmento	Restore (paclitaxel)	PD-SLZ (Resolute)	DVR $\geq 2,25$ y $\leq 2,75$ mm	6 / 6 (AAS + C o AAS + T)	Angiográfico: 9 Clínico: 24

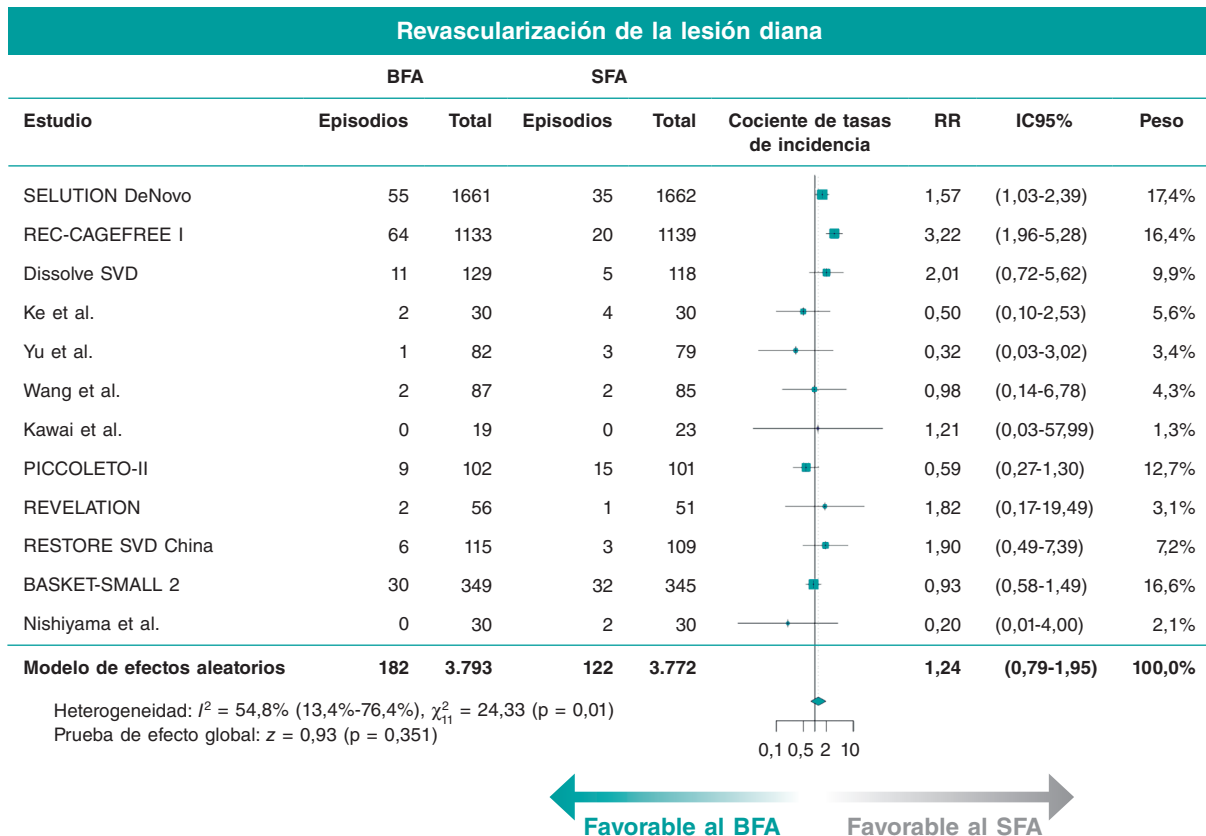
(Continúa)

**Tabla 1.** Características basales clave de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos (continuación)

Estudio, año	Tamaño de muestra	Objetivo principal	Tipo de BFA	Tipo de SFA	Tipo de lesión <i>de novo</i> diana	TAPD	Seguimiento, mes*
Gobić et al., 2017 <sup>26</sup>	75	MACE (compuesto de muerte CV, reinfarto, revascularización de la lesión diana y trombosis del <i>stent</i> ) y pérdida luminal tardía	SeQuent Please (paclitaxel)	PB-SFA (Sirolimus, Biomime)	DVR $\geq 2,5$ y $\leq 4,0$ mm, sin tortuosidad grave	12 / 12 (AAS + C)	Angiográfico y clínico: 6
Nishiyama et al., 2016 <sup>23</sup>	60	Revascularización de la lesión diana y pérdida luminal tardía	SeQuent Please (paclitaxel)	PD-SLE (Xience)	Estenosis significativa, predilatación exitosa y longitud de la lesión $\leq 25$ mm	8 / 8 (AAS + C)	Angiográfico y clínico: 8

AAS: ácido acetilsalicílico; ARC: *Academic Research Consortium*; CV: cardiovascular; DOCE: objetivo combinado orientado al dispositivo; DVR: diámetro de vaso de referencia; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; ICPp: intervención coronaria percutánea primaria; IMVD: infarto de miocardio del vaso diana; IVUS: ecografía intravascular; LB: lesiones en bifurcación; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; OTC: oclusión coronaria total crónica; P: prasugrel; PB: polímero biodegradable; PD: polímero duradero; PED: porcentaje de estenosis por diámetro; RFF: reserva fraccional de flujo; RL: rama lateral; SC: shock cardiogénico; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; SFA: *stent* farmacológico; SLE: *stent* liberador de sirolimus; SLS: *stent* liberador de sirolimus; SLZ: *stent* liberador de zotarolimus. T: ticagrelor; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetaria doble; TCI: tronco común izquierdo; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

\* El seguimiento alude al máximo disponible.

