

Balones liberadores de fármaco para lesiones coronarias de novo: ¿estamos preparados para no dejar nada atrás?

Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: are we ready for a leave-nothing-behind strategy?

Juan F. Iglesias*

Department of Cardiology, Geneva University Hospitals, Ginebra, Suiza

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M26000588>

La evolución de la intervención coronaria percutánea (ICP) ha estado marcada por el esfuerzo continuo por mejorar los resultados clínicos a largo plazo y reducir al mínimo las complicaciones relacionadas con los dispositivos. En la actualidad, los *stents* farmacoactivos (SFA) de nueva generación son el tratamiento de referencia en prácticamente todos los subgrupos de pacientes y tipos de lesión, gracias a sus excelentes resultados^{1,2}. No obstante, pese a los importantes avances tecnológicos, su principal limitación sigue siendo la misma: al dejar un implante metálico permanente y provocar el enjaulamiento irreversible del vaso, los SFA alteran la vasomotricidad coronaria y exponen a los pacientes a episodios adversos relacionados con el dispositivo que pueden acumularse con el paso del tiempo^{3,4}. Por este motivo, la cardiología intervencionista ha explorado estrategias alternativas capaces de mantener la administración local de fármacos antiproliferativos sin las consecuencias derivadas de los implantes coronarios permanentes.

Los balones farmacoactivos (BFA) son, en la actualidad, la estrategia más desarrollada dentro del concepto de «no dejar nada atrás», es decir, estrategia sin implante. Al administrar fármacos antiproliferativos directamente sobre la pared arterial sin dejar una estructura metálica permanente, la ICP con BFA ofrece una alternativa atractiva a los SFA: preserva la fisiología vascular, reduce la inflamación vascular y disminuye la carga metálica, lo que podría reducir los episodios adversos relacionados con los *stents* y simplificar el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD)⁵. Pese a su sólida base biológica, a la evidencia clínica creciente y al interés que ha despertado, el papel de la ICP con BFA en la enfermedad coronaria (EC) de novo sigue siendo objeto de debate. En la enfermedad coronaria nativa de pequeño vaso, la ICP con BFA podría reducir los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), aunque no el fracaso de la lesión diana, en comparación con los SFA a 3 años; no obstante, estos datos proceden de un número limitado de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de no inferioridad, con muestras relativamente pequeñas, seguimientos cortos, objetivos angiográficos indirectos y, en algunos casos, comparaciones con SFA de primera generación⁶. En la EC nativa de grandes vasos, el papel de la ICP con BFA ha vuelto recientemente al centro del debate tras la publicación de 2 ECA de gran tamaño con resultados contradictorios^{7,8}, lo que plantea la posibilidad de que la eficacia de los BFA en la EC de novo dependa del calibre del vaso⁷.

En este contexto, en un artículo publicado recientemente en *REC: Interventional Cardiology*, Rinaldi et al. presentan la comparación contemporánea más amplia entre la ICP con BFA y la ICP con SFA para el tratamiento de la EC de novo⁹. En este metanálisis a nivel de estudio de 13 ECA, que incluyó un total de 7.776 pacientes con EC de novo (diámetro medio del vaso de referencia [DVR], 2,95 mm; ICP con BFA, 3.896 pacientes) y abarcó un amplio espectro de presentaciones clínicas (aproximadamente el 50% con síndrome coronario agudo) y tipos de lesiones, el objetivo principal de revascularización de la lesión diana (RLD) no mostró diferencias entre la ICP con BFA y la ICP con SFA durante un seguimiento medio de aproximadamente 2 años. Tampoco se detectaron diferencias significativas en la mortalidad, el infarto de miocardio, la revascularización del vaso diana (RVD) ni los MACE. Estos resultados fueron consistentes en los análisis preespecificados de subgrupos y metarregresión, incluidos los realizados según el tipo de fármaco, la presentación clínica, la duración del TAPD, la duración del seguimiento y el DVR. La ICP con BFA se asoció, además, con una reducción relativa del 35% del riesgo de hemorragia mayor frente a la ICP con SFA. El seguimiento angiográfico, realizado aproximadamente a los 8 meses, puso de manifiesto las diferencias mecánicas entre ambas tecnologías: los SFA lograron un menor porcentaje de estenosis por diámetro, un mayor diámetro luminal mínimo y una mayor ganancia luminal neta, mientras que los BFA se asociaron con una menor pérdida luminal tardía, sin diferencias significativas en la reestenosis binaria.

