

Seguridad y eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármaco en la estenosis coronaria: reestenosis intraestent y lesiones *de novo*

Safety and efficacy of drug-eluting balloon angioplasty for coronary artery stenosis: in-stent restenosis and *de novo* lesions

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Seguridad y eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármaco en la estenosis coronaria: reestenosis intraestent y lesiones *de novo*

Safety and efficacy of drug-eluting balloon angioplasty for coronary artery stenosis: in-stent restenosis and *de novo* lesions

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Seguridad y eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármacos en la estenosis coronaria: reestenosis intraestent y lesiones *de novo*. — Janet Puñal Riobóo, María del Carmen Sánchez González, Gerardo Atienza Merino. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-15-097-8

Depósito legal: C 1102-2015

1. Angioplastia Coronaria con Balón 2. Evaluación de la Tecnología Biomédica I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Marisa López García.

Autoría: Janet Puñal Riobóo, María del Carmen Sánchez González, Gerardo Atienza Merino.

Documentalista: Beatriz Casal Acción.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Puñal Riobóo J, Sánchez González MC, Atienza Merino G. Seguridad y eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármacos en la estenosis coronaria: reestenosis intraestent y lesiones *de novo*. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. 2015. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece al **Dr. Fernando Alfonso Manterola**, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de La Princesa y Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y al **Dr. José Ramón López Mínguez**, Jefe de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz y Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura (UEX) su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración y revisión de este documento.

Financiación: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: mayo 2015

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Contacto: avalia-t@sergas.es

NIPO: 680-15-097-8

Depósito legal: C 1102-2015

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Seguridad y eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármaco en la estenosis coronaria: reestenosis intraestent y lesiones *de novo*

Safety and efficacy of drug-eluting balloon angioplasty for coronary artery stenosis: in-stent restenosis and *de novo* lesions

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	11
Lista de tablas	13
Lista de figuras	15
Resumen	17
Summary	19
Justificación	21
1 Introducción	23
1.1 Cardiopatía isquémica.	23
1.1.1 Etiología y factores de riesgo	23
1.1.2 Presentación clínica	23
1.1.3 Epidemiología.	24
1.1.4 Carga de la enfermedad e impacto económico.	26
1.1.5 Manejo de la enfermedad	26
1.2 Angioplastia coronaria transluminal percutánea.	29
1.3 Balón de angioplastia liberador de fármaco.	30
1.3.1 Descripción del dispositivo y funcionalidad	30
1.3.2 Licencias y/o autorizaciones	32
2 Objetivos	35
3 Métodos	37
3.1 Búsqueda bibliográfica	37
3.2 Criterios de selección de los estudios	38
3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia	39
3.4 Análisis y presentación de resultados	41

4 Resultados	43
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios	43
4.2 Valoración de la calidad de la evidencia.	44
4.3 Resultados de la angioplastia con balón liberador de fármaco (BLF) en el tratamiento de la reestenosis intraestent.	46
4.4 Resultados de la angioplastia con balón liberador de fármaco (BLF) en el tratamiento de lesiones <i>de novo</i> .	81
5 Discusión	103
5.1 Discusión del método	103
5.1.1 Estrategia de búsqueda	103
5.1.2 Criterios de inclusión y exclusión.	103
5.1.3 Calidad de la evidencia.	105
5.1.4 Análisis y presentación de resultados	106
5.2 Discusión de los principales resultados de seguridad y eficacia de los BLF en la reestenosis intraestent	107
5.3 Discusión de resultados de seguridad y eficacia de los BLF en lesiones <i>de novo</i> .	115
6 Conclusiones	125
7 Bibliografía	129
Anexos	143
Anexo I. Estrategia de búsqueda	143
Anexo II. Sistema GRADE: definición de nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Factores que permiten bajar o subir la calidad de la evidencia	145
Anexo III. Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent	147
Anexo IV. Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en reestenosis intraestent	155
Anexo V. Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en lesiones <i>de novo</i>	159
Anexo VI. Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en lesiones <i>de novo</i>	163

Anexo VII. Artículos excluidos	169
Anexo VIII. Revisiones sistemáticas/metanálisis sobre la seguridad y eficacia de los BLF en el tratamiento de reestenosis intraestent y lesiones coronarias <i>de novo</i>	173
Anexo IX. Principales características de los estudios en marcha sobre BLF de paclitaxel	177
Anexo X. Tablas de riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane	181

Lista de abreviaturas

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

APVP: años potenciales de vida perdidos.

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad.

AVG: años de vida ganados.

Bconv: balón convencional.

BLF: balón liberador de fármaco.

BMS: bare metal stent (estent metálico)

BVS: *Bioresorbable Vascular Scaffold* (estents biorreabsorbibles).

CABG: *Coronary Artery Bypass Graft* (cirugía de revascularización aorto-coronaria).

CI: cardiopatía isquémica.

DES: *drug eluting stent* (estents farmacoactivos o liberadores de fármacos)

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

ECG: electrocardiograma.

SLP: estent liberador de paclitaxel.

SLE: estent liberador de everolimus.

ST: trombosis del estent.

FFR: *fractional flow reserve* (reserva fraccional de flujo).

GPC: guía de práctica clínica.

HDL: *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad).

IAM: infarto agudo de miocardio.

MACE: *major adverse cardiac events* (eventos adversos graves de origen cardíaco).

LDL: *low density lipoprotein* (lipoproteína de baja densidad).

QCA: *quantitative coronary angiography* (angiografía coronaria cuantitativa).

RFF: reserva fraccional de flujo.

RLD: revascularización de la lesión diana.

RVD: revascularización del vaso diana.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

TMO: tratamiento médico óptimo.

Lista de tablas

Tabla 1.	Balones liberadores de paclitaxel disponibles en el mercado	32
Tabla 2.	Criterios de selección de estudios.	38
Tabla 3.	Definiciones de las variables de resultado	39
Tabla 4.	Jerarquía de las variables relevantes	40
Tabla 5.	Puntuación otorgada por los evaluadores.	41
Tabla 6.	Principales características de los ECAs que evalúan los BLF en reestenosis intraestent	47
Tabla 7.	Principales características de los estudios observacionales que evalúan los BLF en reestenosis intraestent	48
Tabla 8.	Resultados angiográficos de los BLF de paclitaxel en reestenosis intraestent	50
Tabla 9.	Resultados clínicos de los BLF en reestenosis intraestent.	51
Tabla 10.	Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF paclitaxel vs. balón convencional en la reestenosis intraestent	68
Tabla 11.	Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel vs. DES (SLP o SLE) en la reestenosis intraestent	73
Tabla 12.	Resumen de la evidencia GRADE: efectividad de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel.	79
Tabla 13.	Características principales de los ECAs que evalúan a eficacia de los BLF en lesiones <i>de novo</i>	82
Tabla 14.	Características principales de los estudios observacionales que evalúan a efectividad de los BLF en lesiones <i>de novo</i>	83
Tabla 15.	Resultados de seguridad periprocedimiento del BLF en lesiones <i>de novo</i>	85
Tabla 16.	Resultados de eficacia/efectividad del BLF en lesiones <i>de novo</i>	87
Tabla 17.	Resumen de la evidencia GRADE: eficacia/efectividad de la ACP mediante BLF en el tratamiento lesiones coronarias <i>de novo</i>	95

Lista de figuras

Figura 1. Valoración de riesgo y tratamiento en la cardiopatía isquémica	28
Figura 2. Balón liberador de paclitaxel	31
Figura 3. Diagrama de selección de artículos	43
Figura 4. Diagrama <i>forest plot</i> : pérdida luminal tardía a los 6 meses.	55
Figura 5. Diagrama <i>forest plot</i> : pérdida luminal tardía a los 6-9 meses	55
Figura 6. Diagrama <i>forest plot</i> : reestenosis binaria a los 6 meses.	56
Figura 7. Diagrama <i>forest plot</i> : reestenosis binaria a los 6-9 meses	56
Figura 8. Diagrama <i>forest plot</i> : tasa de revascularización a 6 meses	57
Figura 9. Diagrama <i>forest plot</i> : tasa de revascularización lesión diana a 12 meses	58
Figura 10. Diagrama <i>forest plot</i> : tasa de revascularización vaso diana a 12 meses	59
Figura 11. Diagrama <i>forest plot</i> : tasa de MACE relacionada con el paciente a los 6 meses	61
Figura 12. Diagrama <i>forest plot</i> : tasa de MACE relacionada con el paciente a 12 meses	61
Figura 13. Diagrama <i>forest plot</i> : tasa de IAM a 12 meses.	63
Figura 14. Diagrama <i>forest plot</i> : trombosis del estent a 12 meses	65
Figura 15. Diagrama <i>forest plot</i> : mortalidad por todas las causas a 12 meses . . .	66

Resumen

Introducción: la cardiopatía isquémica se encuentra dentro de las cinco principales causas de éxitus en España, con una tasa de mortalidad en torno a los 75 fallecimientos por 100 000 habitantes. Actualmente el principal tratamiento en la revascularización miocárdica es la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con estents metálicos o con estents liberadores de fármacos. En 2012 la media de ACTPs en España fue de 1434/10⁶ habitantes. Recientemente ha surgido un nuevo dispositivo que puede actuar como complemento o alternativa a los estents, el balón liberador de fármaco (BLF), que utiliza paclitaxel como fármaco antiproliferativo, y que no deja estructuras permanentes en el vaso. Ha sido evaluado tanto en lesiones de reestenosis intraestent, donde puede evitar las múltiples capas que dejarían nuevos estents, así como en lesiones de *novο*, tales como pequeño vaso o bifurcaciones, donde puede ser más difícil utilizar un estent.

Objetivos: evaluar la efectividad/eficacia y seguridad de la angioplastia con balón liberador de fármacos en pacientes con cardiopatía isquémica debida a estenosis coronaria, ya sea de *novο* o reestenosis ocurrida sobre un estent previo (metálico o liberador de fármacos).

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Medline (PubMed), EMBASE (Ovid), ISI *Web of Science* (*Web of Knowledge*, *WoK*) y ClinicalTrial.gov. La estrategia fue ejecutada en Mayo del 2014 y se realizaron actualizaciones mensuales hasta la fecha de edición del documento para recuperar estudios publicados recientemente. Los artículos fueron seleccionados por dos investigadores de forma independiente en base a unos criterios de inclusión/exclusión establecidos previamente. Los datos se resumieron en tablas de evidencia y la calidad metodológica de los estudios se valoró con el sistema desarrollado por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) se realizó un metanálisis cuando fue posible, utilizando el programa *Review Manager* versión 5.2 para obtener una estimación agrupada de las variables de interés. En las series de casos se obtuvieron medias y desviaciones estándar ponderadas por el tamaño muestral mediante el programa SPSS versión 19.

Resultados: atendiendo a los criterios de selección, finalmente se incluyeron 20 estudios en la revisión sistemática. En cuanto al diseño epidemiológico, 12 fueron y 8 series de casos (registros multicéntricos). Teniendo en cuenta

la indicación clínica del BLF, 8 ECAs y 2 registros evaluaron la seguridad, eficacia/efectividad del balón en la reestenosis intraestent, mientras que en 4 ensayos y 4 series emplearon el balón en lesiones coronarias de *novo*. En 2 registros se incluyeron pacientes tanto con reestenosis como con lesiones coronarias de *novo*. De acuerdo con el sistema GRADE, las series de casos presentaron una calidad muy baja para todas las variables de interés, ya que se trata de estudios sin grupo control. En el caso de los ECAs, la calidad de las variables de interés fue muy variable, según los diferentes escenarios e intervenciones.

En reestenosis intraestent, los pacientes tratados con BLF liberador de paclitaxel presentaron menor pérdida luminal, reestenosis binaria y tasa de revascularización de la lesión diana frente a pacientes en los que se empleó el balón convencional. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de infarto agudo de miocardio (IAM), trombosis y mortalidad, tanto por todas las causas como por causa cardiovascular. Al comparar los BLF con estents liberadores de paclitaxel solo se encontraron diferencias significativas en la pérdida luminal tardía a favor de los balones.

En lesiones de *novo* no hubo diferencias significativas entre BLFs y estents recubiertos de primera generación (paclitaxel) en las variables de interés clínico cuando la lesión era pequeño vaso o en diabéticos. Si el comparador era un estent de segunda generación, en bifurcaciones o pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) los resultados desfavorecieron, en general, al grupo intervenido con BLF.

Conclusiones: los balones liberadores de paclitaxel frente a balón convencional parecen presentar una mayor eficacia en el tratamiento de reestenosis intraestent, mientras que no mostraron superioridad al compararlos con estents liberadores de paclitaxel o everolimus. No existe suficiente evidencia sobre la seguridad y eficacia de los BLF en el tratamiento de las lesiones *de novo*. Se necesitan estudios de mayor tamaño muestral y de buen diseño metodológico, comparadores estándar y actuales, como los estents liberadores de fármacos de segunda generación, para establecer las indicaciones clínicas específicas de los BLF, tanto para reestenosis intraestent como en lesiones coronarias de *novo*.

Summary

Introduction: ischemic heart disease is one of the five leading death causes in Spain. The mortality rate is about 75 deaths for 100 000 population. When myocardial revascularization is needed, the principal treatment is the percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), using bare metal stents or drug eluting stents. In 2012 the mean of PTCA performed in Spain was 1434/10⁶ population. Recently a new device has emerged as a complement or alternative to stents in PTCA. The drug-coated balloon that releases an antiproliferative drug, paclitaxel, to the vessel, leaves no permanent structure and has been evaluated in lesions of in-stent restenosis of a previous stent, where the multiple layers can be avoided, and in *de novo* lesions like small vessels and bifurcations, where the stents can show a difficult in its performance.

Objectives: to evaluate safety and effectiveness of the drug-coated balloon (DCB) in PTCA in patients with ischemic disease due to coronary stenosis, either in-stent reestenosis or *de novo* lesions.

Methods: a systematic review of the scientific literatures was made in the following databases: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Medline (PubMed), EMBASE (Ovid), ISI Web of Science (Web of Knowledge, WoK) and ClinicalTrial.gov. The search was conducted in May 2014 with monthly updates to retrieve recent articles. Two independent reviewers selected the papers in accordance with a series of pre-established inclusion/exclusion criteria. The data were summarized in evidence tables, and the methodological quality of the studies was assessed using the system developed by the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. A meta-analysis, if appropriate, was performed in the case of randomized clinical trials (RCTs). We used the Review Manager programme version 5.2 and we obtained a pooled measure of the variables of interest. In the case series, the means and SDs weighted by sample size were calculated with the SPSS statistics programme version 19.

Results: attending to selection criteria, 20 studies were included in the systematic review. According to design, 12 studies were RCTs and 8 were observational studies (prospective multicentric registries). The safety and effectiveness of DCBs in in-stent restenosis were evaluated in 8 RCTs and 2 registries. The safety and effectiveness of DCBs in *de novo* lesions were evaluated in 4 RCTs and 4 registries. Two observational studies included the two types of patients. According to GRADE system the case series

had very low quality for all variables because its lack of control group. In RCTs the quality was very variable, ranging from low to high depending on different scenarios and interventions. In in-stent restenosis, patients treated with paclitaxel-eluting balloon had lower late lumen loss, binary restenosis rate and target lesion revascularization compared to patients in the conventional balloon angioplasty was used. No significant differences in the rate of myocardial infarction, stent thrombosis, all-causes death and cardiac-related death were found. Comparing the drug-eluting balloon with paclitaxel-coated stents (Taxus) only significant difference in late lumen loss in favor of the balloons was found. In *de novo* lesions there were not significant differences between DCB and first generation drug-eluting stents (paclitaxel) in clinical variables, in small vessels and diabetics. When the second generation drug-eluting stent was the comparator, in bifurcations or patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) the results were in general unfavorable to DCB treatment.