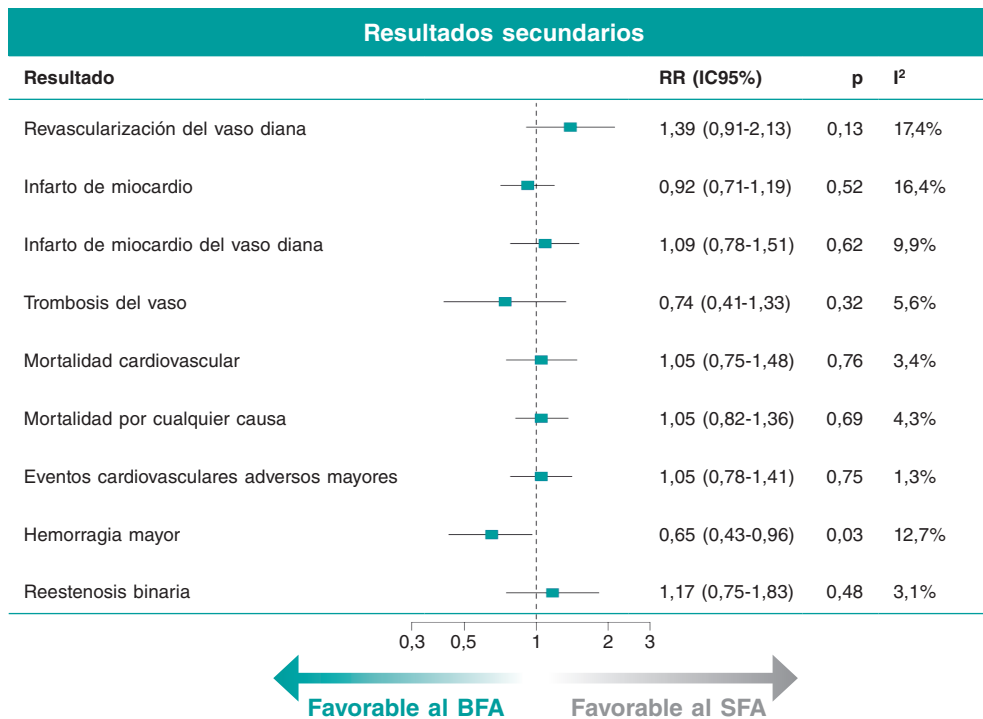


**Figura 1.** Resultados del metanálisis para el objetivo principal. BFA: balón farmacológico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: cociente de tasas de incidencias. SFA: *stent* farmacológico. Las referencias bibliográficas citadas en esta figura corresponden a: Spaulding<sup>16</sup>, Gao et al.<sup>15</sup>, Liu et al.<sup>27</sup>, Ke et al.<sup>24</sup>, Yu et al.<sup>29</sup>, Wang et al.<sup>21</sup>, Kawai et al.<sup>25</sup>, Cortese et al.<sup>28</sup>, Niehe et al.<sup>22</sup>, Tian et al.<sup>11</sup>, Jeger et al.<sup>12</sup> y Nishiyama et al.<sup>23</sup>.

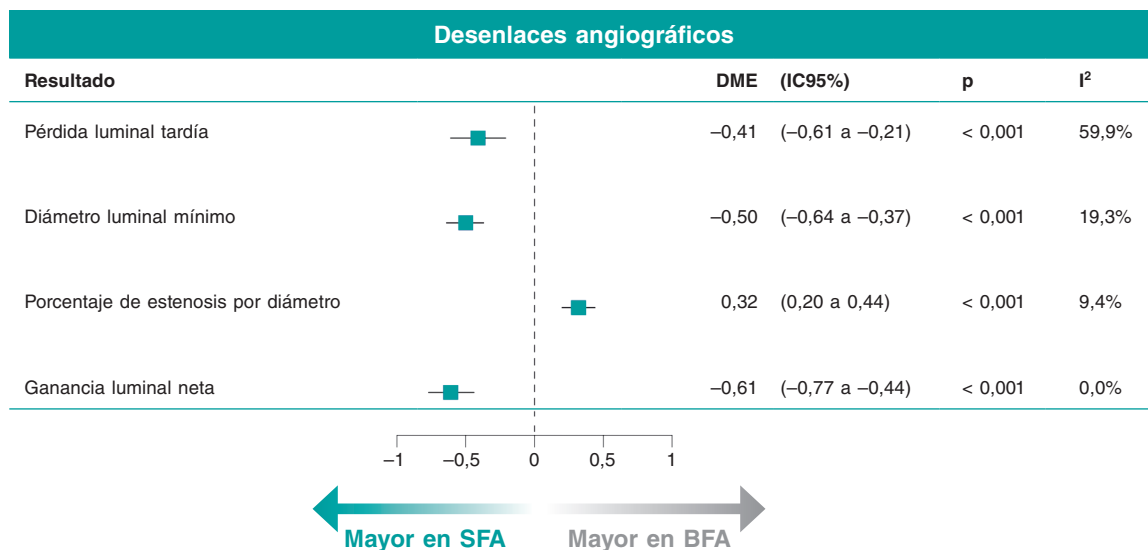
La angioplastia con BFA se asoció a un menor riesgo de hemorragia mayor en comparación con el implante de SFA (RR = 0,65; IC95%, 0,43-0,96), especialmente en los estudios que emplearon duraciones más cortas de TAPD en pacientes tratados con BFA (figura 2 y figura S4H). No obstante, la prueba de interacción entre el efecto del tratamiento y la duración del TAPD no alcanzó significación estadística (figura S5I). La heterogeneidad fue baja a moderada para la mayoría de los desenlaces, salvo para la revascularización del vaso diana, que mostró heterogeneidad elevada ( $I^2 = 55,2\%$ ).