Aunque varios metanálisis han comparado los BFA con los SFA en la EC de novo¹⁰⁻¹³, este estudio destaca por ser el de mayor tamaño realizado hasta la fecha y el primero en incorporar los ECA de gran escala más recientes sobre ICP con BFA en la EC de grandes vasos^{7,8}, lo cual amplía de forma sustancial la evidencia disponible. Aun así, la conclusión de que la ICP con BFA ofrece resultados isquémicos a largo plazo comparables y un menor riesgo de hemorragia mayor que los SFA contemporáneos debe interpretarse con cautela.

Conviene tener en cuenta varias limitaciones metodológicas importantes. En primer lugar, el metanálisis muestra una heterogeneidad considerable en el objetivo principal, determinada en gran medida por el ensayo REC-CAGEFREE I⁷, cuyo fracaso a la hora de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanfernando.iglesias@hug.ch (J.F. Iglesias).

✉ @JuanFIglesias1

 Juan F. Iglesias

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.

demostrar la no inferioridad probablemente no pueda atribuirse únicamente a su diseño. En este sentido, la ausencia de diferencias significativas en la RLD podría deberse a la combinación de ensayos con diseños muy distintos, incluidas comparaciones entre estrategias y dispositivos, planteamientos de no inferioridad frente a superioridad y diferencias tanto en los objetivos principales como en la definición del tamaño del vaso, sumado a la heterogeneidad de las poblaciones, los tipos de lesión y las plataformas de BFA. Esta variabilidad limita la interpretación de las estimaciones agrupadas de modo que la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa no debe asumirse como prueba de una eficacia equivalente entre BFA y SFA en todos los escenarios clínicos. En segundo lugar, al tratarse de un metanálisis a nivel de estudio, la capacidad para ajustar por factores de confusión y realizar análisis de subgrupos a nivel individual fue limitada, por lo que los resultados de estos análisis deben interpretarse con prudencia. En consecuencia, la aparente consistencia del efecto del tratamiento entre distintos tamaños vasculares, basada en una metarregresión que utilizó el DVR medio de cada estudio en lugar de datos individuales también debe interpretarse con cautela. La ausencia de una interacción significativa no descarta un efecto clínicamente relevante del tamaño del vaso, especialmente teniendo en cuenta la tendencia hacia un mayor riesgo de RLD con BFA en los ensayos que incluyeron vasos de mayor calibre. En tercer lugar, la variabilidad técnica entre los ensayos añade incertidumbre. La preparación de la lesión fue muy distinta entre los diferentes estudios, y en algunos se utilizaron balones modificados en más del 60% de los casos, lo cual podría haber reducido las diferencias entre grupos. Además, en determinados ensayos fue necesario implantar un *stent* de rescate (SR) en hasta el 20% de los pacientes, circunstancia que podría haber sesgado los resultados hacia una aparente equivalencia. Este aspecto es especialmente relevante porque, en los ensayos de estrategia, el SR forma parte del protocolo, mientras que en los estudios de comparación de dispositivos está asociado al fracaso de la intervención. En cuarto lugar, todos los ECA incluyeron únicamente pacientes en quienes ambas estrategias terapéuticas se consideraron técnica y clínicamente viables, lo cual limita cualquier extrapolación a poblaciones no seleccionadas. Por último, seguimos sin saber si existen diferencias clínicamente relevantes entre los balones recubiertos de paclitaxel y los recubiertos de sirolimus. La ausencia de una interacción significativa según el tipo de fármaco no resuelve esta cuestión, ya que la evidencia disponible está dominada en gran medida por los dispositivos con paclitaxel y no contamos con ECA con comparación directa de resultados.