Conclusions: paclitaxel-eluting balloons appear to be more effective in treating in-stent restenosis than conventional balloon angioplasty whereas they did not show superiority when compared with paclitaxel-coated stents. There is not enough evidence over safety and effectiveness of the use of drug-coated balloons in PTCA in *de novo* lesions. Further larger and well-designed studies with standard and latest comparators as second generation drug-eluting stents are needed to establish an application in this setting.

Justificación

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados y se prevé que también lleguen a serlo en los países en vías de desarrollo en el 2020. Dentro de ellas, la cardiopatía isquémica es la patología más frecuente y se encuentra asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Así, alrededor de 7 millones de personas fallecen cada año debido a esta causa, lo que supone un 12,8% de la mortalidad total.

La principal estrategia empleada en el manejo de la cardiopatía isquémica consiste en el restablecimiento del flujo sanguíneo en la zona afectada junto con la instauración de una adecuada prevención secundaria tras la intervención (tratamiento médico adecuado, modificación de factores de riesgo y cambios en el estilo de vida), con el objetivo de reducir la importante morbilidad asociada a esta entidad clínica. El amplio abanico de técnicas de revascularización disponibles (angioplastia coronaria transluminal percutánea mediante catéter balón de diferentes especificaciones técnicas, balón de corte, estent coronario de distintas características, aterectomía, radioterapia intracoronaria y cirugía de revascularización aortocoronaria) hace necesaria una adecuada selección de pacientes candidatos a cada una de ellas.

Recientemente se han incorporado a este escenario de múltiples opciones terapéuticas los balones liberadores de paclitaxel, que se plantean como alternativa a los estents liberadores de fármacos. Sin embargo, el espectro de indicaciones clínicas en las que podrían emplearse estos nuevos dispositivos, aún se encuentra en fase de investigación.

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y a propuesta de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Su objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con balón liberador de fármaco en el tratamiento de la estenosis coronaria producida por reestenosis intraestent y en lesiones coronarias *de novo*.

1 Introducción

1.1 Cardiopatía isquémica

1.1.1 Etiología y factores de riesgo

La cardiopatía isquémica (CI) define un conjunto de trastornos íntimamente relacionados, en los que existe un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno por el miocardio. La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la presencia de aterosclerosis en las arterias epicárdicas coronarias. Son factores de riesgo, cifras plasmáticas elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) y reducidas de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*), tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus que, en última instancia, producen una alteración del endotelio vascular. Todo ello lleva a la formación de una placa aterosclerótica formada por una acumulación de grasa, células musculares de fibra lisa, fibroblastos y matriz intercelular debajo de la íntima vascular. Otra causa de isquemia es un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio, como sucede en la hipertrofia ventricular izquierda por estenosis aórtica o secundaria a hipertensión, o en alteraciones del transporte de oxígeno, como en la anemia grave o en la carboxihemoglobinemia (1).

1.1.2 Presentación clínica

Se pueden diferenciar varios tipos de cardiopatía isquémica según el cuadro clínico, la progresión de la enfermedad, los hallazgos eco y electrocardiográficos o la alteración de biomarcadores en las determinaciones plasmáticas (2):

- **Isquemia silente:** ausencia de síntomas típicos o atípicos.
- **Angina estable:** aparece o se exacerba con el ejercicio o el estrés emocional y cede con el reposo y los nitratos.
- **Síndrome coronario agudo (SCA):** el diagnóstico y tratamiento vendrá dado por la alteración o no de marcadores de daño miocárdico y en función del ECG:

- » Síndrome coronario agudo sin elevación ST (SCASEST), si se elevan las troponinas IAMSEST, y si no se alteran, angina inestable.
 - » Síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST o IAMCEST), donde las troponinas están elevadas.
 - » Muerte súbita, que puede ser una manifestación clínica de un SCA.
- **Angina variante de Prinzmetal:** se caracteriza por episodios de angina en reposo con elevación transitoria del ST. El carácter vasoespástico hace que la coronariografía resulte normal.
 - **Angina microvascular o síndrome X:** se manifiesta con episodios de ángor, depresión del segmento ST durante el esfuerzo y arterias coronarias angiográficamente normales.

1.1.3 Epidemiología

Prevalencia/Incidencia

La prevalencia de enfermedad coronaria estable aumenta con la edad en ambos sexos, siendo del 5-7% en mujeres y del 4-7% en hombres de 45-64 años y del 10-12% en mujeres y del 12-14% en hombres entre 65 y 84 años. La mayor prevalencia de angina en mujeres de mediana edad se debería a una mayor prevalencia de enfermedad coronaria funcional, como la angina microvascular, observándose la situación contraria en pacientes mayores de 65 años (3).

Los datos disponibles sugieren una incidencia anual de angina estable del 1% en hombres entre 45 y 65 años, siendo discretamente mayor en mujeres. En el rango de 75 a 84 años la incidencia sube hasta el 4%, en ambos sexos. Series temporales sugieren una disminución de la tasa anual de mortalidad debida a cardiopatía isquémica, mientras que esta disminución no se produce en los datos de prevalencia, lo que apuntaría a una mejora del pronóstico de la enfermedad. No se dispone de datos claros acerca de la epidemiología de la angina vasoespástica o microvascular (3).

Según el registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), elaborado en 154 hospitales de Europa, América, Asia, Australia y Nueva Zelanda durante 1999 a 2009, los SCASEST presentan una incidencia anual de 3 casos/1000 habitantes (4).

En España, una revisión sistemática estimó una incidencia del IAM de 135-200 casos/100 000 al año en hombres y de 29-61 casos en mujeres, en el rango de edad de 25 a 74 años. A partir de los 75 años, la incidencia alcanzaba 1500 casos por 100 000 en hombres y 830 en mujeres (5).

No se tienen datos de la prevalencia real de la cardiopatía isquémica en España. Sin embargo, se puede realizar alguna aproximación indirecta a través de los datos de las dos últimas encuestas de población del Instituto Nacional de Estadística (INE), en las que se hizo referencia explícita al infarto de miocardio y se observaron unas estimaciones del 2,13% en hombres y 1,01% en mujeres de 65 a 74 años de edad, inferiores a las de la población americana (6).

Por último, y según el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, en 2013 se mantuvo estable el número de intervenciones coronarias percutáneas respecto al año anterior, con un total de 65 912 procedimientos (65 909 procedimientos en 2012), lo que supone 1419 ACTP por millón de habitantes. (1434 ACTP por millón de habitantes en 2012) (7,8).

Mortalidad/morbilidad

A nivel mundial, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte prematura de hombres y mujeres en 2012, con un mayor número de muertes en hombres (9).

En Europa la CI produce 1,8 millones de muertes cada año. Por sexos, el 22% de las mujeres y el 20% de los hombres fallecen por esta causa. En menores de 65 años, la CI produce un 16% de fallecimientos en hombres y un 10% en mujeres, siendo la principal causa en este grupo de edad. Las tasas de mortalidad más elevadas se encuentran en países del centro y este de Europa (Luxemburgo, Lituania, Rusia, etc.) alcanzando de 100 a 220 fallecimientos por 100 000 habitantes en 2009. La morbilidad de la CI, determinada mediante la tasa de altas hospitalarias, fue de 800 casos por 100 000 habitantes en Europa y de 600 en países de UE (10).

En España se realizó el registro prospectivo DIOCLES con el objetivo de conocer la mortalidad y manejo del síndrome coronario agudo. Participaron 2557 pacientes procedentes de 44 centros de 13 comunidades autónomas. La mortalidad global registrada fue del 4,1% (5,2%, 0,4% y 4,3%, respectivamente en el IAM, angina inestable y resto de patología incluida en el SCA). A los 6 meses de seguimiento, la mortalidad fue del 3,8% (67,1% de causa vascular) (11).

Según datos de 2012 del INE, la tasa de mortalidad en España debida a infarto agudo de miocardio fue de 38/100 000 habitantes, siendo en mujeres del 31/100 000 y en hombres del 45/100 000. La mortalidad debida a otros tipos de enfermedades isquémicas del corazón alcanzó el 37 en ambos sexos (mujeres 31/100 000 y hombres 42/100 000). La estancia media de ingreso hospitalario para la cardiopatía isquémica para ambos sexos fue 6,57 días, diferenciándose según la causa: para el IAM 7,24 días en hombres y 7,86 en mujeres, para la angina 4,77 días en hombres y 4,99 días en mujeres y para otras enfermedades isquémicas 5,92 días en hombres y 6,47 días en mujeres. La tasa de morbilidad hospitalaria global por cardiopatía isquémica se situó en 266 casos por 100 000 habitantes, siendo de 115 para el IAM, de 19 para la angina y de 131 para el resto de enfermedades isquémicas del corazón (12).

1.1.4 Carga de la enfermedad e impacto económico

Según datos de la OMS de 2011, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debido a cardiopatía isquémica fueron el 5,8% del global, con una tasa de 2301/100 000 habitantes en el mundo y de 4918/100 000 en Europa (14,3% del global) (13).

Los años potenciales de vida perdidos (APVP) por cardiopatía isquémica en el mundo se situó en 2173 años por cada 100 000 habitantes en el mundo y en 4671/100 000 en Europa. En la distribución por sexos, la franja de edad con mayor pérdida o discapacidad fue la de 50 a 69 años en hombres y en mayores de 70 años en mujeres. Según la base de datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo (OCDE), ésta tasa fue en 2011 en España, de 149 años perdidos/100 000 habitantes (254 para los hombres y 46 para las mujeres) (13, 14).

En cuanto al impacto económico, los costes absolutos por enfermedad coronaria supusieron en 2009 un 33% del total de costes directos en salud, con un 20% de pérdida de productividad debida a mortalidad y un 9% por morbilidad. Los costes del cuidado informal fueron del 38%. En España el valor monetario absoluto fue de 1 462 780 € en 2009, es decir, 32 € per cápita (media europea: 40 € per cápita) (10).

1.1.5 Manejo de la enfermedad

El tratamiento de la CI consiste fundamentalmente en la instauración de un tratamiento médico óptimo (TMO) (tratamiento farmacológico combinado con modificaciones de estilo de vida) y valorar el restablecimiento

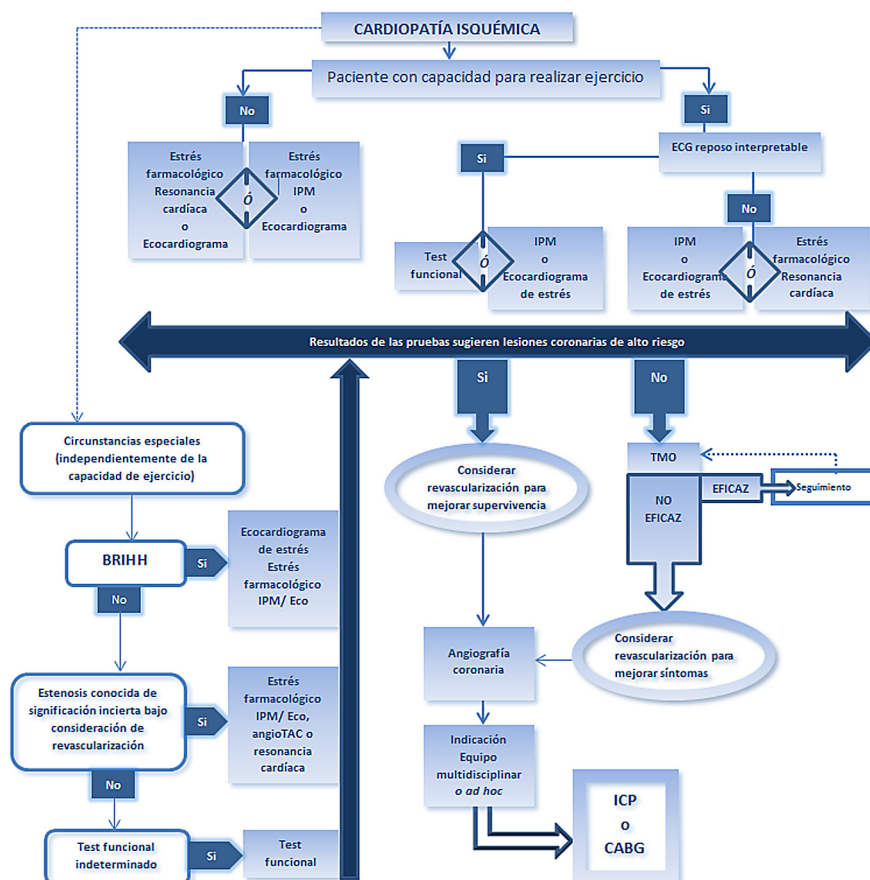
del flujo sanguíneo en la zona afecta mediante revascularización en caso de que el TMO no sea del todo eficaz (persistencia de síntomas). También deben combinarse TMO y revascularización si se presentan fases inestables, isquemia grave o anatomía coronaria de alto riesgo. El pronóstico también juega un importante papel en pacientes diabéticos o en aquellos con función del ventrículo izquierdo alterada. En la figura 1 se muestra un algoritmo que integra la valoración de riesgo y opciones de tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica.

Se diferencian principalmente dos estrategias de revascularización (15):

- **Cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG, *coronary artery bypass graft*)**, realizada con derivación arterial o injerto venoso distal al segmento del vaso coronario afectado mediante cirugía.
- **Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)**, dilatación de la zona arterial afectada, que en la mayoría de los casos requiere posterior colocación de un estent coronario (endoprótesis) sobre la lesión, con el objetivo de evitar el cierre prematuro.

En los pacientes con angina estable se debe realizar una valoración funcional (ecocardiografía de esfuerzo o de estrés) para evidenciar isquemia, pudiéndose determinar la reserva fraccional de flujo (FFR) si no es posible lo anterior. En este grupo de pacientes se recomienda la revisión de la información disponible por un equipo multidisciplinar (cardiólogo clínico, cirujano cardíaco y cardiólogo intervencionista) que determine la indicación de la revascularización en cada caso (16). Según la guía sobre el manejo de la angina estable elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), la elección de la modalidad de intervención está sujeta a la anatomía, vaso(s) afectado(s) y riesgo quirúrgico de los pacientes. Cuando la afectación es de uno o dos vasos sin implicación de descendente izquierda anterior y una puntuación en la escala Syntax ≤ 22 , estaría indicada la ACTP. En los casos en que el tronco de la coronaria izquierda está afectado en su zona medial u ostium y es lesión única, se optaría también por la ACTP. La CABG se realizaría cuando hay afectación de 3 vasos, o de ramas de la coronaria izquierda con un riesgo quirúrgico bajo y puntuación en la escala Syntax superior. En el resto de casos el criterio sería a elección del equipo, que debe llegar a un consenso (3).

Figura 1. Valoración de riesgo y tratamiento en la cardiopatía isquémica



Fuente: Adaptado de 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS. Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Circulation 2012; 126: e354-e471; ECG: electrocardiograma; IPM: Imagen de perfusión cardíaca; BRIHH: Bloqueo de la rama izquierda del Haz de His; TMO: tratamiento médico óptimo; ICP: intervención coronaria percutánea (angioplastia coronaria transluminal percutánea); CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria.

En el síndrome coronario agudo existen diversas consideraciones a tener en cuenta. Si se evidencia un SCACEST, se recomienda la reperfundación coronaria precoz. Cuando el paciente lleva menos de 12 horas con los síntomas, se debería realizar una ACTP primaria, preferiblemente en los primeros 90 minutos. Si no es posible, se realizaría fibrinólisis (siempre que no exista contraindicación absoluta) que se seguirá de ACTP de rescate si fracasa. La fibrinólisis debería instaurarse en los primeros 30 minutos tras confirmar su indicación, pudiéndose continuar con una estrategia invasiva (angiografía y posible revascularización) en las 24 horas siguientes (entre 3 y 24 horas) si es efectiva. La ACTP se considerará también en pacientes con evidencia

de isquemia a pesar de llevar más de 12 horas de evolución de los síntomas (16-18).