### Objetivos angiográficos

En el seguimiento angiográfico, no se observaron diferencias en la reestenosis binaria entre ambos grupos (RR = 1,17; IC95%, 0,75-1,83) (figura 2 y figura S4I). El implante de SFA se asoció a una mayor pérdida luminal tardía (DME = -0,41; IC95%, -0,61 a -0,21), un mayor diámetro luminal mínimo (DME = -0,50; IC95%, -0,64 a -0,37) y una mayor ganancia luminal neta (DME = -0,61; IC95%, -0,77 a -0,44) en comparación con la angioplastia con BFA,



**Figura 2.** Diagrama de bosque con las estimaciones del efecto combinado para los desenlaces clínicos secundarios y la reestenosis binaria. BFA: balón farmacológico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: cociente de tasas de incidencias; SFA: *stent* farmacológico.



**Figura 3.** Diagrama de bosque con las estimaciones del efecto combinado para los desenlaces angiográficos. BFA: balón farmacológico; DME: diferencia de medias estandarizadas; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: cociente de tasas de incidencias; SFA: *stent* farmacológico.

mientras que la angioplastia con BFA se asoció a un mayor porcentaje de estenosis por diámetro en comparación con el SFA (DME, = 0,32; IC95%, 0,20 a -0,44) (figura 3; figura S6). La heterogeneidad fue baja en la mayoría de los objetivos angiográficos, excepto en la pérdida luminal tardía, que presentó valores elevados.

#### Análisis de sensibilidad y subgrupos

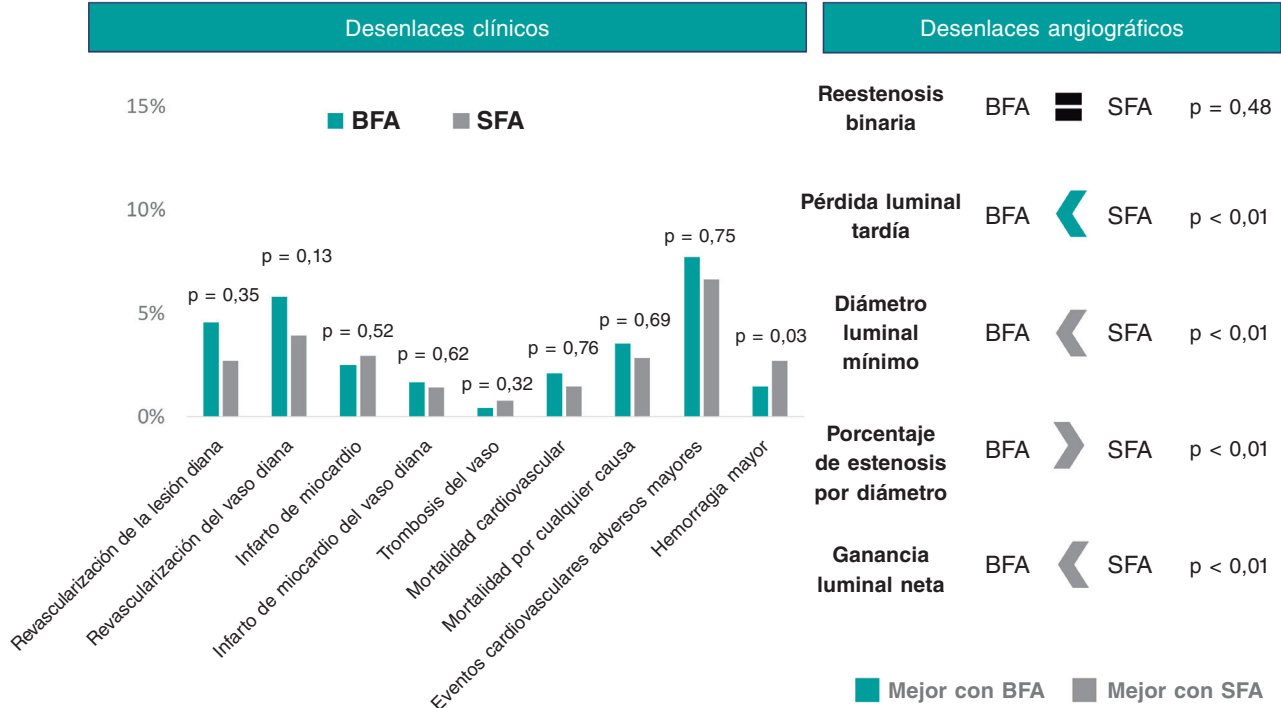
Los análisis por subgrupos según la duración del TAPD no mostraron diferencias significativas entre BFA y SFA para los desenlaces

isquémicos primarios ni secundarios (figura S5A-H). Los análisis de subgrupos estratificados por indicación clínica y tipo de fármaco del BFA (balones liberadores de paclitaxel frente a sirolimus) tampoco evidenciaron interacciones significativas (figuras S7,S8).