Una tecnología nueva solo debería considerarse una alternativa al tratamiento estándar si demuestra un perfil de seguridad y eficacia comparable y, a ser posible, aporta ventajas adicionales. En este sentido, el metanálisis deja varios asuntos sin resolver. En primer lugar, aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados isquémicos globales, las estimaciones puntuales de RLD y RVD fueron un 24% y 39% superiores, respectivamente, tras la ICP con BFA, y los intervalos de confianza todavía eran compatibles con un aumento clínicamente relevante de nuevas revascularizaciones. Por tanto, unos resultados estadísticamente neutros no equivalen a demostrar equivalencia clínica. Dos análisis adicionales refuerzan esta cautela. En un análisis de sensibilidad que excluyó el estudio en el que una proporción importante de los pacientes del grupo control recibió *stents* liberadores de paclitaxel, lo cual podría haber sobreestimado el rendimiento de los BFA, estos se asociaron con un riesgo significativamente mayor de RVD que los SFA. Además, la metarregresión mostró un aumento progresivo del riesgo de RLD con los BFA en los ensayos más recientes, posiblemente relacionado con la inclusión de poblaciones más amplias, vasos de mayor calibre y lesiones más complejas. Se debe mencionar que el diseño abierto de todos los ensayos incluidos pudo haber introducido un sesgo de vigilancia y, por ende, reducido el umbral para indicar una nueva revascularización en el grupo

BFA, lo cual limita la interpretación de estos hallazgos. El seguimiento fue relativamente corto, por lo que algunos beneficios potenciales de los BFA relacionados con la reducción de episodios adversos asociados a los SFA podrían manifestarse únicamente a más largo plazo. Por último, pese al elevado tamaño muestral, el análisis probablemente no tuvo el potencial estadístico necesario para detectar diferencias modestas, aunque clínicamente relevantes, en los resultados clínicos más importantes como la muerte cardiovascular y la trombosis del vaso.

En segundo lugar, la reducción de las hemorragias mayores es biológicamente plausible y coherente con la posibilidad de usar cursos más cortos de TAPD con BFA que con SFA. No obstante, este resultado debe considerarse generador de hipótesis, ya que no se observó una interacción terapéutica significativa según la duración del TAPD. La reducción de las hemorragias parece haber estado influida por estudios en los que los pacientes tratados con BFA recibieron un curso de TAPD más corto que los tratados con SFA. Por ello, el aparente beneficio hemorrágico descrito podría deberse a diferencias en el diseño de los ensayos y en los protocolos antiagregantes, especialmente en aquellos con una mayor separación entre grupos en la duración del TAPD. Los ECA en curso, DEBATE (NCT04814212), DCB-HBR (NCT05221931) y PICCOLETTI IV-EPIC 38 (NCT06535568), ayudarán a dilucidar si una menor intensidad antiagregante tras la ICP con BFA se traduce en un beneficio clínico neto al reducir las hemorragias sin comprometer la protección isquémica.

¿Dónde encaja, entonces, la ICP con BFA en el tratamiento contemporáneo de la EC *de novo*? Aunque los resultados de este metanálisis respaldan el uso de BFA como opción terapéutica en pacientes y lesiones seleccionados, no aportan evidencia concluyente que justifique su uso sistemático como alternativa a los SFA en la EC *de novo*. Se necesitan nuevos ECA, especialmente sobre la EC *de novo* de grandes vasos, que nos permitan identificar con mayor precisión qué pacientes y tipos de lesiones se benefician más de una estrategia basada en ICP con BFA. Se justifica un seguimiento a más largo plazo de los ensayos con ICP con BFA para determinar si la señal observada de mayor revascularización repetida disminuye con el paso del tiempo o varía según las características del paciente y de la lesión. A diferencia del implante de un SFA, el éxito de la ICP con BFA depende esencialmente de una preparación meticulosa de la lesión y una técnica de procedimiento rigurosa. Seguimos sin saber si los resultados obtenidos en centros experimentados pueden reproducirse de forma generalizada en la práctica clínica habitual. Por ello, una adopción más amplia de la ICP con BFA en la EC *de novo* exigirá abordar varios desafíos clave, entre ellos perfeccionar la selección de pacientes y lesiones, estandarizar la preparación de la lesión, establecer un flujo de trabajo estructurado que incorpore imagen intravascular y fisiología coronaria, y optimizar el tratamiento de las disecciones coronarias para evitar, en la medida de lo posible, implantar un SR de conformidad con el principio de «no dejar nada atrás».