En el caso de los pacientes con SCASEST y angina inestable, la estrategia de perfusión cambia y el pronóstico es muy variable dada su heterogeneidad. Realizar una rápida valoración del riesgo atendiendo a las características y comorbilidades e identificar la extensión y severidad de las lesiones, ayuda a establecer el abordaje de la revascularización (ACTP o CABG). La estratificación del riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares mediante escalas como el *GRACE risk score*, marca el momento óptimo y el tipo de revascularización a realizar: así, en pacientes con puntuación >140 y con al menos un criterio de alto riesgo, la revascularización se debería plantear en las primeras 24 horas; si la puntuación es menor puede realizarse dentro de las siguientes 72 horas. La recurrencia de síntomas y la inestabilidad hemodinámica o eléctrica serían criterios para una intervención temprana (15, 19, 20).

En general, la intervención percutánea estaría indicada cuando solo se encuentra uno o dos vasos afectados y la fracción de eyección es normal, dejando la CABG para aquellos casos en los que la obstrucción se localiza en el tronco de la arteria coronaria izquierda, lesiones en las que no pueden emplearse técnicas percutáneas, existe afectación de dos o tres vasos y uno de ellos es la descendente anterior proximal, en pacientes diabéticos y/o con FEVI<50%. En el estudio SYNTAX realizado en 1800 pacientes asignados a ACTP o CABG se observó que la cirugía consigue una mayor supervivencia y una reducción en la tasa de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria más grave (21).

1.2 Angioplastia coronaria transluminal percutánea

En la ACTP, la localización y caracterización de las lesiones se realiza mediante coronariografía. En la mayoría de los casos se introduce una guía sobre la que avanza el catéter, a través del cual se introducirá el balón adecuado para la realización de la angioplastia, que puede asociarse a la colocación de una endoprótesis o estent que al expandirse mantiene el vaso permeable. Según documentos de consenso como el *Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology*, en el caso de la reestenosis de un estent convencional suele preferirse el tratamiento con estent liberador de fármaco o cirugía de revascularización, debido a las elevadas tasas de recurrencia cuando se emplea la angioplastia con balón convencional (22). Para lesiones *de novo*, en la Guía de Práctica Clínica sobre Revascularización

Miocárdica, se considera que la estrategia terapéutica más eficaz son los estents liberadores de fármacos excepto en pacientes con contraindicaciones a la doble antiagregación plaquetaria (15).

El diseño de los estents ha evolucionado acorde a los avances tecnológicos. Tras los primeros estents metálicos, aparecieron los estents con capacidad para liberar un fármaco en la pared vascular, sirolimus o paclitaxel en la primera generación y everolimus o zotarolimus en la segunda. Uno de los potenciales riesgos a largo plazo de estos dispositivos es la trombosis tardía del estent que presentan (23). Esto hace que tras su implantación precisen una doble terapia antiagregante prolongada (generalmente 1 año) frente a un mes en los estent metálicos (24, 25). Estos últimos son preferidos en el 20-30% de los pacientes por dicha causa (26). Por otro lado, en un metanálisis reciente que comparó la eficacia y seguridad de los estents metálicos frente a liberadores de fármacos, encontraron que éstos reducían la necesidad de revascularización a 1 año, así como, la tasa de IAM y trombosis del estent con respecto a los metálicos (27). Así, en el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, se recoge que durante el 2013 los estent farmacoactivos se emplearon en el 61,5% de las ACTP, frente al 61,8% del año 2012 aunque esta cifra aumentaría al 63,6% si se tienen en cuenta los estents biorreabsorbibles (1384 dispositivos reabsorbibles utilizados en 2013 frente a 375 en 2012) (7,8).

Estos estents biorreabsorbibles (BVS, *Bioabsorbable Vascular Scaffold*) se desarrollaron con el objetivo de evitar las complicaciones derivadas del uso de estents permanentes en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo* y los balones liberadores de fármaco (BLF) o farmacoactivos, empleados fundamentalmente en el tratamiento de reestenosis intraestent.

1.3 Balón de angioplastia liberador de fármaco

1.3.1 Descripción del dispositivo y funcionalidad

Los balones farmacoactivos están compuestos por una matriz no polimérica recubierta de un antimitótico altamente lipofílico, el paclitaxel, en dosis que oscilan entre 2 y 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. La composición de la matriz portadora varía entre los distintos modelos de BLF, así como los excipientes utilizados. En algunos casos, el balón posee un marcador de platino-iridio para facilitar la visualización (tabla 1).

El BLF va colocado al final de un catéter de angioplastia estándar. El catéter se introduce hasta la lesión, donde el balón es inflado durante

un tiempo que varía entre 30 y 60 segundos. El paclitaxel es liberado en la pared del vaso donde inhibe la proliferación de la neoíntima.

Figura 2. Balón liberador de paclitaxel

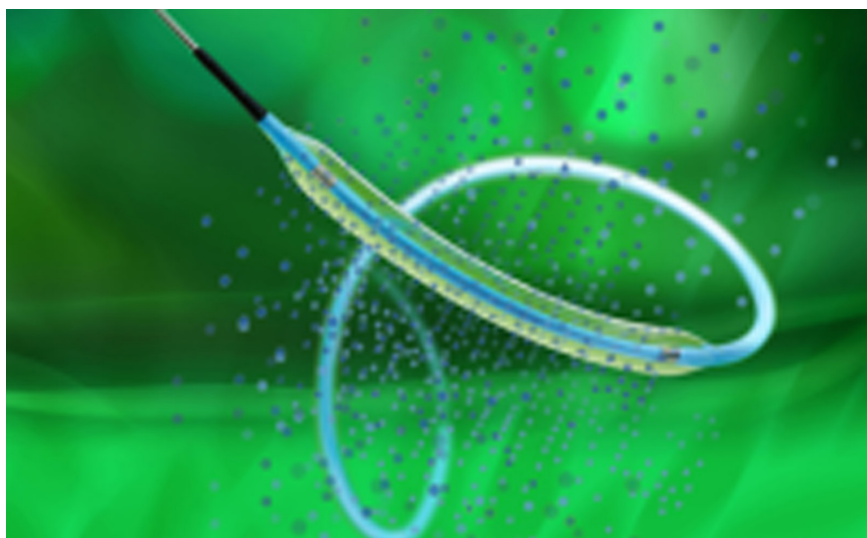


Imagen del In.Pact™ Falcon, Medtronic

En España, durante el 2012, se emplearon 1675 BLF, lo que supone un 9% más que en el año 2011, aunque no se recogió la indicación clínica para la que fueron empleados (7). En el último registro publicado por la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista (nº 23), que incluye los datos de 2013, no se publicaron cifras de utilización de BLF (8).

La evidencia disponible apunta que los BLF parecen ser eficaces en el tratamiento de la reestenosis intraestent. En sendos metanálisis publicados recientemente se ha observado una menor tasa de revascularización y reestenosis binaria, pero los resultados no fueron concluyentes respecto al IAM y la mortalidad (28, 29). En la GPC sobre la revascularización miocárdica elaborada por la SEC y la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica (EACTS) se recomienda el uso de BLF para el tratamiento de la reestenosis intra-estent, aunque no se sabe si son tan efectivos y seguros como los estents liberadores de fármacos en la reestenosis sobre DES (15).

Sin embargo, su eficacia en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*, asociados o no con otros dispositivos, está siendo evaluada en diferentes escenarios no observándose hasta el momento resultados clínicos concluyentes (30).

Se han sugerido como indicaciones aceptadas la enfermedad de pequeño vaso o aquellos tortuosos, en los cuales los estents liberadores de fármacos no pueden ser implantados correctamente o no consiguen una revascularización óptima. También en lesiones difusas que requieren varios estents o en lesiones bifurcadas. Otra potencial ventaja de los BLF sería que no requieren de doble antiagregación plaquetaria prolongada. Sin embargo, el uso de los BLF podría estar limitado por el hecho de que presentan retracción elástica aguda y remodelación negativa tardía al igual que los balones convencionales, además de variabilidad en la farmacocinética y el control de la dosificación (31, 32). Según metanálisis recientes sobre el BLF en lesiones *de novo*, los datos actuales no serían suficientes para emitir una recomendación, siendo el tamaño y la heterogeneidad entre los diversos estudios el principal escollo para llegar a una conclusión (33-36).

1.3.2 Licencias y/o autorizaciones

Actualmente existen en el mercado varias casas comerciales que desarrollan balones liberadores de paclitaxel. En la tabla 1 se muestran su estado de autorización así como sus principales características técnicas y los principales estudios publicados o en marcha en cada caso.

Tabla 1. Balones liberadores de paclitaxel disponibles en el mercado

Balón	Casa comercial	Características técnicas	Estudios publicados/ En marcha	Autorización / Notas
Agent™*	Hemoteq AG Alemania	Matriz: HemoPax™ Carga de paclitaxel: no disponible	ISR: AGENT-ISR (en marcha)	Marcado CE
Agent™*		Matriz: TransPax™ Marcas platino-iridio rx Carga de paclitaxel: 2 µ/ mm² Longitud: 8-30 mm Diámetro: 2-4 mm	No disponible	Marcado CE Sin información disponible sobre la relación con el primero
Danubio	Minvasys Francia	Matriz: n-butil tri-n- hexil citrato (BTHC) Carga de paclitaxel: 2,5 µ/ mm² Longitud: 10-40 mm Diámetro: 1,5-4 mm	ISR: DEBREST (en marcha) De novo (bifurcaciones): DEBSIDE (en marcha)	Marcado CE

Tabla 1. Balones liberadores de paclitaxel disponibles en el mercado (continuación)

Balón	Casa comercial	Características técnicas	Estudios publicados/ En marcha	Autorización / Notas
DIOR®	Eurocor GmbH, Alemania (Palex Medical en España)	Matriz 1ª generación: microcristales con di-metil sulfato. Matriz 2ª generación: SHELLAC®, resina natural de Ácido Shellólico y Alleurítico inerte marcas de platino-iridio rx Carga de paclitaxel: 3 µ/ mm² Longitud: 15-30 mm Diámetro: 2,4 mm	ISR: Registro Español DIOR ; Valentines Trial I De novo DEB-AMI (2ª); PICCOLETO (1ª); DEBIUT (1ª); DEBIUT Registry (1ª); Registro Español DIOR; Valentines Trial II	Marcado CE. Primera generación ya no se utilizaría.
Elutax SV (3ª generación)	Aachen Resonance Luxemburgo	Matriz: hidrogel con microcristales de paclitaxel Carga de paclitaxel: 2 µ/mm² Longitud: 10-250 mm Diámetro: 1,5-6 mm	ISR: Bortone et al (retrospectivo DES-ISR) De novo ELUTAX (parado por exceso RLD) (2ª), EXPEL, EREMUS (desconocido)	Marcado CE 2ª generación de Elutax retirada del mercado El estudio EXPEL finalizó por reclutamiento lento
IN.PACT™ Falcon	Medtronic Vascular USA	Matriz: urea Carga de paclitaxel: 3 µ/mm² Longitud: 14-40 mm Diámetro: 2-4 mm	ISR: no De novo BELLO, RAMSES, INPACTCORO (en marcha), etc.	Marcado CE 2009
Lutonix®014 PTCA (anterior Moxy)	BARD inc/ Lutonix, USA	Matriz: polisorbato/ sorbitol Carga de paclitaxel: 2 µ/mm² Longitud: 18 - 30 mm Diámetro: 2,5 - 3 mm	ISR: PERVIDEO-I De novo DE NOVO PILOT	Marcado CE en 2011
Pantera Lux	Biotronik, Suiza	Matriz: BTHC. Marcas de platino-iridio para rx Carga de paclitaxel: 3 µ/mm² Diámetro: 2-4 mm	ISR: DELUX Registry, PEPPER De novo DELUX Registry, PAPPA, PEBSI (en marcha)	Marcado CE
BioStream™	Biosensors International Group Ltd. Suiza	Carga de paclitaxel: 3 µ/mm² Longitud: 15-30 mm Diámetro: 2-4 mm	1 estudio preclínico en modelo porcino (n: 29)	Marcado CE Basados en el DIOR

Tabla 1. Balones liberadores de paclitaxel disponibles en el mercado (continuación)

Balón	Casa comercial	Características técnicas	Estudios publicados/ En marcha	Autorización / Notas
Restore-DEB® (anteriormente Primus®)	Cardionovum, GmbH, Alemania Polonia	Matriz: "Shellaqua", resina natural de Ácido Shellólico inerte. Carga de paclitaxel: 3 µ/mm² Longitud: 15-30 mm Diámetro: 1,5-4 mm	ISR: Serie PRIMUS <i>De novo</i> no	Marcado CE
SeQuent® Please	BBraun Melsungen Alemania	Matriz: Iopromida Carga de paclitaxel: 3 µ/mm² Longitud: 10-30 mm Diámetro: 2,5-3,5 mm	ISR: PACCOCATH® I y II, PEPCAD II, PEPCAD DES, RIBS IV y V ISR+ de novo: SQP World Wide Registry <i>De novo</i> : PEPCAD I, III (no publicado), IV y V, DEBAMI, PEPCAD CTO, PERFECT, etc.	Marcado CE

2 Objetivos

Se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la angioplastia con balón liberador de fármacos en pacientes con cardiopatía isquémica debida a estenosis coronaria *de novo* o reestenosis de un estent previo (metálico o liberador de fármacos)?

Por tanto, los objetivos de este informe son:

- Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad —en términos de porcentaje de mortalidad, IAM, reestenosis del estent, trombosis y tasa de revascularización— de los balones liberadores de fármacos en pacientes que presentan una cardiopatía isquémica debida a estenosis coronaria *de novo* o a una reestenosis ocurrida sobre un estent previo (metálico o liberador de fármacos).

3 Métodos

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta al objetivo del presente informe, se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- **Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas**
 - » *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases (Health Technology Assessment, HTA; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE; Economic Evaluation Database del National Health Service, NHSEED)*: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
 - » Cochrane Library Plus: <http://www.bibliotecacochrane.com>
- **Bases de datos generales**
 - » MEDLINE (PubMed): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 - » EMBASE (Ovid): <http://www.elsevier.com/online-tools/embase>
 - » ISI Web of Science: <https://www.accesowok.fecyt.es>
- **Ensayos clínicos**
 - » Instituto Nacional de Salud de U.S.: <http://clinicatrials.gov>

Dicha búsqueda fue realizada en mayo de 2014, sin límite temporal, y se actualizó cada mes, hasta noviembre de 2014.

La estrategia de búsqueda incluyó, entre otros, los términos “*coronary stenosis*”, “*drug eluting balloon*”, “*drug coated balloon*”, “*paclitaxel coated balloon*” o “*angioplasty, balloon, coronary*” (en el anexo I figuran las estrategias de búsqueda específicas utilizadas en cada una de las bases de datos).

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. La lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica fue realizada por dos investigadores de manera independiente.

En caso de no disponer de un resumen, se procedió a la lectura a texto completo. Todo este proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores, como Google académico, páginas web de sociedades científicas y agencias de evaluación nacionales e internacionales, hasta noviembre de 2014.

3.2 Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos para su lectura a texto completo fue realizada en base a los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 2. Posteriormente, y con la finalidad de localizar estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas, se realizó una revisión manual de la bibliografía referida en los estudios seleccionados.