Los análisis de metarregresión mostraron efectos del tratamiento consistentes en relación con el diámetro del vaso de referencia y la duración del seguimiento (figura S9A,B). No obstante, la metarregresión según el año de publicación sugirió un mayor riesgo de revascularización de la lesión diana con BFA en ensayos más recientes (figura S9C).

### BFA frente a SFA para el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*: una revisión sistemática y metanálisis

13 ensayos clínicos aleatorizados de 7.776 pacientes sometidos a angioplastia coronaria con BFA (n = 3.896) frente a SFA de nueva generación (n = 3.880)



La angioplastia con BFA mostró resultados isquémicos a largo plazo parecidos a los de los actuales SFA, con un menor riesgo de hemorragia mayor

**Figura 4. Figura central.** Resultados principales del estudio. BFA: balón farmacoadactivo; SFA: *stent* farmacoadactivo.

Los análisis de sensibilidad confirmaron los resultados de los análisis principales (figuras S10-S15). Tras la exclusión del ensayo que utilizó *stents* liberadores de paclitaxel en aproximadamente un tercio de los pacientes del grupo control, el BFA se asoció a un riesgo mucho mayor de revascularización del vaso diana, sin observarse otras diferencias estadísticamente significativas (figura S16). Los análisis de sensibilidad bajo un enfoque bayesiano coincidieron, en su mayoría, con los resultados frecuentistas en todos los desenlaces. En el caso de las hemorragias mayores, aunque el efecto del tratamiento mantuvo la misma dirección, no alcanzó significación estadística (figura S17).

Los gráficos de Baujat identificaron el ensayo REC-CAGEFREE I<sup>15</sup> como la fuente principal de heterogeneidad en la revascularización de la lesión y del vaso diana y el estudio de Gobić et al.<sup>26</sup> como el principal contribuyente en la pérdida luminal tardía (figura S18). La exclusión de estos estudios dio lugar a estimaciones agrupadas consistentes con niveles bajos de heterogeneidad (figura S19).

## DISCUSIÓN

Los hallazgos principales de nuestro metanálisis pueden resumirse de la siguiente manera: a) la angioplastia con BFA en lesiones *de novo* se asoció a un riesgo comparable de revascularización de la lesión diana en comparación con los SFA, con un seguimiento medio de 2 años; b) no se observó un mayor riesgo de IM,

revascularización del vaso diana, mortalidad cardiovascular ni por cualquier causa entre ambas estrategias; c) la angioplastia con BFA se asoció a un riesgo mucho menor de hemorragia mayor en comparación con la angioplastia con SFA, aunque la interacción según la duración del TAPD no alcanzó significación estadística y d) desde el punto de vista angiográfico, los BFA se asociaron a una menor pérdida luminal tardía, mientras que los SFA lograron un mayor diámetro luminal mínimo y una mayor ganancia luminal neta, en consonancia con su efecto de soporte mecánico (figura 4).

En los últimos años, el principio «sin implante» ha ganado protagonismo como estrategia destinada a reducir los episodios adversos asociados al *stent* y favorecer una cicatrización vascular más fisiológica<sup>32</sup>. No obstante, la evidencia sobre el uso de BFA en la EAC *de novo* sigue siendo limitada y heterogénea<sup>14</sup>. Metanálisis previos han mostrado resultados comparables entre BFA y SFA, aunque, a menudo se han limitado a subgrupos específicos, como la EPV<sup>33,34</sup>, los vasos de gran calibre<sup>35,36</sup> o el IAM<sup>37</sup> o han incluido datos observacionales o SFA de primera generación como comparadores<sup>38,39</sup>. Aunque el reciente metanálisis ANDROMEDA basado en datos individuales de pacientes sugirió una posible reducción de los MACE con BFA en el tratamiento de la EPV, su interpretación se vio limitada por el reducido número de ECA incluidos y el uso de *stents* de primera generación como grupo comparador<sup>40</sup>.

En cambio, nuestro metanálisis, que incorpora 2 grandes ECA contemporáneos<sup>15,16</sup>, aporta la evidencia más completa y actualizada

hasta la fecha. Al incluir una amplia variedad de tamaños de vaso, complejidad lesional y presentaciones clínicas, demuestra una eficacia consistente de la angioplastia con BFA en diferentes escenarios clínicos. En comparación con el metanálisis reciente de Niu et al.<sup>41</sup>, nuestro estudio incluye casi el doble de ensayos clínicos aleatorizados y más de 4 veces el número de pacientes, además de integrar 2 grandes ensayos contemporáneos no analizados previamente. Asimismo, se centra exclusivamente en SFA de nueva generación e incorpora desenlaces hemorrágicos, estratificación por TAPD, metarregresión y análisis de sensibilidad bayesianos. Las tasas de revascularización de la lesión diana fueron similares entre BFA y SFA de nueva generación, tanto a corto como a largo plazo, lo que confirma la durabilidad de la estrategia con BFA. Estos resultados sugieren que la ausencia de un implante metálico permanente no compromete la permeabilidad vascular a los 2 años ni predispone a la reestenosis tardía, lo que refuerza el papel de los BFA como una alternativa válida y fiable a los SFA en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*<sup>32</sup>.