En conclusión, aunque el metanálisis de Rinaldi et al.⁹ aporta información relevante sobre el papel actual de los BFA en la EC *de novo*, también deja abiertas cuestiones importantes relacionadas con la selección de pacientes y lesiones, las estrategias antiagregantes óptimas y el perfil de eficacia a largo plazo de los BFA. Hasta disponer de nueva evidencia procedente de ensayos aleatorizados, la revascularización coronaria en la EC *de novo* debería apoyarse en un uso complementario de los SFA, BFA y armazones bioabsorbibles, empleados de forma aislada o en estrategias híbridas según las características del paciente, la lesión y el contexto clínico en el que cada opción haya demostrado su utilidad. Dentro del marco conceptual de reducir la carga global de *stents*, la preparación de la lesión debe seguir siendo un requisito fundamental para cualquier estrategia de ICP, de modo que la selección del dispositivo se

plantee como una decisión posterior y no como una elección inicial entre estrategias contrapuestas. Todavía queda un largo camino por recorrer hasta lograr una estrategia predeterminada de ICP sin metal en el tratamiento de la EC *de novo*. El objetivo no debería ser simplemente «no dejar nada atrás», sino tampoco dejar preguntas sin respuesta.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

J.F. Iglesias declara haber recibido ayudas de investigación no condicionadas abonadas a la institución por Biotronik, Concept Medical, Terumo Corp. y De Reuter Foundation, al margen del presente trabajo; honorarios de consultoría de Cordis, al margen del presente trabajo; honorarios como ponente de Cordis, Concept Medical, Penumbra Inc. y Teleflex, al margen del presente trabajo; y apoyo para la asistencia a reuniones y viajes de Biotronik, Cordis y Medtronic, todos ellos al margen del presente trabajo; y participación en los comités de supervisión de seguridad de datos de los ensayos Co-STAR (NCT04870424) y REGENERATE-COBRA (NCT05711849).

BIBLIOGRAFÍA

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826.
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45:3415-3537.
3. Madhavan MV, 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. Kufner S, Ernst M, Cassese S, et al.; ISAR-TEST-5 Investigators. 10-Year Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Versus Durable Polymer Drug-Eluting Coronary Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:146-158.
5. Fezzi S, Serruys PW, Cortese B, et al. Indications for Use of Drug-Coated Balloons in Coronary Intervention: Academic Research Consortium Position Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86:1170-1202.
6. 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.
7. Gao C, He X, Ouyang F, et al.; REC-CAGEFREE I Investigators. 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.
8. Spaulding C, Krackhardt F, Bogaerts K, et al.; SELUTION DeNovo Investigators. Sirolimus-Eluting Balloon With Provisional Stenting Versus Systematic Drug-Eluting Stent Implantation to Treat De Novo Coronary Lesions: A Randomized, Open-Label, Noninferiority Trial. *Circulation*. 2026;154:185-197.
9. Rinaldi R, Bujak K, Occhipinti G, et al. Drug-coated balloons versus drug-eluting stents for de novo coronary lesions: a systematic review and meta-analysis. *REC Interv Cardiol*. 2026. <https://doi.org/10.24875/RECICE.M26000583>.
10. 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.
11. 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.
12. Wañha W, Ullah I, Gurgoglione FL, et al. Comparison of Percutaneous Intervention With Drug Coated Balloons and Drug Eluting Stents for De Novo Coronary Artery Disease: CIRCE, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 2026;271:98-105.
13. Yu Y, Jiao YM, Li Y, Zhang M, Song GY, Yin CQ. Drug-Coated Balloons Versus Other Percutaneous Coronary Intervention Strategies in De Novo Coronary Artery Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2026;2026:5568664.