Tabla 2. Criterios de selección de estudios

Aspecto considerado	Criterio de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Se incluyeron revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos. Se excluyeron estudios de un solo caso, revisiones narrativas.
Unidad de estudio	Se incluyeron estudios que analizaban exclusivamente humanos. Se excluyeron estudios in vitro, estudios in vivo o en animales.
Idioma	No se excluyeron estudios por este motivo.
Tipo de publicación	Se incluyeron artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Se excluyeron cartas al director y editoriales. En cuanto a las comunicaciones a congresos solo se incluyeron aquellas de las que se dispuso de la metodología empleada (por ej.: publicación de resultados con mayor seguimiento que los estudios publicados anteriormente).
Características de los pacientes	Se incluyeron estudios que evaluaran pacientes con oclusión coronaria debida a reestenosis de un estent metálico o con liberador de fármaco, o con lesiones coronarias <i>de novo</i> , candidatos a ACTP.
Intervención	Se incluyeron los estudios que valorasen la seguridad y la eficacia/efectividad de la ACTP con balón liberador de fármaco (BLF).
Comparación	Se incluyeron los estudios que comparasen el balón liberador de fármaco frente a balón convencional y/o <i>stents</i> metálicos o liberadores de fármacos. Se excluyeron aquellos estudios en los que se utilizase un balón ya retirado del mercado o en los que se analizaban estrategias de uso.
Tamaño de la muestra	Se incluyeron aquellos estudios en los que la ACTP se realizase en al menos 10 pacientes (ensayos clínicos) o 100 pacientes (series de casos o registros).
Variables de resultado	Se incluyeron los estudios que determinaban variables clínicas (mortalidad, tasa de IAM, trombosis y tasa de revascularización) o angiográficas (éxito angiográfico del procedimiento, pérdida luminal tardía o reestenosis). Se excluyeron estudios que solo valoraban variables intermedias que miden la funcionalidad del vaso o la respuesta vascular.

3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia

Se siguió el sistema elaborado por el grupo de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (37). En primer lugar, y a partir de la revisión de la literatura, fueron identificadas 12 variables de resultado consideradas de interés para contestar las preguntas de investigación planteadas. Las definiciones de cada una de las variables identificadas en la búsqueda bibliográfica se pueden consultar en el tabla 3.

Tabla 3. Definiciones de las variables de resultado

Variable resultado	Definición
Éxito angiográfico	Presencia de flujo TIMI* de grado 3 y estenosis residual <30%, evaluados visualmente.
Pérdida luminal tardía de la lesión diana	Diferencia entre el diámetro luminal mínimo obtenido tras el procedimiento y el observado en el seguimiento, evaluada mediante angiografía coronaria cuantitativa*.
Reestenosis binaria de la lesión diana	Obstrucción ≥50% del diámetro luminal durante el seguimiento evaluada mediante angiografía coronaria cuantitativa*.
Éxito del procedimiento	Cuando se produce éxito del procedimiento angiográfico sin MACE (IAM, revascularización lesión diana y mortalidad) durante la estancia hospitalaria.
Eventos cardíacos adversos graves (MACE)	MACE relacionados con el dispositivo: incluye mortalidad por causa cardíaca, IAM atribuido al vaso diana y revascularización de la lesión diana. MACE relacionados con el paciente: incluye mortalidad por todas las causas, cualquier IAM (incluye vaso no diana), revascularización del vaso diana o de vasos no diana (definición de la <i>Academic Research Consortium</i> , ARC) (38).
Revascularización de la lesión diana	Necesidad de revascularización miocárdica debida a estenosis ≥70% de diámetro o ≥50% y asociada a sintomatología o signos de isquemia (definición de la <i>Academic Research Consortium</i> , ARC) (38).
Revascularización del vaso diana	Repetición de ACTP o cirugía de by-pass de cualquier segmento del vaso diana, definido como el vaso coronario principal completo, proximal y distal a la lesión diana, incluyendo tanto ésta como las ramas ascendentes y descendentes (definición de la <i>Academic Research Consortium</i> , ARC) (38).
Infarto agudo de miocardio (IAM)	Evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia miocárdica aguda, cumpliéndose cualquiera de los siguientes criterios: alteración de biomarcadores cardíacos asociada a sintomatología o cambios significativos en ECG o evidencia mediante imagen de alteración de la motilidad cardíaca o identificación de trombo intracoronario, muerte cardíaca con síntomas, IAM relacionado con ACTP* o con CABG* y trombosis del estent asociado a IAM (definición de la <i>Third Global Task Force</i>) (39).
Trombosis del estent o de la lesión diana	Existencia de un trombo (oclusivo o no) en estent o en segmento intracoronario proximal/distal de 5 mm, asociado a síntomas, alteraciones electrográficas o de biomarcadores en una ventana de 48 horas. Anatomopatológicamente se evidencia trombo reciente mediante autopsia o examinación de tejido tras trombectomía (definición de la <i>Academic Research Consortium</i> , ARC) (38).

Tabla 3. Definiciones de las variables de resultado (continuación)

Variable resultado	Definición
Mortalidad por todas las causas y por causa cardíaca	Todas las muertes son consideradas cardíacas excepto en el caso de que se establezca causa no cardíaca. La mortalidad por causa cardíaca se refiere a todo aquel fallecimiento de origen cardíaco (por ej.: IAM, bajo gasto cardíaco, arritmia fatal), de causa desconocida o relacionado con el procedimiento, incluido aquel asociado al tratamiento concomitante (definición de la ARC) (38).
Tasa de uso de antiagregación plaquetaria	Administración de tratamiento farmacológico antiagregante tras la intervención, generalmente combinado (por ej., clopidogrel y ácido acetilsalicílico).
*Definiciones recogidas de los ECAs que evalúan la eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármaco en el tratamiento de la reestenosis intraestent y lesiones coronarias de novo; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: <i>coronary artery bypass graft</i> (cirugía de revascularización aortocoronaria); TIMI: <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i> .	

En la clasificación de estas variables según su relevancia clínica participaron 4 profesionales especialistas en cardiología y hemodinámica cardíaca, empleando una escala del 1-9 de acuerdo con la importancia para los pacientes (1: menor importancia y 9: máxima importancia) (tabla 4).

Tabla 4. Jerarquía de las variables relevantes

Puntuación otorgada	Importancia de la variable
1-3	No relevante en la toma de decisiones, de menor importancia para los pacientes.
4-6	Relevante pero no decisiva para la toma de decisiones.
7-9	Decisiva para la toma de decisiones.

De las 12 variables iniciales, 6 fueron consideradas críticas para la toma de decisiones (reestenosis binaria, éxito del procedimiento clínico, trombosis del estent, MACE, IAM y tasa de mortalidad cardíaca) y las otras 6 fueron clasificadas importantes (éxito del procedimiento angiográfico, pérdida luminal tardía, tasa de revascularización de la lesión diana, tasa de revascularización del vaso diana, tasa de mortalidad por todas las causas y tasa de su uso de antiagregación plaquetaria). Ninguna de las variables seleccionadas fue clasificada como no relevante por lo que todas se incluyeron en el análisis posterior. En la tabla 5 se muestran las puntuaciones otorgadas por los evaluadores y el nivel de relevancia alcanzado por cada variable.

Tabla 5. Puntuación otorgada por los evaluadores

Variable	Rangos			Mediana	Clasificación
	1-3	4-6	7-9		
MACE		1	3	8,0	Crítica
Tasa de mortalidad cardíaca		1	3	8,0	Crítica
IAM		1	3	7,5	Crítica
Reestenosis binaria		1	3	7,5	Crítica
Trombosis del estent o de la lesión diana		0	4	7,0	Crítica
Éxito del procedimiento		1	3	7,0	Crítica
Tasa de revascularización lesión diana		2	2	6,5	Importante
Pérdida luminal tardía		2	2	6,5	Importante
Tasa de mortalidad todas las causas		3	1	6,0	Importante
Éxito angiográfico		3	1	6,0	Importante
Tasa de revascularización vaso diana		3	1	5,5	Importante
Tasa de uso de antiagregación plaquetaria		3	1	5,5	Importante

Para juzgar la calidad de la evidencia, el sistema GRADE utiliza una clasificación simple y explícita de cuatro grados (alta, moderada, baja o muy baja), aunque contempla también cinco factores que pueden bajar la calidad de la evidencia y otros tres que pueden aumentarla (anexo II).

La valoración de las limitaciones en el diseño de los ECAs seleccionados se realizó mediante la herramienta de valoración de riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane (40).

3.4 Análisis y presentación de resultados

Siguiendo la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE, se realizó un análisis independiente de los resultados clínicos obtenidos en los ECAs y en las series de casos (41). En el caso de los ECAs, para obtener una medida agrupada de las variables de interés se realizó, siempre que fuese posible, un metanálisis utilizando el inverso de la varianza y combinando los resultados mediante un modelo de efectos fijos o aleatorios mediante el programa *Review Manager* (RevMan, versión 5.2, disponible para descarga en <http://ims.cochrane.org/revman>). Para cada una de las variables, la hetero-

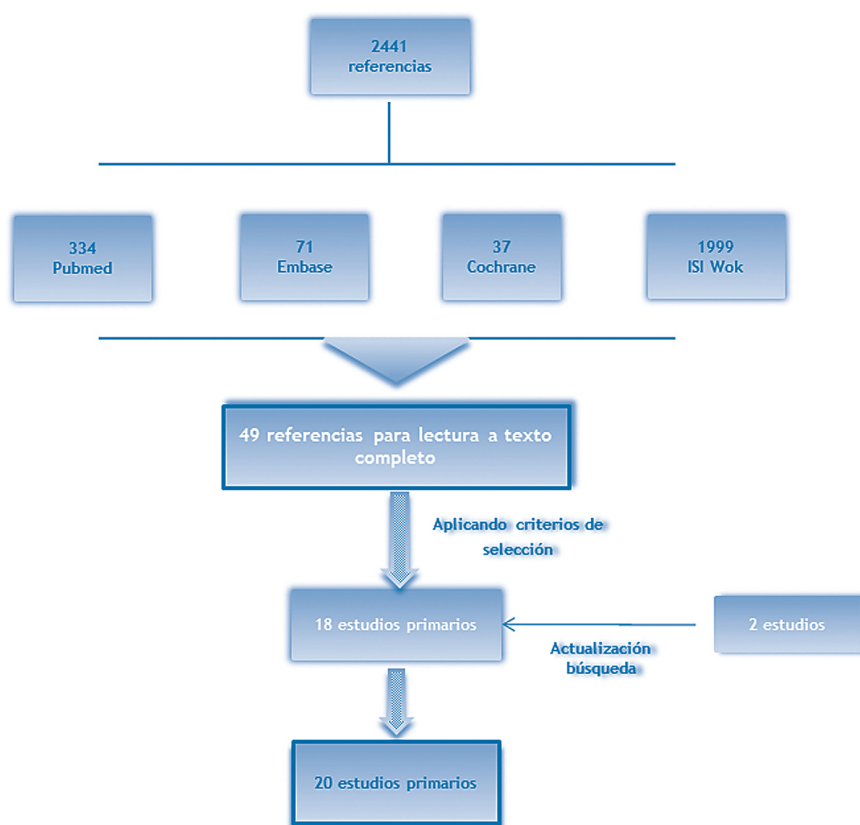
geneidad estadística se evaluó con la prueba Q de Cochran (prueba de χ^2) y se cuantificó con la prueba I^2 , que representa el porcentaje de variación total entre los estudios debido a la heterogeneidad en lugar de al azar. Para un valor de I^2 moderado-bajo ($<50\%$) se empleó el modelo de efectos fijos, mientras que para un valor I^2 alto ($\geq 50\%$) se optó por el modelo de efectos aleatorios. En las series de casos se calculó una media $\pm$ DE, ponderada por el tamaño de muestra, mediante el programa estadístico SPSS versión 19. Los resultados obtenidos en los diferentes estudios incluidos fueron introducidos en tablas, empleando el programa GRADE profiler versión 3.2 (GRADE Pro), junto con el nivel de evidencia y la importancia de cada variable.

4 Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios

La búsqueda bibliográfica dio un resultado de 2441 referencias, de las que se leyeron sus resúmenes y se seleccionaron para lectura a texto completo un total de 49 artículos. Atendiendo a los criterios de selección de estudios establecidos previamente, se incluyeron en la revisión sistemática un total de 18 estudios primarios. En posteriores actualizaciones de la búsqueda fueron recuperados otros 2 trabajos (figura 3).

Figura 3. Diagrama de selección de artículos



En cuanto al diseño epidemiológico de los estudios primarios, 12 fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y 8 series de casos (registros multicéntricos). Teniendo en cuenta la indicación clínica del balón liberador de fármaco (BLF) —paclitaxel—, 8 ECAs y 2 registros evaluaron su seguridad y eficacia/efectividad en la reestenosis intraestent, mientras que 4 ensayos y 4 series lo hicieron en lesiones coronarias *de novo*. Dos registros incluyeron pacientes tanto con reestenosis como con lesiones coronarias *de novo*. Las principales características y resultados de los estudios incluidos se recogen en tablas de evidencia (anexo III-VI).

En el proceso de selección se excluyeron 31 estudios primarios (anexo VII): 10 ECAs debido fundamentalmente a que evaluaban dispositivos sustituidos por otros de 2ª generación y 12 series de casos debido a que presentaban un tamaño muestral inferior al fijado. Asimismo también fueron localizadas 9 revisiones sistemáticas (de las que 6 realizaron un metanálisis), que fueron excluidas, bien porque no emplearon la metodología GRADE o porque no presentaban los mismos criterios de selección de estudios y/o objetivo que los definidos en la presente revisión, y por tanto no fue posible actualizarlas. Las principales características y conclusiones de estas revisiones se resumen en el anexo VIII.

Por último, en la búsqueda bibliográfica realizada en la base de datos Clinicaltrial.gov se localizaron 18 estudios en marcha, 15 ECAs y 3 estudios prospectivos de un solo brazo, cuyas principales características se describen en el anexo IX.

4.2 Valoración de la calidad de la evidencia

Siguiendo el sistema de gradación de la calidad de la evidencia elaborado por el grupo GRADE (37, 42), las series de casos incluidas en esta revisión presentaron una calidad muy baja para todas las variables de interés, ya que se trata de estudios que no poseen grupo control. En el caso de los ECAs la calidad de la evidencia fue muy variable, en función de la indicación clínica del BLF.

En la reestenosis intraestent, los ensayos que evaluaron el BLF vs. balón convencional no presentaron limitaciones de diseño (anexo X), siendo la calidad de la evidencia alta en la mayoría de las variables, moderada en la variable infarto agudo de miocardio a 6 meses, 1, 2 y 5 años, debido a la existencia de imprecisión. Los ECAs en los que se comparó el BLF vs. estent liberador de paclitaxel presentaron sesgo de realización (ausencia de cegamiento de participantes y pacientes, etc.) (anexo X). Además, para algunas

de las variables, fue identificado sesgo de imprecisión o sesgo de incoherencia, obteniéndose finalmente una calidad de la evidencia de moderada a muy baja.

En las lesiones *de novo*, la calidad de los ECAs fluctuó dada la alta variabilidad de escenarios y comparadores, obteniéndose una calidad moderada en la mayoría de las variables debida a imprecisión (reestenosis binaria, revascularización de la lesión diana, infarto de miocardio, trombosis del estent y mortalidad). La pérdida luminal tardía a los 6-9 meses, la trombosis del estent a 6-9 meses (1 ECA), la reestenosis binaria a 6-9 meses (1 ECA) y la mortalidad a 6-9 y 24 meses (2 ECAs) registraron una calidad alta.

Los sesgos de los estudios se detallan en el anexo X y la evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables puede consultarse de manera detallada en las tablas GRADE que se incluyen en el apartado de resultados clínicos.