Nuestros resultados también permiten contextualizar los hallazgos del ensayo REC-CAGEFREE I, que no logró demostrar la no inferioridad del BFA frente a los SFA en lesiones coronarias *de novo* no complejas<sup>15</sup>. De hecho, este estudio fue la fuente principal de heterogeneidad en nuestro análisis y su exclusión dio lugar a resultados coherentes con el efecto global, con una reducción significativa de la heterogeneidad. Diversos factores metodológicos podrían explicar estas discrepancias. En primer lugar, a diferencia de la mayoría de los ECA centrados en subgrupos específicos, el REC-CAGEFREE I incluyó una población no seleccionada y utilizó el objetivo combinado orientado al dispositivo como objetivo principal. En segundo lugar, la preparación intensiva de la lesión con balones de tallado o *scoring* en más del 60% de los casos pudo haber optimizado los mejores resultados del grupo SFA al favorecer la expansión del *stent* y reducir la reestenosis, además de mejorar la liberación del fármaco y el éxito de la intervención en el grupo BFA, lo que potencialmente atenuó las diferencias entre estrategias<sup>42,43</sup>. En tercer lugar, aproximadamente el 10% de los pacientes del grupo BFA requirieron un implante de *stent* de rescate por presentar disecciones significativas o un porcentaje de estenosis por diámetro > 30%, siendo analizados dentro del grupo BFA tanto en el AIT como en el análisis por protocolo. Esta decisión metodológica pudo haber sesgado los resultados en contra del BFA, dado que estos pacientes presentan un mayor riesgo de nueva revascularización por la complejidad lesional y los resultados subóptimos de la angioplastia o la presencia de disecciones residuales<sup>44</sup>. Además, no se especificó si los episodios adversos ocurrieron en pacientes tratados exclusivamente con BFA o en aquellos que recibieron SFA de rescate, lo que podría haber contribuido a confundir los resultados al mezclar efectos atribuibles a segmentos con *stent*. En cambio, en ensayos como el SELUTION DeNovo, donde se permitió el implante de *stent* condicional dentro de la estrategia con BFA, la incorporación de SFA en el grupo experimental pudo diluir las diferencias entre tratamientos en el AIT y limitar la capacidad para demostrar superioridad de la implantación sistemática de *stents*. Por último, el diseño abierto del estudio pudo haber introducido sesgo de vigilancia, con un umbral potencialmente menor para la realización de pruebas de isquemia y nuevas angiografías en el grupo BFA. Se debe mencionar que las curvas de episodios comenzaron a divergir aproximadamente a los 100 días, coincidiendo con la transición del seguimiento telefónico al presencial<sup>44</sup>.

Además, salvo el ensayo SELUTION DeNovo, prácticamente todos los ensayos incluidos en este metanálisis evaluaron balones liberadores de paclitaxel<sup>16</sup>, mientras que dicho ensayo analizó un balón liberador de sirolimus en una amplia población no seleccionada. La consistencia de los resultados entre estudios, con independencia del agente antiproliferativo utilizado, sugieren un posible efecto de clase de los BFA en términos de seguridad y eficacia frente a los

SFA contemporáneos. No obstante, se requieren estudios comparativos directos adicionales entre balones liberadores de paclitaxel y de sirolimus para confirmar esta hipótesis.

Los hallazgos angiográficos aportan información mecánica para interpretar los resultados clínicos. Aunque las tasas de reestenosis binaria fueron similares, los SFA se asociaron a un menor porcentaje de estenosis por diámetro, así como a un mayor diámetro luminal mínimo y una mayor ganancia luminal neta, en consonancia con sus propiedades de soporte mecánico. En cambio, los BFA mostraron una menor pérdida luminal tardía. No obstante, el menor lumen posoperatorio inmediato con la angioplastia con BFA explicaría, al menos en parte, la menor pérdida luminal tardía observada durante el seguimiento. En cualquier caso, esta diferencia también podría reflejar la ausencia de un implante metálico permanente, un remodelado vascular potencialmente más fisiológico y diferencias tanto en la dinámica local de liberación del fármaco como en la eficacia antiproliferativa en el segmento tratado<sup>45</sup>. En este sentido, los SFA proporcionan una ventaja luminal inmediata tal y como confirma una mayor ganancia luminal neta, que representa un parámetro angiográfico más integrador y menos influenciado por diferencias en la ganancia luminal aguda. Esta ventaja puede ser especialmente beneficiosa en el tratamiento de enfermedad compleja, calcificada o de vasos de gran calibre. En cambio, podría optarse por BFA cuando se desee priorizar la distensibilidad vascular y la cicatrización, como en el tratamiento de EPV, bifurcaciones o pacientes jóvenes en los que evitar un implante metálico permanente puede resultar beneficioso<sup>46</sup>. Estas características adicionales sugieren un abordaje individualizado que equilibre la necesidad de soporte mecánico con los beneficios de una estrategia «sin implante».

Por último, se observó una menor incidencia de hemorragias mayores con la angioplastia con BFA en comparación con el implante de un SFA. Esta diferencia se observó principalmente en los estudios que emplearon duraciones más cortas del TAPD en pacientes tratados con BFA, lo que sugiere que estrategias antiagregantes antiplaquetarias abreviadas podrían ser seguras en este contexto y convertir a los BFA en una opción especialmente atractiva en pacientes con alto riesgo hemorrágico<sup>46-48</sup>. No obstante, estos resultados proceden de análisis por subgrupos basados en la duración del TAPD definida en los protocolos de los ensayos y no la duración real del TAPD recibido por los pacientes, por lo que deben interpretarse con cautela. Ensayos en curso como el DEBATE (NCT04814212) y el PICCOLETTO IV (NCT06535568) aportarán información adicional sobre esta cuestión, especialmente en poblaciones anticoaguladas o con alto riesgo hemorrágico.

Dadas las diferencias de costes y la ausencia de superioridad clínica de los BFA frente a los SFA tanto a corto como a largo plazo, el valor de la angioplastia con BFA dependerá, en última instancia, de la identificación de poblaciones específicas de pacientes que puedan beneficiarse especialmente de una estrategia «sin implante», así como de los resultados de estudios con seguimiento más prolongado. Se debe mencionar que nuestros hallazgos deben interpretarse como evidencia de eficacia comparable y no de superioridad, por lo que no respaldan la sustitución sistemática de los SFA en poblaciones no seleccionadas.

### Limitaciones

El presente metanálisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, se observó cierto grado de heterogeneidad entre los ensayos aleatorizados incluidos, atribuible en gran medida al ensayo REC-CAGEFREE I. Asimismo, todos los ECA incluyeron exclusivamente pacientes en quienes ambas estrategias terapéuticas se consideraron técnica y clínicamente viables. En este sentido, las poblaciones

incluidas reflejan escenarios intervencionistas seleccionados, más la práctica real no seleccionada. En segundo lugar, al tratarse de un metanálisis a nivel de estudio, nuestros análisis se basaron en los desenlaces agregados comunicados en las publicaciones originales. Dado que las definiciones de hemorragia mayor variaron considerablemente entre ensayos, esta heterogeneidad podría limitar la interpretabilidad y la comparabilidad de la señal hemorrágica observada. En tercer lugar, no fue posible realizar un análisis estratificado por presentación clínica, ya que varios ECA no informaron las tasas de episodios según este criterio o excluyeron completamente algunos subgrupos. En cuarto lugar, el diseño abierto de todos los estudios incluidos podría haber introducido sesgos de actuación o de evaluación de los desenlaces. En quinto lugar, aunque casi todos los BFA utilizados en los estudios incluidos eran liberadores de paclitaxel, los SFA comparadores incluyeron una mezcla de *stents* liberadores de «limus» y paclitaxel, lo que podría haber influido en las estimaciones de eficacia a favor de determinadas plataformas de SFA. En sexto lugar, se detectó posible sesgo de publicación para los desenlaces angiográficos, probablemente relacionado con la notificación selectiva de los datos de seguimiento angiográfico. Aunque los análisis mediante el método recorte y relleno produjeron estimaciones coherentes con los resultados principales, estos desenlaces subrogados deben interpretarse con cautela. Asimismo, como en cualquier metanálisis basado predominantemente en datos publicados, no puede descartarse por completo la posibilidad de sesgo de publicación. En séptimo lugar, se incluyeron en la síntesis cuantitativa los datos procedentes de las comunicaciones a congresos correspondientes a los resultados del reciente ensayo SELUTION DeNovo<sup>16</sup> cuya publicación completa aún no está disponible, con el fin de incorporar la totalidad de la evidencia existente. Por último, las diferencias en la duración del seguimiento entre estudios podrían haber limitado la detección de episodios adversos tardíos o la evaluación de tendencias de eficacia a largo plazo, lo que subraya la necesidad de contar con datos de seguimiento prolongado procedentes de ECA de gran tamaño actualmente en curso.

## CONCLUSIONES

Este metanálisis sugiere que la angioplastia con BFA ofrece resultados clínicos comparables a los de los SFA de nueva generación para el tratamiento de las lesiones coronarias *de novo*, sin evidenciar superioridad en términos isquémicos. Aunque se observó una menor incidencia de hemorragias mayores en los estudios que emplearon regímenes más cortos de tratamiento antiagregante plaquetario doble, este hallazgo debe interpretarse con cautela. En líneas generales, estos resultados avalan la incorporación de los BFA a la práctica clínica habitual como una estrategia terapéutica viable en escenarios clínicos seleccionados. No obstante, son necesarios ensayos aleatorizados de gran tamaño para confirmar su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo, así como su posible superioridad frente a los SFA.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio estuvo exento de aprobación ética debido a su naturaleza.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Ninguna.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