La declaración de conflicto de interés por parte de los autores de los estudios fue muy dispar. En aquellos donde se valora la seguridad y eficacia de los BLF en el tratamiento de la reestenosis intraestent, el 36% (4/11) publicaron una declaración de conflicto de interés (2 ECAs y 2 registros). De éstos, solo los ensayos declararon que todos los autores no presentaban conflicto de interés (43, 44). En los 8 estudios que evaluaron los BLF en lesiones *de novo* se realizó una declaración de conflicto de interés de los autores y todos menos uno (45) declararon financiación por parte de las compañías, compensaciones y subvenciones para llevar a cabo la investigación o la elaboración del manuscrito. En 3 ECAs y 3 registros, algunos autores eran trabajadores o formaban parte de comités de la compañía propietaria de los balones liberadores de fármaco (*Braun-SeQuent® Please*, *Eurocor-DIOR®*, *Medtronic-IN.PACT™ Falcon*) (45-50).

Los 2 registros en los que fueron evaluados tanto pacientes con reestenosis intraestent como con lesiones coronarias *de novo*, declararon que algunos de los autores habían recibido honorarios por parte de la empresa comercializadora del BLF (*BIOTRONIK-Pantera Lux* (51) o *Braun-SeQuent® Please* (52)).

Por último, se ha identificado un posible solapamiento entre el ECA publicado por Habara y cols. (53) en 2011 y el publicado por el mismo grupo en 2013 (44), ya que parte de los pacientes incluidos en el primer ensayo podrían haber sido reclutados para el segundo.

4.3 Resultados de la angioplastia con balón liberador de fármaco (BLF) en el tratamiento de la reestenosis intraestent

Un total de 8 ECAs (43, 44, 53-58) y 4 series de casos multicéntricas (51, 52, 59, 60) evaluaron la utilidad clínica de la ACTP con BLF de paclitaxel en el tratamiento de la reestenosis intraestent. De los ensayos clínicos incluidos, 4 valoraron la eficacia del BLF de paclitaxel frente al balón convencional (44, 53, 55, 57), 2 frente al estent liberador de paclitaxel (SLP) *Taxus Liberté*TM (54, 56), 1 frente al estent liberador de everolimus (SLE) *Xience Prime*TM (58) y otro empleó como comparador tanto el balón convencional como el SLP (43). En la mayoría de los ECAs el BLF de paclitaxel empleado fue el *SeQuent® Please*, excepto en el ensayo PACCOCATH-ISR que se empleó el balón liberador de paclitaxel PACCOCATH (técnicamente similar al *SeQuent® Please*) (55). Las series de casos incluidas evaluaron distintas marcas comerciales del BLF de paclitaxel: *SeQuent® Please* en un caso (52), Pantera Lux en otro (51) y DIOR[®] en las dos series restantes (59, 60) (tablas 6 y 7).

Resultados sobre seguridad

En este apartado se describen los eventos adversos periprocedimiento y previos al alta hospitalaria, tras la realización de la ACTP, aunque debe tenerse en cuenta que estos no fueron recogidos de manera exhaustiva en los diferentes estudios revisados.

Dos ECAs, el ISAR-DESIRE 3 (BLF vs. SLP *Taxus*TM o balón convencional) (43) y el PACCOCATH-ISR (BLF vs. balón convencional) (55) y el registro multicéntrico DELUX registry (51) no comunicaron la existencia de eventos adversos durante la estancia hospitalaria.

En pacientes tratados con BLF, dos ECAs registraron un porcentaje de disección coronaria entre el 4 y el 7% (54, 56) y otro del 1,4% (57), sin que existieran diferencias significativas frente al SLP *Taxus*TM, en el primer caso, y frente al balón convencional en el segundo (57). Además, en otro ECA se indicó la necesidad de colocación de un estent debido a resultado no satisfactorio o disección coronaria significativa en el 4,2% de los pacientes (58). Dos de los registros multicéntricos encontraron entre un 2 y un 5% de disecciones (52, 59). Todos los estudios indicaron que en estos casos se realizó un tratamiento de rescate mediante la colocación de un estent metálico.

Tabla 6. Principales características de los ECAs que evalúan los BLF en reestenosis intraestent

Estudio, año, país, autor	RIBS V Clinical Trial 2014 España Alfonso y cols. (58)	PACCOATH ISR 2012 Alemania Scheller y cols. (55)	PEPCAD II 2009 Alemania Unverdorben y cols. (56)	2013 Japón Habara y cols. (44)	PEPCAD ISR Trial 2014 China Xu y cols. (54)	ISAR-DESIRE 3 Trial 2013 Alemania Byrne y cols. (43)	PEPCAD-DES 2012 Alemania Rittger y cols. (57)	2011 Japón Habara y cols. (53)
Escenario	Reestenosis de BMS	Reestenosis BMS (96%)	Reestenosis de BMS	Reestenosis BMS (n: 123) y DES1 ° 2ª generación (n: 90)	Reestenosis DES	Reestenosis DES 2ª generación	Reestenosis DES 1ª y 2ª generación	Reestenosis DES 1ª generación (sirolimus)
Diseño	ECA simple ciego	ECA doble ciego	ECA no enmascarado	ECA simple ciego	ECA simple ciego	ECA simple ciego	ECA simple ciego	ECA simple ciego
Tamaño (n)	189 pacientes	108 pacientes	131 pacientes	208 pacientes	215 pacientes	402 pacientes	110 pacientes	50 pacientes
Intervención (n pacientes)	Intervención: BLF SeQuent (95)	Intervención: BLF SeQuent (54)	Intervención: BLF SeQuent (66)	Intervención: BLF SeQuent (137)	Intervención: BLF SeQuent (109)	Intervención: BLF SeQuent (137)	Intervención: BLF SeQuent (72)	Intervención: BLF SeQuent (25)
Comparador (n pacientes)	Comparador: SLE Xience (94)	Comparador: Bconv (54)	Comparador: SLP Taxus (65)	Comparador: Bconv (71)	Comparador: SLP Taxus (106)	Comparador: SLP Taxus (131) Comparador: Bconv (134)	Comparador: Bconv (38)	Comparador: Bconv (25)
Población FRCV Cardiopatía	% M: 86% BLF; 87% SLP Edad: 67±11 BLF vs 64±12 SLP (<i>p</i> :0,02) Diabetes: 32% BLF; 20% SLP Hiperlipidemia: 73% BLF; 66% SLP HTA: 72% ambos grupos Angina inestable: 40% BLF; 45% SLP Patrón Mehran: difusa (≥II): 60%; 64% SLP	% M: 78% BLF; 57% Bconv Edad: 65±10 BLF; 66±9,8 BC Diabetes: 17% BLF; 31% Bconv Hiperlipidemia: 78% BLF; 72% Bconv HTA: 82% BLF; 82% Bconv Angina inestable: 37% BLF; 41% Bconv Patrón Mehran: difusa (≥II): 80% BLF; 75% Bconv	% M: 72,7% BLF; 76,9% SLP Edad: 64±9,7 BLF; 65±8,7 SLP Diabetes: 33% BLF y 26% SLP Hiperlipidemia: 75% BLF; 71% SLP HTA: 80% BLF; 83% SLP Angina inestable: 32% BLF; 18% SLP Patrón Mehran: difusa (≥II): 53% BLF; 61% SLP	% M: 81% BLF; 86% Bconv Edad: 68±10 BLF; 70±10 Bconv Diabetes: 46% BLF; 42% Bconv Hiperlipidemia: 83% BLF; 82% Bconv HTA: 85% BLF; 85% Bconv Angina inestable: 93% BLF; 93% Bconv Patrón Mehran: difusa (≥II): 48% BLF; 36% Bconv	% M: 81% BLF y SLP Edad: 62±9 BLF; 62±9 SLP Diabetes: 40% BLF; 33% SLP Hiperlipidemia: 35% BLF; 33% SLP HTA: 72% BLF; 65% SLP Angina inestable: 64% BLF; 57% SLP Patrón Mehran: difusa (≥II): 32% BLF; 42% SLP	% M: 77% BLF; 67% SLP; 71% Bconv Edad: 67,7±10 BLF; 68,8±10 SLP; 67±9 Bconv Diabetes: 41% BLF; 47% SLP; 37%Bconv Hiperlipidemia: 79% BLF; 79% SLP; 76% Bconv HTA: 77% BLF; 77% estent; 67% Bconv Patrón Mehran: difusa (≥II): 31% BLF; 34% Bconv y SLP	% M: 72% BLF; 68% Bconv Edad: 70±10,8 BLF; 64±11 Bconv Diabetes: 36% BLF; 34% Bconv Dislipemia: 82% BLF; 71% Bconv HTA: 94% BLF; 95% Bconv Angina inestable: 4% BLF; 2,6% Bconv Patrón Mehran: difusa (≥II): 35% BLF; 34% Bconv	% M: 76% BLF; 96% Bconv Edad: 70±11 BLF; 68,9±9,9 Bconv Diabetes: 56% BLF; 68% Bconv Hiperlipidemia: 60% BLF; 64% Bconv HTA: 60% BLF; 68% Bconv Patrón Mehran: difusa (≥II): 48% BLF; 36% Bconv
Seguimiento	Angiográficas: 6 y 9 meses Clínicas: 9 y 12 m RP: LLL ^b a 9 m QCA	Angiográficas: 6 m. Clínicas: 1,2 y 5 años RP: LLL ^b a 9m QCA	Angiográficas: 6 m Clínicas: 12 m RP: LLL ^b 6m QCA	Angiográficas: 6 m Clínicas: 6 m RP: TVF ^c a 6 m	Angiográficas: 9 m Clínicas: 1 y 12 m RP: LLL ^b 9m QCA	Angiográficas: 6-8 m Clínicas: 12 m RP: % ED ^d a 6 m	Angiográficas: 6 m Clínicas: 6 m RP: LLL ^b 6m QCA	Angiográficas: 6 m Clínicas: 6 m RP: LLL 6m QCA

* (69% sirolimus, 27% zotarolimus y 4% everolimus); ^a Pérdida luminal tardía segmento; ^b Fallo vaso diana; ^c Estenosis Diámetro; ^d pérdida luminal tardía lesión diana; Bconv: balón convencional; % M: porcentaje masculino; RP: resultado primario; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 7. Principales características de los estudios observacionales que evalúan los BLF en reestenosis intraestent

Estudio, año, país, autor	International real-world DELUX registry 2013 Alemania,Hungria Letonia,Francia,Israel, Países Bajos Toelg y cols.(51)	SeQuent Please World Wide Registry 2012 Alemania, Pakistán, Francia, Sudáfrica Wöhrle y cols. (52)	Valentines I Trial 2011 Países Bajos, Alemania, Italia Stella y cols. (60)	Spanish DIOR registry 2011 España Vaquerizo y cols.(59)
Escenario intervención	Reestenosis de BMS y DES <i>De novo</i> ^a	Reestenosis de BMS y DES <i>De novo</i> ^a	Reestenosis de BMS y DES	Reestenosis de BMS y DES
Diseño Tamaño	Registro prospectivo multicéntrico 918 pacientes (reestenosis)	Registro prospectivo multicéntrico 1027 pacientes/ 1264 lesiones (reestenosis)	Registro prospectivo multicéntrico 250 pacientes/ 265 lesiones	Registro prospectivo multicéntrico 126 pacientes
Intervención Comparador	Intervención: BLF Pantera Lux Reestenosis de BMS (n=499) Reestenosis DES (n= 419) Sin comparador	Intervención: BLF SeQuent® Please Reestenosis de BMS (n=743/ 782 lesiones) Reestenosis de DES (n=464/ 482 lesiones) Sin comparador	Intervención: BLF DIOR® 2ª Generación Reestenosis de BMS (n=168), DES (n=86), estent recubierto no farmacológico (n=1) o desconocido (10) Sin comparador	Intervención: BLF DIOR® 1ª y 2ª generación Reestenosis de BMS (n=65) Reestenosis de DES Sin comparador
Población FRCV Cardiopatía	% M: 76% BMS; 72% DES Edad: 66,9±10,8 BMS; 66,8±10 DES (p<0,05) Diabetes: 30,7% BMS; 38% DES (p<0,05) Hiperlipidemia: 84,8% BMS; 86,2% DES HTA: 85,8% BMS; 84,7% DES Angina inestable: 33,7% BMS; 31% DES Patrón Mehran: focal (I): 29,2% BMS; 34,8% DES; difusa (≥II): 68,8% BMS; 63,2% DES	% M: 74,3% BMS;71,3% DES Edad: NR ^b Diabetes: 35,3% BMS; 37,5% DES Hiperlipidemia: 79,9% BMS; 84,1% DES HTA: 89,8% BMS; 85,6 DES SCA: 14,7% BMS; 13,8% DES Patrón Mehran: difusa (≥II): 53,7% BMS; 54,6% DES	% M: 77,2% Edad: 61,7±10,1 Diabetes: 31,6% Hiperlipidemia: 60,4% HTA: 80,4% Insuficiencia renal: 7,2% Angina inestable: 32,8% IAM previo: 46,4% CABG previa: 9,6% Patrón Mehran: focal (I): 21,1%; difusa (≥II): 78,9%	% M: 78,5% BMS; 88,5% DES Edad: 66±11,9 BMS; 64±10 DES Diabetes: 27,7% BMS; 39,3% DES Dislipemia: 60% BMS; 77% DES (p: 0,04) HTA: 69,2% BMS; 80,3% DES SCA: 66,2% BMS; 34,4% DES (p<0,001) IAM previo: 49,2% BMS; 47,5% DES CABG previa: 6% BMS; 11% DES Patrón Mehran: focal (I): 59% BMS; 58,3% DES; difusa (≥II): 41% BMS; 41,7% DES
Seguimiento Resultado primario (RP)	Angiográficas: 6 m Clínicas: 12 m RP: Tasa de MACE 6 m	Angiográficas: NR ^b Clínicas: 9,4±2,3 m RP: TLRc clínica	Angiográficas: NR ^b Clínicas: 8 m RP: Tasa de MACE 6-9 m	Angiográficas: 6,5±2,1 m Clínicas: 6 y 12 m RP: NR ^b

^a Datos en tablas de novo; ^b Variable no recogida; ^c Revascularización de la lesión diana dirigida por síntomas; %M: porcentaje masculino; RP: resultado primario.

En el ECA RIBS V (58) se registró una tasa de MACE (mortalidad cardíaca, IAM y tasa de revascularización del vaso diana) del 4% (con 4 casos de IAM entre los 189 pacientes). En los ensayos realizados por Habara y cols (44, 53) no se registraron eventos mayores intrahospitalarios (no incluyeron definición). Por último, en el registro multicéntrico Valentines *trial* (60) se cuantificó una tasa de MACE (definida como mortalidad por todas las causas, IAM y tasa de revascularización del vaso diana) del 0,8%, con 2 casos de IAM entre los 256 participantes.

Resultados sobre eficacia/efectividad

En este apartado se analizan los resultados angiográficos y clínicos de todos los estudios incluidos en la revisión (tablas 8 y 9) acerca de las variables consideradas críticas o importantes en la fase de clasificación por su relevancia clínica descrita en el apartado de métodos. La valoración de la calidad de la evidencia y la síntesis de los resultados de los ECAs (*GRADE profile*) se resume en las tablas 10 y 11.

Éxito angiográfico/clínico del procedimiento

En las tablas de evidencia GRADE (tablas 10 y 11) solo fueron recogidos los resultados de los ECAs que registraron el éxito angiográfico (presencia de flujo TIMI de grado 3 y estenosis residual <30% evaluado visualmente) y clínico (éxito del procedimiento angiográfico sin MACE (IAM, TLR y mortalidad) durante estancia hospitalaria), variables clasificadas como importante y crítica respectivamente por el grupo de expertos.

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

Dos ensayos encontraron un éxito angiográfico del 100%, tanto en pacientes tratados con BLF como con balón convencional (44, 57). Además uno de ellos obtuvo un éxito clínico del 100% (44) (tabla 10).

Habara y cols. (53) también alcanzaron un éxito angiográfico del 100% aunque en este caso la variable no fue definida (este estudio no fue incluido en el análisis).