R. Rinaldi, K. Bujak, G. Occhipinti y C. Laudani contribuyeron tanto a la conceptualización como al diseño del estudio, así como a la metodología, investigación, curación de los datos y análisis formal de este y participaron en la redacción y revisión del manuscrito. S. Brugaletta contribuyó a la conceptualización y el diseño del estudio, la metodología, la investigación, la curación de los datos, la administración del proyecto, la supervisión y la redacción, incluidas la revisión crítica y edición del manuscrito. J. Sanz Sánchez, R.A. Montone, E. Nicolini, T. Piva, M. Gasior, F. Ottani, F. Crea, S. Eccleshall y M. Sabaté contribuyeron a la redacción, revisión y edición del manuscrito. Todos los autores revisaron, dieron su aprobación a la versión definitiva del manuscrito y se hacen responsables de todos los aspectos del trabajo.

## CONFLICTO DE INTERESES

F. Crea declara haber recibido honorarios como conferenciante de Amgen, AstraZeneca, Abbott, Menarini, Chiesi y Daiichi Sankyo. M. Sabaté declara haber recibido honorarios como conferenciante de Abbott Vascular e iVascular. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los BFA representan una estrategia para «no dejar nada» diseñada a fin de evitar las complicaciones a largo plazo que se asocian al implante de *stents* y favorecer la cicatrización natural del vaso.
- Aunque la evidencia previa respalda el uso de BFA principalmente en el tratamiento de la reestenosis intrastent y la EPV, los datos disponibles sobre su empleo en lesiones coronarias *de novo* siguen siendo limitados y heterogéneos.
- Los metanálisis previos han estado frecuentemente condicionados por tamaños muestrales reducidos, poblaciones seleccionadas y el uso de SFA de generaciones previas como comparadores.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este metanálisis, que integra 13 ensayos clínicos aleatorizados, demuestra que la angioplastia con BFA presenta un perfil de seguridad y eficacia a largo plazo comparable al de los SFA de nueva generación en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*.
- La angioplastia con BFA se asoció a un menor riesgo de hemorragia mayor, especialmente en los estudios con regímenes más cortos de tratamiento antiagregante plaquetario doble, sin detrimento de los resultados isquémicos.
- Estos hallazgos respaldan el uso de los BFA como una alternativa válida a los SFA en pacientes seleccionados y refuerzan el papel de la estrategia «sin implante» en la práctica contemporánea de la ICP.

## MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M26000588>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stefanini GG, Byrne RA, Windecker S, Kastrati A. State of the art: coronary artery stents - past, present and future. *EuroIntervention.* 2017;13:706-716.
2. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J.* 2012;33:16-25.
3. Madhavan M V., Kirtane AJ, Redfors B, et al. Stent-Related Adverse Events >1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:590-604.
4. Rodriguez F, Harrington RA. Management of Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2021;384:452-460.
5. Jeger R V., Eccleshall S, Wan Ahmad WA, et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease: Third Report of the International DCB Consensus Group. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1391-1402.
6. Yerasi C, Case BC, Forrester BJ, et al. Drug-Coated Balloon for De Novo Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1061-1073.
7. Camaj A, Leone PP, Colombo A, et al. Drug-Coated Balloons for the Treatment of Coronary Artery Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2025;10:189-198.
8. Colombo A, Leone PP. Redefining the way to perform percutaneous coronary intervention: a view in search of evidence. *Eur Heart J.* 2023;44:4321-4323.
9. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2664-2678.
10. 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.
11. Tian J, Tang Y da, Qiao S, et al. Two-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a drug-coated balloon with a drug-eluting stent in native small coronary vessels: The RESTORE Small Vessel Disease China trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95 Suppl 1:587-597.
12. Jeger R V., 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.
13. Fezzi S, Scheller B, Rissanen TT, et al. Drug-coated balloons for coronary bifurcation lesions. *EuroIntervention.* 2025;21:e1177-e1197.
14. O'Callaghan D, Rai H, Giacoppo D, et al. Drug Coated Balloons Versus Drug-Eluting Stents in Patients With De Novo Coronary Artery Disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2025;106:1843-1853.
15. Gao C, He X, Ouyang F, et al. Drug-coated balloon angioplasty with rescue stenting versus intended stenting for the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (REC-CAGEFREE I): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2024;404:1040-1050.
16. Spaulding CM. One-Year Results of the SELUTION DeNovo Trial Comparing a Strategy of PCI with a Sirolimus-eluting Balloon and Provisional Stenting Versus Systematic DES Implantation to Treat DeNovo Coronary Lesions | tctmd.com. Disponible en: <https://www.tctmd.com/slide/one-year-results-selution-denovo-trial-comparing-strategy-pci-sirolimus-eluting-balloon-and-consultado-5-nov-2025>.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366.
19. Garcia-Garcia HM, McPadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation.* 2018;137:2635-2650.
20. Fezzi S, Scheller B, Cortese B, et al. Definitions and standardized endpoints for the use of drug-coated balloon in coronary artery disease: consensus document of the Drug Coated Balloon Academic Research Consortium. *Eur Heart J.* 2025;46:2498-2519.
21. Wang Z, Yin Y, Li J, et al. New Ultrasound-Controlled Paclitaxel Releasing Balloon vs Asymmetric Drug-Eluting Stent in Primary ST-Segment Elevation Myocardial Infarction - A Prospective Randomized Trial. *Circ J.* 2022;86:642-650.
22. Niehe SR, Vos NS, Van Der Schaaf RJ, et al. 5-Year Clinical Outcomes of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty vs DES in Acute MI: The REVELATION Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2024;17:1185-1186.
23. Nishiyama N, Komatsu T, Kuroyanagi T, et al. Clinical value of drug-coated balloon angioplasty for de novo lesions in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2016;222:113-118.
24. Ke D, He X, Chen C, et al. Randomized Pilot Study to Compare DCB-Based versus DST-Based Strategies for the Treatment of True or Complex Coronary Bifurcation Lesions. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24:99.
25. Kawai T, Watanabe T, Yamada T, et al. Coronary vasomotion after treatment with drug-coated balloons or drug-eluting stents: a prospective, open-label, single-centre randomised trial. *EuroIntervention.* 2022;18:E140-E148.
26. Gobić D, Tomulić V, Lulić D, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent in Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Feasibility Study. *Am J Med Sci.* 2017;354:553-560.
27. Liu S, Zhou Y, Shen Z, et al. Comparison of Drug-Coated Balloon and Drug-Eluting Stent for the Treatment of Small Vessel Disease [from the Dissolve SVD Randomized Trial]. *Am J Cardiol.* 2024;211:29-39.
28. 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.
29. Yu X, Wang X, Ji F, et al. A Non-inferiority, Randomized Clinical Trial Comparing Paclitaxel-Coated Balloon Versus New-Generation Drug-Eluting Stents on Angiographic Outcomes for Coronary De Novo Lesions. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36:655-664.
30. Niehe SR, Vos NS, Van Der Schaaf RJ, et al. 5-Year Clinical Outcomes of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty vs DES in Acute MI: The REVELATION Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2024;17:1185-1186.
31. Wang Z, Yin Y, Li J, et al. New Ultrasound-Controlled Paclitaxel Releasing Balloon vs Asymmetric Drug-Eluting Stent in Primary ST-Segment Elevation Myocardial Infarction - A Prospective Randomized Trial - . *Circ J.* 2022;86:642-650.
32. Korjian S, McCarthy KJ, Larnard EA, et al. Drug-Coated Balloons in the Management of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;17:E013302.
33. Sanz Sánchez J, Chiarito M, Cortese B, et al. Drug-Coated balloons vs drug-eluting stents for the treatment of small coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98:66-75.
34. Dobromir Angheluta A, Levett JY, Zolotarova T, et al. A Meta-Analysis of 3-Year Outcomes of Drug-Coated Balloons Versus Drug-Eluting Stents for Small-Vessel Coronary Artery Disease. *JACC Adv.* 2024;3:101204.
35. Sun B, Zhang XT, Chen RR. Comparison of Efficacy and Safety Between Drug-Coated Balloons Versus Drug-Eluting Stents in the Treatment of De Novo Coronary Lesions in Large Vessels: A Study-Level Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024;38:1375-1384.
36. Jiang JL, Huang QJ, Chen MH. Efficacy and safety of drug-coated balloon for de novo lesions of large coronary arteries: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon.* 2024;10:e25264.
37. Abdelaziz A, Hafez A, Atta K, et al. Drug-coated balloons versus drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23:605.
38. Caminiti R, Vizzari G, Ielasi A, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for treating de novo large vessel coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of 13 studies involving 2888 patients. *Clin Res Cardiol.* 2025;114:978-990.
39. Cui K, Lyu S, Song X, et al. Drug-eluting balloon versus bare-metal stent and drug-eluting stent for de novo coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12:e0176365.
40. Fezzi S, Giacoppo D, Fahrni G, et al. Individual patient data meta-analysis of paclitaxel-coated balloons vs drug-eluting stents for small-vessel coronary artery disease: the ANDROMEDA study. *Eur Heart J.* 2025;46:1586-1599.
41. Niu J, Wang K, Wang W, et al. Drug-Coated Balloons Versus Drug-Eluting Stents for the Treatment of De Novo Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25:446.
42. Muramatsu T, Kozuma K, Tanabe K, et al. Clinical expert consensus document on drug-coated balloon for coronary artery disease from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther.* 2023;38:166-176.
43. Cuculi F, Bossard M, Zasada W, et al. Performing percutaneous coronary interventions with predilatation using non-compliant balloons at high-pressure versus conventional semi-compliant balloons: insights from two randomised studies using optical coherence tomography. *Open Heart.* 2020;7:e001204.
44. Lamelas P, Belardi J, Whitlock R, Stone GW. Limitations of Repeat Revascularization as an Outcome Measure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:3164-3173.
45. Giacoppo D, Saucedo J, Scheller B. Coronary Drug-Coated Balloons for De Novo and In-Stent Restenosis Indications. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023;2:100625.
46. Pasterkamp G, De Kleijn DPV, Borst C. Arterial remodeling in atherosclerosis, restenosis and after alteration of blood flow: potential mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2000;45:843-852.
47. Cortese B, Serruys PW. Single-Antiplatelet Treatment After Coronary Angioplasty With Drug-Coated Balloon. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e028413.
48. 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.