Tabla 8. Resultados angiográficos de los BLF de paclitaxel en reestenosis intraestent

Estudio	Variables		
	Reestenosis lesión diana (%)	Éxito angiográfico/ clínico (%)	Pérdida luminal lesión diana (mm) (media±DS)
Alfonso y cols. (2014) (58) ECA (n: 189) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs. SLE Xience Prime™	6-9 meses BLF: 9,5 Estent: 4,7 <i>p</i> : 0,22	Angiográfico BLF: 100 Estent: 100	No estimado
Xu y cols. (2014) (54) ECA (n: 215) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs. SLP Taxus™	9 meses BLF: 17,5 SLP: 21,4 <i>p</i> : 0,51	Del dispositivo* BLF: 100 SLP: 100	9 meses BLF: 0,5±0,46 SLP: 0,6±0,68 <i>p</i> : 0,36
Unverdoben y cols. (2009) (56) ECA (n: 131) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs. SLP Taxus™	6 meses BLF: 7 SLP: 16,9 <i>p</i> : 0,17	No estimado	6 meses BLF: 0,19±0,39 SLP: 0,45±0,68 <i>p</i> : 0,01
Byrne y cols. (2013) (43) ECA (n: 402) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs. SLP Taxus™ vs Bconv	6-8 meses BLF ¹ : 27 SLP ² : 24 Bconv ³ : 57 1 vs. 2: 0,61 1 vs. 3: <0,0001 2 vs. 3: NA	No estimado	6-8 meses BLF ¹ : 0,37±0,59 SLP ² : 0,34±0,6 Bconv ³ : 0,70±0,69 1 vs. 2 o 2 vs. 3: NA 1 vs. 3: <0,0001
Habara y cols. (2013) (44) ECA (n: 208) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs. BConv	6 meses BLF: 4,3 Bconv: 31,9 <i>p</i> <0,001	Angiográfico y clínico BLF: 100 Bconv: 100	6 meses BLF: 0,11±0,33 Bconv: 0,49±0,5 <i>p</i> <0,001
Rittger y cols. (2012) (57) ECA (n: 110) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs. Bconv	6 meses BLF: 17,2 Bconv: 58,1 <i>p</i> <0,001	Angiográfico BLF: 100 Bconv: 100	6 meses BLF: 0,43±0,61 Bconv: 1,03±0,7 <i>p</i> <0,001
Scheller y cols. (2012) (55) ECA (n: 108) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs BC	6 meses BLF: 6 Bconv: 49 <i>p</i> : 0,001	No estimado	6 meses BLF: 0,14±0,46 Bconv: 0,8±0,8 <i>p</i> : 0,001
Habara y cols. (2011) (53) ECA (n: 50) BLF paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> vs. Bconv	6 meses BLF: 8,7 (n:23) Bconv: 62 (n:24) <i>p</i> : 0,0001	Angiográfico BLF: 100 Bconv: 100	6 meses BLF: 0,17±0,45 Bconv: 0,7±0,5 <i>p</i> : 0,001
Toelg y cols. (2013) (51) Serie multicéntrica (n: 918) BLF Paclitaxel Pantera Lux en reestenosis por BMS (499) o DES (419)	No estimado	Angiográfico BMS: 98,2 DES: 98,5	No estimado
Wörhle y cols. (2012) (52) Serie multicéntrica (n: 1027) BLF Paclitaxel <i>SeQuent® Please</i> en reestenosis por BMS (n: 743) o DES (464)	No estimado	Angiográfico BMS: 99,3 DES: 98,3	No estimado
Stella y cols. (2011) (60) Serie multicéntrica (n:250) BLF Paclitaxel Dior®	No estimado	Angiográfico 96,6	No estimado
Vaquerizo y cols. (2011) (59) Serie (n: 126) BLF Paclitaxel Dior®	n: 34 17,6	Angiográfico 96	n: 34 0,31±0,28

Fuente: elaboración propia.

*No definido; BLF: balón liberador de fármacos; SLE: estent liberador de everolimus; SLP: estent liberador de paclitaxel; BMS: estent metálico; Bconv: balón convencional.

Tabla 9. Resultados clínicos de los BLF en reestenosis intraestent

	Variable								
Estudio	Revascularización lesión diana (%)	Revascularización vaso diana (%)	Eventos adversos cardíacos mayores (MACE)* (%)		Trombosis estent o lesión diana (%)	Infarto agudo de miocardio (IAM) (%)		Mortalidad (%)	
Alfonso y cols. (2014) (58) ECA (n: 189) BLF paclitaxel vs. SLE Xience Prime™	9 meses BLF: 4 SLE: 0 <i>p: 1,00</i> 12 meses BLF: 6 SLE: 1 <i>p: 0,09</i>	9 meses BLF: 4 SLE: 1 <i>p: 0,21</i> 12 meses BLF: 6 SLE: 2 <i>p: 0,17</i>	Del paciente*		12 meses BLF: 1 (1 caso) SLE: 0	9 meses BLF: 2 SLE: 4 <i>p: 0,41</i> 12 meses BLF: 3 SLE: 4 <i>p: 0,60</i>		Todas causas 9 meses BLF: 3 SLE: 0 <i>p: 0,38</i> 12 meses BLF: 4 SLE: 0 <i>p: 0,31</i>	Cardiaca 9 meses BLF: 0 SLE: 0 <i>p: 1,00</i> 12 meses BLF: 1 SLE: 0 <i>p: 0,61</i>
			9 meses No estimado	12 meses BLF: 12 SLE: 11 <i>p: 0,24</i>					
			9 meses BLF: 5 SLE: 5 <i>p: 0,97</i>	12 meses BLF: 8 SLE: 6 <i>p: 0,60</i>					
Xu y cols. (2014) (54) ECA (n: 215) BLF paclitaxel vs. SLP Taxus™	1 mes BLF: 1,8 SLP: 1,0 <i>p: 1,00</i> 12 meses BLF: 14,5 SLP: 13,6 <i>p: 0,84</i>	1 mes BLF: 1,8 SLP: 1,0 <i>p: 1,00</i> 12 meses BLF: 15,5 SLP: 17,5 <i>p: 0,69</i>	Del dispositivo*		1 mes BLF: 0 SLP: 0 <i>p: NA</i> 12 meses BLF: 0,9 SLP: 1,0 <i>p: 1,00</i>	Onda Q 1 mes BLF: 0 SLP: 0 <i>p: NA</i> 12 meses BLF: 0 SLP: 1,0 <i>p: 0,48</i>	Onda no Q 1 mes BLF: 2,7 SLP: 5,8 <i>p: 0,32</i> 12 meses BLF: 3,6 SLP: 5,8 <i>p: 0,53</i>	Total 1 mes BLF: 0 SLP: 0 <i>p: NA</i> 12 meses BLF: 0 SLP: 1,9 <i>p: 0,23</i>	Cardiaca 1 mes BLF: 0 SLP: 0 <i>p: NA</i> 12 meses BLF: 0 SLP: 0 <i>p: NA</i>
			1 mes BLF: 3,6 SLP: 6,8	12 meses BLF: 15,5 SLP: 17,5					
			1 mes BLF: 4,5 SLP: 6,8	12 meses BLF: 22,7 SLP: 25,2 <i>p: NS</i>					
Byrne y cols. (2013) (43) ECA (n: 402) BLF paclitaxel vs. SLP Taxus™ o Bconv	12 meses BLF ¹ : 22 SLP ² : 13,5 Bconv ³ : 43 1 vs. 2: 0,09 1 vs. 3: <0,0001 2 vs. 3: <0,0001	12 meses BLF ¹ : 24,3 SLP ² : 16,6 Bconv ³ : 45 1 vs. 2: 0,18 1 vs. 3 y 0,0001 2 vs. 3: <0,0001	Del paciente* 12 meses BLF ¹ : 23,5 SLP ² : 19,3 Bconv ³ : 46 1 vs. 2: 0,50 1 vs. 3: <0,0001 2 vs. 3: <0,0001		12 meses BLF ¹ : 0,7 SLP ² : 0,8 Bconv ³ : 0 1 vs. 2: 0,97 1 vs. 3: 0,33 2 vs. 3: 0,31	12 meses BLF ¹ : 2,1 SLP ² : 2,4 Bconv ³ : 1,5 1 vs. 2: 0,92 1 vs. 3: 0,70 2 vs. 3: 0,63	Total 12 meses BLF ¹ : 2,2 SLP ² : 4,6 Bconv ³ : 5,3 1 vs. 2: 0,27 1 vs. 3: 0,17 2 vs. 3: 0,80		
Unverdoben y cols. (2009) (56) ECA (n: 131) BLF paclitaxel vs. SLP Taxus™	12 meses BLF: 6,3 SLP: 15,4 <i>p: 0,15</i>	No estimado	12 meses Del paciente* (incluye trombosis del estent) BLF: 9,1; SLP: 21,5 <i>p: 0,08</i> BLF: 7,6; SLP: 16,9 <i>p: 0,17</i> Del dispositivo (incluye trombosis del estent) BLF: 7,6; SLP: 16,9 <i>p: 0,17</i>		12 meses BLF: 0 SLP: 0 <i>p: NA</i>	12 meses BLF: 0 SLP: 1,5 <i>p: 0,99</i>	Total 12 meses BLF: 3,0 SLP: 4,6 <i>p: 0,98</i>		

Tabla 9. Resultados clínicos de los BLF en reestenosis intraestent (continuación)

	Variable						
Estudio	Revascularización lesión diana (%)	Revascularización vaso diana (%)	Eventos adversos cardíacos mayores (MACE)* (%)	Trombosis estent o lesión diana (%)	Infarto agudo de miocardio (IAM) (%)	Mortalidad (%)	
Habara y cols. (2013) (44) ECA (n: 208) BLF paclitaxel vs. Bconv	6 meses BLF: 2,9 Bconv: 31,0 <i>p</i> <0,001	6 meses BLF: 6,6 Bconv: 31,0 <i>p</i> <0,001	Del paciente* 6 meses BLF: 6,6 Bconv: 31,0 <i>p</i> <0,001	6 meses BLF: 0 Bconv: 0 <i>p</i> : NA	6 meses Onda Q y no Q BLF: 0 Bconv: 0 <i>p</i> : NA	Total y cardíaca 6 meses BLF: 0 Bconv: 0 <i>p</i> : NA	
Rittger y cols. (2012) (57) ECA (n: 110) BLF paclitaxel vs. BConv	6 meses BLF: 15,3 Bconv: 36,8 <i>p</i> :0,005	No estimado	6 meses Del dispositivo* BLF: 16,7 Bconv: 50 <i>p</i> <0,001	6 meses BLF: 0 Bconv: 0 <i>p</i> : NA	6 meses BLF: 0 Bconv: 2,6 <i>p</i> : 0,35	Cardíaca 6 meses BLF: 1,4 Bconv: 10,5 <i>p</i> : 0,048	
Scheller y cols. (2012) (55) ECA (n: 108) BLF paclitaxel vs. Bconv	1 año BLF: 4 Bconv: 37 <i>p</i> :0,001 2 años BLF: 6 Bconv: 37 <i>p</i> :0,001 5 años BLF: 9,3 Bconv: 39 <i>p</i> : 0,004	No estimado	Del paciente* (incluye ictus) 1 año BLF: 9 Bconv: 44 <i>p</i> : 0,001 2 años BLF: 11 Bconv: 46 <i>p</i> : 0,001 5 años BLF: 27,8 Bconv: 59,3 <i>p</i> : 0,009	1 año BLF: 0 Bconv: 0 <i>p</i> : 1,00 2 años BLF: 0 Bconv: 0 <i>p</i> : 1,00 5 años BLF: 0 Bconv: 0 <i>p</i> : 1,00	1 año BLF: 2 Bconv: 9 <i>p</i> : 0,577 2 años BLF: 2 Bconv: 9 <i>p</i> : 0,577 5 años BLF: 9,3 Bconv: 14,8 <i>p</i> : 0,510	Total 1 año BLF: 4 Bconv: 6 <i>p</i> : 0,912 2 años BLF: 4 Bconv: 6 <i>p</i> : 0,912 5 años BLF: 9,3 Bconv: 14,8 <i>p</i> : 0,938	
Habara y cols. (2011) (53) ECA (n: 50) BLF paclitaxel vs. Bconv	6 meses BLF (n:23): 4 Bconv (n:24): 41,7 <i>p</i> : 0,003	No estimado	Del paciente* 6 meses BLF: 4 Bconv: 40 <i>p</i> : 0,005	No estimado	No estimado	No estimado	
Toelg y cols. (2013) (51) Serie multicéntrica (n: 918) BLF Paclitaxel Pantera Lux en reestenosis por BMS (499) o DES (419)	6 meses BMS: 2,1 DES: 6,4 <i>p</i> <0,01 12 meses BMS: 4 DES: 11,5 <i>p</i> <0,001	6 meses BMS: 3,1 DES: 7,8 <i>p</i> <0,01 12 meses BMS: 6,3 DES: 14,8 <i>p</i> <0,001	Del paciente* 6 meses BMS: 6 DES: 11,5 <i>p</i> <0,01 12 meses BMS: 11,6 DES: 20,6 <i>p</i> <0,001	6 meses BMS: 0,4 DES: 0,2 <i>p</i> : 1,00 12 meses BMS: 0,6 DES: 0,2 <i>p</i> : 0,63	6 meses BMS: 1 DES: 1,5 <i>p</i> : 0,56 12 meses BMS: 1,5 DES: 2,0 <i>p</i> : 0,55	Total 6 meses BMS: 2,5 DES: 3,4 12 meses BMS: DES: 5,3 <i>p</i> : NS	Cardíaca 6 meses BMS: 1,4 DES: 2,7 12 meses BMS: 1,9 DES: 4,0 <i>p</i> : NS

Tabla 9. Resultados clínicos de los BLF en reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Variable						
	Revascularización lesión diana (%)	Revascularización vaso diana (%)	Eventos adversos cardíacos mayores (MACE)* (%)	Trombosis estent o lesión diana (%)	Infarto agudo de miocardio (IAM) (%)	Mortalidad (%)	
Wörhrle y cols. (2012) (52) Serie multicéntrica (n: 1027) BLF Paclitaxel SeQuent® Please en reestenosis por BMS (n: 743) o DES (464)	9 meses BMS: 3,8 SLP: 9,6 <i>p</i> <0,001	9 meses BMS: 5,2 SLP: 10,1 <i>p</i> : 0,002	9 meses Del dispositivo* BMS: 5,3 SLP: 11,6 <i>p</i> <0,001	9 meses BMS: 0,2 SLP: 0,2 <i>p</i> : 0,75	9 meses BMS: 1,2 SLP: 3,2 <i>p</i> : 0,029	9 meses Cardiaca BMS: 1,1 SLP: 0,7 <i>p</i> : 0,0566	
Stella y cols. (2011) (60) Serie multicéntrica (n: 250) BLF Paclitaxel Dior® en reestenosis por BMS (n: 168) o DES (86)	8 meses: 7,4	8 meses: 8,6	Del dispositivo* 8 meses: 11,1	8 meses: 0,8 (2 casos)	8 meses: 1,2	Total 8 meses: 1,2	Cardiaca 8 meses: 0,4 (1 caso)
Vaquerizo y cols. (2011) (59) Serie (n: 126) BMS vs. SLP BLF Paclitaxel Dior® en reestenosis por BMS (n: 65) o DES (61)	6 meses BMS: 9,2 DES: 11,5 <i>p</i> : NS 12 meses BMS: 9,2 DES: 14,8 <i>p</i> : NS		Del dispositivo* 6 meses BMS: 10,8 DES: 14,8 <i>p</i> : NS 12 meses BMS: 12,3 DES: 21,3 <i>p</i> <0,001	6 meses BMS: 0 DES: 0 <i>p</i> : NA 12 meses BMS: 0 DES: 1,5 <i>p</i> : NS	6 meses BMS: 0 DES: 4,9 <i>p</i> : NA 12 meses BMS: 1,5 DES: 6,6 <i>p</i> : NS	Total 6 meses BMS: 3,1 DES: 4,9 <i>p</i> : NS 12 meses BMS: 3,2 DES: 8,6 <i>p</i> : NS	Cardiaca 6 meses BMS: 1,5 DES: 4,9 <i>p</i> : NS 12 meses BMS: 1,5 DES: 6,6 <i>p</i> : NS

Fuente: elaboración propia. *MACE relacionados con el dispositivo: incluye mortalidad por causa cardíaca, IAM atribuido al vaso diana y revascularización de la lesión diana; MACE relacionados con el paciente: incluye mortalidad por todas las causas, IAM, tasa de revascularización (incluye TLR), revascularización del vaso diana o de vasos no diana; NS: no significativo. BMS: estent metálico desnudo; DES: estent liberador de fármaco; SLP: estent liberador de paclitaxel; Bcon: balón convencional; NA: No aplica.

ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

Solo un ECA cuantificó el éxito angiográfico, alcanzando el 100% en ambos grupos (54) (tabla 11).

Unverdorben y cols. (56) aunque no determinaron el éxito del procedimiento, indicaron que fue necesario emplear dos balones en un paciente del grupo de BLF y un estent adicional en dos pacientes del grupo de SLP.

ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

En el ensayo clínico RIBS V obtuvieron un 100% de éxito del procedimiento angiográfico en ambos grupos de comparación, aunque debe tenerse en cuenta que en el grupo tratado con BLF fue necesario el rescate con estent metálico (7 casos) o liberador de fármaco (1 caso) (58) (tabla 11).

Estudios observacionales

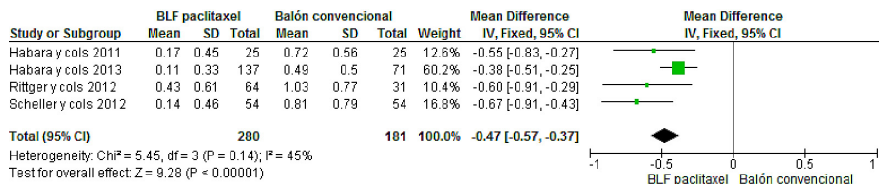
Todos los registros multicéntricos evaluaron el éxito angiográfico aunque la mayoría introdujeron ciertas modificaciones de la definición recogida en este documento, excepto el registro Valentines trial (60) en el que se alcanzó un éxito del 96,6%. Toelg y cols. (51) obtuvieron un éxito del 98% (considerado como una estenosis residual <50% sin emplear dispositivos adicionales), mientras que Vaquerizo y cols. (59) alcanzaron un éxito del 96% incluyendo en la definición la ausencia de disección coronaria $\geq$ tipo B postangioplastia. Otro registro cuantificó un éxito técnico del 98%, aunque no fue definido (52) (tabla 12).

Pérdida luminal tardía de la lesión diana

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

Cuatro ECAs valoraron la pérdida luminal a los 6 meses de seguimiento en 461 pacientes (44, 53, 55, 57), encontrándose en el análisis conjunto una menor pérdida luminal en los pacientes tratados con BLF ($0,11 \pm 0,33$ a $0,43 \pm 0,61$) (n: 280) en comparación con aquellos tratados con balón convencional ($0,49 \pm 0,5$ a $1,03 \pm 0,77$) (n: 181) (Diferencia de Medias (DM): $0,47$ mm IC95% $[0,57, 0,37]$ $p < 0,00001$) (figura 4 y tabla 10). El análisis se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios debido a la existencia de una heterogeneidad moderada (Chi^2 : 5,45 p: 0,14; I^2 : 45%) (Figura 4).

Figura 4. Diagrama forest plot: pérdida luminal tardía a los 6 meses

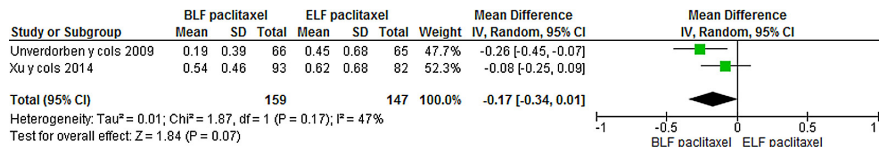


ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

Dos ECAs valoraron la pérdida luminal tardía en la lesión diana en 306 pacientes (54, 56) a los 6-9 meses de seguimiento, encontrándose en el análisis conjunto una pérdida luminal similar en los pacientes tratados con BLF (0,19±0,39 a 0,54±0,46) (n: 159) en comparación con aquellos tratados con SLP (0,45±0,68 a 0,62±0,68) (n: 147): 0,17 mm IC95% [0,34-0,01] p<0,07) (figura 5 y tabla 10). El análisis se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios debido a la existencia de una heterogeneidad moderada (Chi²: 1,87 p: 0,17; I²:47%) (Figura 5).

Estos resultados deben ser analizados teniendo en cuenta que proceden de una evidencia de baja calidad, ya que los ECAs recuperados presentan limitaciones metodológicas y resultados imprecisos.

Figura 5. Diagrama forest plot: pérdida luminal tardía a los 6-9 meses



Estudios observacionales

La pérdida luminal tardía solo fue determinada en un subgrupo de pacientes de una serie de casos (n: 34) (59) en los que fue empleado el BLF de paclitaxel DIOR® de 1ª y 2ª generación, situándose en un valor medio de 0,31±0,28 mm.

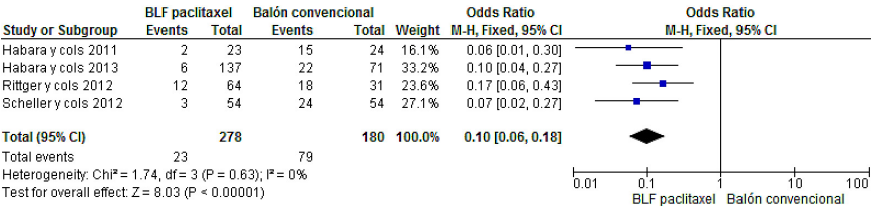
Reestenosis binaria de la lesión diana

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

Según la evidencia revisada (44, 53, 55, 57), los pacientes tratados con balón convencional (n: 180) presentaron una mayor frecuencia de reestenosis binaria

en la lesión diana, evaluada a los 6 meses tras ACTP, que los casos en los que se empleó el BLF (n: 278) (43,9% vs. 8,3% respectivamente) (tabla 8). En el metanálisis realizado mediante un modelo de efectos fijos (Chi^2 : 1,74 p: 0,73; I^2 : 0%) (Figura 6) se encontró un riesgo de reestenosis binaria significativamente mayor en el grupo intervenido mediante angioplastia con balón convencional en comparación con los pacientes en los que se empleó el BLF (OR: 0,10 IC95% [0,06-0,18] $p < 0,00001$) (Figura 6 y tabla 10).

Figura 6. Diagrama forest plot: reestenosis binaria a los 6 meses

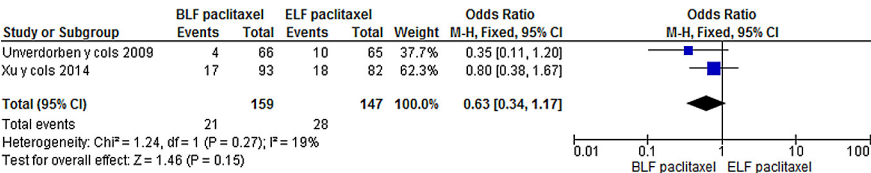


ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

Dos ECAs (54, 56) en los que los pacientes fueron tratados con estent liberador de paclitaxel (n: 147) presentaron una mayor frecuencia de reestenosis binaria en la lesión diana a los 6-9 meses de seguimiento que los casos en los que se empleó el BLF (n: 159) (19% vs. 13,2% respectivamente) (Tabla 12). Sin embargo, en el metanálisis realizado mediante un modelo de efectos fijos (Chi^2 : 1,24 p: 0,27; I^2 : 19%) (Figura 7) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (OR: 0,63 IC95% [0,34-1,17] $p < 0,15$) (Figura 7 y tabla 11).

Estos resultados deben ser analizados teniendo en cuenta que proceden de una evidencia de baja calidad, ya que los ECAs recuperados presentan limitaciones metodológicas y sus resultados son imprecisos.

Figura 7. Diagrama forest plot: reestenosis binaria a los 6-9 meses



ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

En el ensayo RIBS V, Alfonso y cols. (58) no encontraron diferencias significativas en la reestenosis binaria entre los pacientes tratados con balón y en los que se utilizó SLE, si bien la frecuencia de aparición fue mayor en el primer grupo (8,4% vs. 4,3% respectivamente p: 0,22) (Tabla 11).

Estudios observacionales

Vaquerizo y cols. (59) registró una tasa de reestenosis de la lesión diana del 17,6% (n: 34 pacientes) al emplear el BLF de paclitaxel DIOR® (Tabla 12).

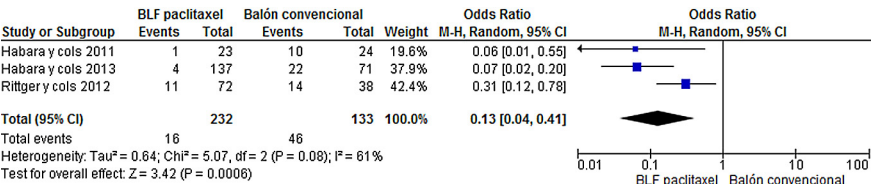
Revascularización de la lesión diana

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

Esta variable fue evaluada a los 6 meses en 3 ECAs y en un total de 365 pacientes (44, 53). La revascularización de la lesión en este periodo de seguimiento se produjo en el 6,9% (16/232) de los pacientes tratados con BLF frente al 34,6% (46/133) de los intervenidos mediante angioplastia con balón convencional (tabla 11). En el análisis agregado de estos ensayos se obtuvo una OR: 0,13 IC95% [0,04-0,41] p: 0,006, favorable al grupo en el que se empleó el BLF. En este caso fue empleado un modelo de efectos aleatorios debido a la existencia de una heterogeneidad moderada (Chi²: 5,07 p: 0,08; I²: 61%) (Figura 8 y tabla 10).

En el ECA realizado por Scheller y cols. (55) evaluaron la revascularización de la lesión diana a 1, 2 y 5 años. En cualquiera de estos periodos de seguimiento el riesgo de que se produjese el evento fue significativamente menor en los pacientes intervenidos mediante angioplastia con BLF (4, 6 y 9% respectivamente) en comparación con el grupo tratado con balón convencional (37, 37 y 38,9% respectivamente) (Tabla 10).

Figura 8. Diagrama forest plot: tasa de revascularización a 6 meses



ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

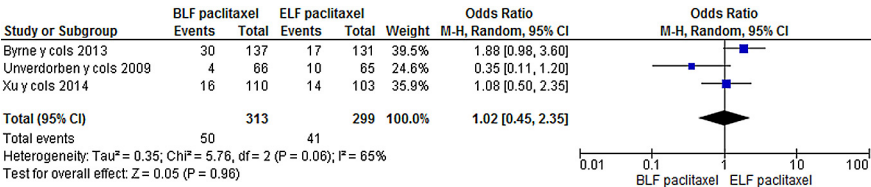
Esta variable fue evaluada a un mes en 1 ECA y en un total de 213 pacientes (54). La revascularización de la lesión en este periodo de seguimiento se produjo en dos casos en el grupo de pacientes tratados con BLF (n: 110 pacientes, 1,8%) frente a 1 caso en los intervenidos mediante SLP (n: 103 pacientes, 0,97%). En este ensayo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR: 1,89 IC95% [0,17-21,15] p: 0,61) (Tabla 11).

Estos resultados proceden de una evidencia de baja calidad, ya que el ECA presenta limitaciones metodológicas y sus resultados son imprecisos (Tabla 11).

La revascularización de la lesión diana a los 12 meses de seguimiento fue cuantificada en 3 ECAs (n: 542 pacientes) (43, 54, 56). En el análisis agregado se obtuvo una OR: 1,02 (IC95% [0,45-2,35] p: 0,96), no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos de comparación (figura 9 y tabla 11). En este caso fue empleado un modelo de efectos aleatorios debido a la existencia de una heterogeneidad moderada (χ^2 : 5,76 p: 0,06; I^2 : 65 %) (Figura 9).

A la hora de valorar los resultados obtenidos para esta variable debe tenerse en cuenta que la calidad de la evidencia disponible es baja ya que procede de ECAs cuyos resultados presentan falta de coherencia e imprecisión (Tabla 11).

Figura 9. Diagrama forest plot: tasa de revascularización lesión diana a 12 meses



ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

En el ECA RIBS V no existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de revascularización de la lesión diana entre los pacientes intervenidos mediante BLF vs. SLE tanto a 9 meses (4% vs. 0%, p: 1,00) como a 12 meses (6% vs. 1%, p: 0,09) (58) (Tabla 11).

Estudios observacionales

La tasa de revascularización de la lesión diana fue determinada en 4 series de casos entre los 6 y los 9 meses de seguimiento tras la ACTP y en un total

de 2501 pacientes (51, 52, 59, 60), alcanzando un porcentaje del $5,66\pm2,8\%$ (media ponderada). A los 12 meses de seguimiento (n: 1044 pacientes) (51, 59) el porcentaje medio de pacientes que precisó revascularización de la lesión fue del $7,9\pm3,9\%$ (Tabla 12).

En 3 de las series de casos revisadas se realizó un análisis estratificado de la tasa de revascularización por el tipo de reestenosis intraestent, metálico o liberador de fármaco. Dos de estas series encontraron un porcentaje de revascularización significativamente mayor en pacientes con reestenosis de estent liberador de fármaco a 6, 9 y 12 meses de seguimiento (51, 52), mientras que Vaquerizo y cols. (59) no encontraron diferencias entre ambos subgrupos, aunque en este estudio emplearon el BLF de paclitaxel DIOR® de 1ª generación, actualmente no comercializado.

Revascularización del vaso diana

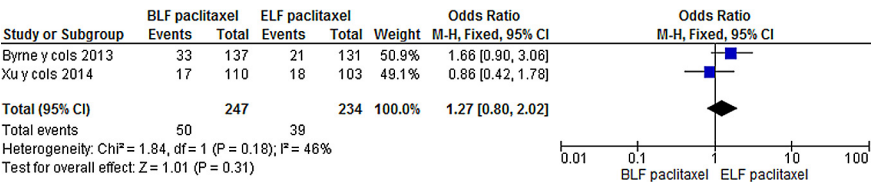
ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

Esta variable solo fue valorada en un ensayo a los 6 meses, encontrándose una mayor tasa en pacientes tratados con balón convencional en comparación con aquellos en los que se empleó el BLF (31 % vs. 6,6%, $p<0,001$) (44) (Tabla 10).

ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

Xu y cols. (54) no encontraron diferencias significativas en la tasa de revascularización del vaso diana a 1 mes de seguimiento entre ambos grupos (1,8% BLF vs. 1% SLP, $p: 1,00$). Esta variable fue evaluada a los 12 meses por dos ECAs y tampoco se encontraron diferencias significativas entre aquellos pacientes en los que realizó la angioplastia coronaria mediante BLF y aquellos en los que se empleó un SLP (20,2% vs. 16,7%) (Tabla 11). En el análisis agregado de los 481 pacientes, realizado mediante un modelo de efectos fijos ($\text{Chi}^2: 1,84$ $p: 0,18$; $I^2: 46\%$), se obtuvo un OR de 1,27 (IC95% [0,80-2,02]; $p: 0,31$) (Figura 10).

Figura 10. Diagrama forest plot: tasa de revascularización vaso diana a 12 meses



ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

La tasa de revascularización del vaso diana fue ligeramente superior en pacientes tratados con BLF en comparación con el grupo en el que se empleó el SLE, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística, tanto a 9 como a 12 meses (4% vs. 1% p: 0,21 y 6% vs. 2% p: 0,17, respectivamente) (58) (Tabla 11).

Estudios observacionales

La tasa de revascularización del vaso diana fue evaluada a los 6 y 9 meses de seguimiento en tres registros multicéntricos (51, 52, 60). La media $\pm$ DE para esta variable (n: 2375), ponderada por el tamaño de muestra, fue de 6,5 $\pm$ 2,5%. Dos de estos estudios realizaron un análisis estratificado según se trata de reestenosis en estent metálico o liberador de fármaco, encontrando una tasa de revascularización significativamente mayor en el segundo grupo (51, 52). Según Toelg y cols. (51), a los 12 meses de seguimiento fue necesaria la revascularización del vaso en el 10,1 $\pm$ 4,2% de los pacientes, siendo mayor en el grupo con reestenosis en estent liberador de fármaco, en comparación con el grupo con reestenosis en estent metálico (14,8% vs. 6,3% p<0,001) (Tabla 12).

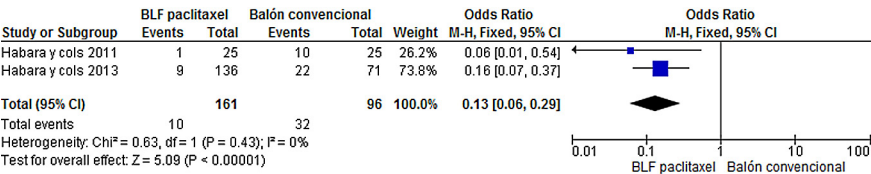
Eventos adversos cardíacos mayores (MACE)

Los estudios revisados emplearon diferentes definiciones para esta variable, incluyendo tasa de revascularización (de la lesión, del vaso diana o de ambas), mortalidad cardíaca o por todas las causas, además de trombosis del estent o ictus, en algunos casos, por lo que fueron analizadas por separado. En las tablas de evidencia GRADE solo fueron recogidos los resultados de los ECAs que registraron la tasa de MACE relacionada con el paciente (tasa de revascularización del vaso/lesión diana, IAM y mortalidad por todas las causas) o con el dispositivo (tasa de revascularización de la lesión diana, IAM y mortalidad cardíaca), calificadas como variables críticas por el grupo de expertos.

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

La tasa de MACE relacionada con el paciente (tasa de revascularización de la lesión diana, IAM y mortalidad por todas las causas) a los 6 meses fue cuantificada en dos ECAs, registrándose un 6,2% de casos en el grupo tratado con BLF frente al 33% en el grupo de balón convencional (tabla 10). En el metaanálisis realizado mediante el modelo de efectos fijos (Chi²: 0,63 p: 0,43; I²: 0%) se obtuvo un menor riesgo de eventos adversos en pacientes en los que se empleó el BLF (OR: 0,13 IC95% [0,06-0,29]; p<0,00001) (Figura 11).

Figura 11. Diagrama forest plot: tasa de MACE relacionada con el paciente a los 6 meses



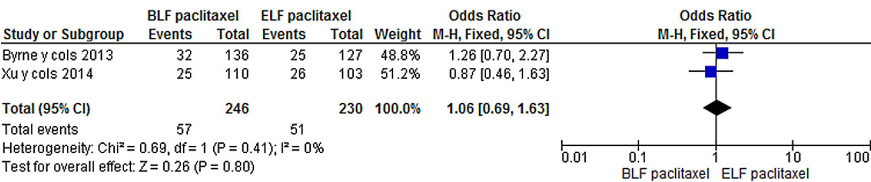
Rittger y cols. (57) encontraron una tasa de MACE asociado al dispositivo a los 6 meses (incluye la mortalidad por causa cardíaca) del 16,7% en el grupo de BLF y del 50% en el grupo de balón convencional (p<0,001) (OR: 0,20 IC95% [0,08-0,49]; p: 0,0004) (Tabla 10).

En otro ECA definieron la tasa de MACE como la tasa de revascularización de la lesión diana, IAM, ictus y mortalidad cardíaca. A 1, 2 y 5 años de seguimiento encontraron una mayor frecuencia de eventos en pacientes en los que se empleó el BLF en comparación con aquellos tratados con balón convencional (55).

ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

Xu y cols. (54) no encontraron diferencias significativas a 1 mes de seguimiento entre el grupo BLF y el grupo SLP en la tasa de MACE relacionada con el paciente (4,5% vs. 6,8% p: 0,48) o con el dispositivo (3,6% vs. 6,8% p: 0,30) (Tabla 11). Esta variable fue analizada a los 12 meses de seguimiento por dos ECAs (43, 54), sin diferencias entre ambos grupos de comparación en la tasa de eventos asociada al paciente (23% grupo BLF vs. 22% grupo de estent) (Tabla 10). En el metanálisis de los dos ECAs (n: 476) se empleó un modelo de efectos fijos debido a la existencia de homogeneidad (Chi²: 0,69 p: 0,41; I²: 0%) (Figura 12), no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos de comparación (OR: 1,06 IC95% [0,69-1,63] p: 0,80) (Figura 12). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la tasa de MACE relacionada con el dispositivo a los 12 meses de seguimiento al comparar los pacientes intervenidos mediante BLF o SLP (15,5% vs. 17,5% p: 0,69) (OR: 0,86 IC95% [0,42-1,78]; p:0,69) (54) (Tabla 11).

Figura 12. Diagrama forest plot: tasa de MACE relacionada con el paciente a 12 meses



Unverdorben y cols. (56) incluyeron la trombosis del estent en la definición de la tasa de MACE relacionada con el paciente o con el dispositivo. A los 12 meses de seguimiento no encontraron diferencias significativas entre el grupo de BLF y el grupo de estent. No se registró ningún caso de trombosis en el estudio.

ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

En el ensayo RIBS V se encontraron resultados similares en la tasa de MACE entre ambos grupos de comparación. A 12 meses de seguimiento se produjo una tasa de MACE asociada al paciente del 12% en el grupo de BLF, frente al 11% en el grupo de SLE. A los 9 meses, la tasa de MACE asociada al dispositivo fue del 5% en ambos grupos de comparación ($p: 0,97$), mientras que a los 12 meses el porcentaje de eventos fue superior en los pacientes en los que se empleó el BLF vs. SLE aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (8% vs. 6% $p: 0,60$) (58) (Tabla 11).

Estudios observacionales

En el registro multicéntrico DELUX Registry ($n: 918$ pacientes) observaron una tasa de MACE asociada al paciente en torno al $10,1 \pm 4,2\%$ a los 6 meses y del $15,7 \pm 4,5\%$ a los 12 meses de seguimiento (Tabla 12). En el análisis estratificado se encontró una mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes con reestenosis de un estent liberador de fármaco frente aquellos que presentaron reestenosis en estent metálico, tanto a 6 como a 12 meses (51).

Otras tres series de casos evaluaron la tasa de MACE asociada al dispositivo entre los 6 y 9 meses de seguimiento en un total de 1583 pacientes, encontrándose un media ponderada de eventos del $8,6 \pm 1,4\%$ (52, 59, 60). En el registro multicéntrico español DIOR se registró una tasa de MACE a los 12 meses del $16,6 \pm 4,5\%$ (59) (Tabla 12).

Infarto agudo de miocardio

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

La ocurrencia de este evento fue determinada en 318 pacientes procedentes de 2 ECAs a los 6 meses de seguimiento tras la ACTP (44, 57), encontrándose 1 caso en el grupo tratado con balón convencional ($n: 109$) y ninguno en el grupo en el que se empleó el BLF ($n: 209$). Debido a la falta de casos de IAM en alguna de las celdas de la tabla 2×2 no fue posible obtener una medida de resultado agrupada.

Al igual que para la variable revascularización de la lesión diana, Scheller y cols. (55) determinaron la tasa de IAM a 1, 2 y 5 años en 108 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes en los que se empleó el balón convencional (9, 9, 14,8% respectivamente) (n: 54) y aquellos que fueron intervenidos con BLF (2, 2 y 9,3% respectivamente) (n: 54).

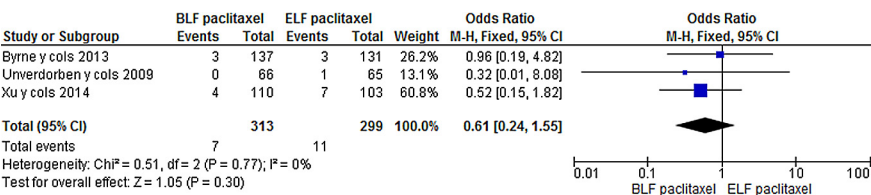
ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

La presentación de IAM a los 30 días fue determinada en 1 ECA (n: 213 pacientes) (54), alcanzando una tasa del 2,7% (3/110) en el grupo tratado con BLF y del 5,8% (6/103) en el grupo en el que se empleó el SLP. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (OR: 0,45 IC95% [0,11-1,86] p: 0,27) (Tabla 11).

El porcentaje de IAM a los 12 meses de seguimiento fue determinada en 542 pacientes procedente de 3 ECAs (43, 54, 56). Al realizar un meta-análisis de los datos mediante un modelo de efectos fijos (Chi²: 0,51 p: 0,77; I²: 0%) (Figura 12) se encontró un riesgo de IAM similar en pacientes tratados con BLF en comparación con aquellos en los que se empleó SLP (OR: 0,61 IC95% [0,24-1,55] p:0,30) (Figura 12 y tabla 11).

Estos resultados deben ser analizados teniendo en cuenta que proceden de estudios de baja calidad, ya que los ECAs presentan limitaciones metodológicas (ausencia de cegamiento) y sus resultados son imprecisos (Tabla 11).

Figura 13. Diagrama forest plot: tasa de IAM a 12 meses



ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

La tasa de IAM fue ligeramente inferior en los pacientes tratados con BLF en comparación con el grupo en el que se empleó el SLE, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística tanto a 9 como a 12 meses (2% vs. 4%; p: 0,41 y 3% vs. 4% p: 0,60 respectivamente) (58).

Estudios observacionales

La tasa de IAM fue valorado entre los 6 y 9 meses de seguimiento tras la ACTP con BLF de paclitaxel en un total de 2501 pacientes (51, 52, 59, 60). La media ponderada a los 6-9 meses fue del $1,64 \pm 0,97\%$ y el porcentaje de infarto a los 12 meses (n: 1044 pacientes) alcanzó el $1,99 \pm 1,17\%$ (51, 59) (Tabla 12).

Se realizó un análisis estratificado por el tipo de reestenosis intraestent, metálico o liberador de fármaco, en tres series de casos (51, 52, 59) de las que solo la realizada por Wöhrle y cols. (52) encontró una tasa de IAM significativamente mayor en el grupo de pacientes con reestenosis en estent liberador de fármaco a los 9 meses de seguimiento tras ACP.

Trombosis del estent o de la lesión diana

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

Dos ECAs (n: 318) (44, 57) no observaron ningún caso de trombosis de la lesión diana a los 6 meses, tanto en el grupo de pacientes tratados con balón convencional como en el grupo intervenido mediante BLF. Un único estudio evaluó la trombosis de la lesión diana a 1, 2 y 5 años, sin encontrar tampoco ningún caso (55) (Tabla 10).

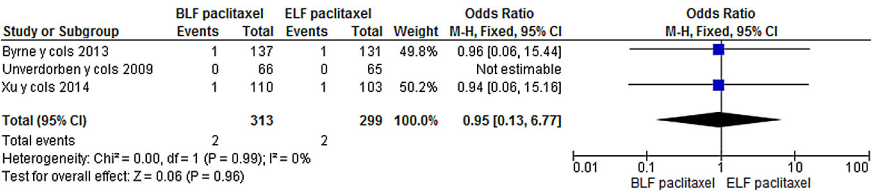
ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

En 1 ECA (n: 213) no observaron ningún caso de trombosis del estent a los 30 días postangioplastia, tanto en el grupo de pacientes tratados con SLP como en el grupo intervenido mediante BLF (54).

A los 12 meses de seguimiento, el riesgo de trombosis del estent fue evaluado en 3 ECAs (n: 542) (43, 54, 56) observándose resultados similares (0,64% vs. 0,67%) tanto en pacientes tratados con BLF como con SLP. El metanálisis realizado mediante un modelo de efectos fijos (Chi^2 : 0 p: 0,99; I^2 : 0%) no mostró diferencias significativas (OR: 0,95 IC95% [0,13-6,77]; p: 0,96) (Figura 14 y tabla 11). Cabe destacar que uno de los ECAs analizados no registró ningún caso de trombosis en ambos grupos de comparación (56).

Estos resultados proceden de una evidencia de baja calidad, ya que los ECAs recuperados presentan limitaciones metodológicas (ausencia de cegamiento) y sus resultados son imprecisos.

Figura 14. Diagrama forest plot: trombosis del estent a 12 meses



ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

En el ensayo RIBS V solo se registró un caso de trombosis definitiva del estent en el grupo tratado con BLF (debido a la retirada de clopidogrel) a un año de seguimiento. En este periodo no registraron ningún caso de trombosis probable (58).

Estudios observacionales

En cuatro estudios y tras un periodo de seguimiento entre los 6 y 9 meses de 2501 pacientes (51, 52, 59, 60), la tasa de trombosis del estent fue inferior al 1% (media ponderada: 0,28±0,19%). Al año de seguimiento, la ocurrencia de trombosis se mantuvo en valores similares (0,45±0,33%) (n: 1044 pacientes) (51, 59) (Tabla 12).

En 3 de las series de casos revisadas se realizó un análisis estratificado de la tasa de trombosis por tipo de reestenosis, en estent metálico o liberador de fármaco, no encontrándose diferencias significativas entre ambos subgrupos a 6, 9 y 12 meses de seguimiento (51, 59).

Tasa de mortalidad: por todas las causas y por causa cardíaca

ECAs que comparan BLF frente a balón convencional

A los 6 meses de seguimiento, Habara y cols. (44) no observaron ningún fallecimiento por cualquier causa. En cuanto a la mortalidad por causa cardíaca a los 6 meses de seguimiento, Habara y cols. (44) tampoco cuantificaron ningún caso, mientras que Rittger y cols. (57) registraron un porcentaje del 10,5% en el grupo de pacientes con reestenosis tratados con balón convencional y del 1,4% en los que se empleó BLF (p: 0,048). Un análisis conjunto de los dos estudios nos proporciona una tasa del 3,7% (4/109) en el primer grupo y del 0,48% en el segundo, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa (OR: 0,12 IC95% [0,01-1,11] p: 0,06).

Un único estudio evaluó la mortalidad por todas las causas a medio-largo plazo (1, 2 y 5 años) que fue superior en los pacientes en los que se realizó la

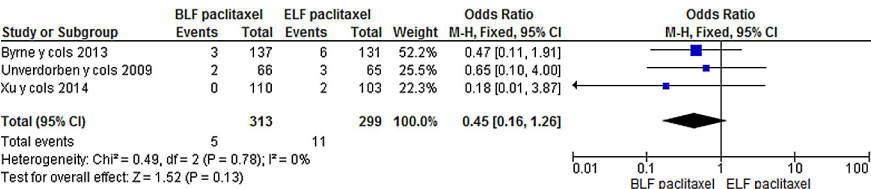
ACTP mediante balón convencional en comparación con aquellos tratados con BLF, aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística (55).

ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de paclitaxel

Xu y cols. (54) no registraron ningún caso de fallecimiento por cualquier causa o por causa cardíaca durante el primer mes de seguimiento tras la ACTP (Tabla 11).

Según la evidencia revisada (43, 54, 56), los pacientes en los que se empleó el BLF (n: 313) presentaron una menor frecuencia de mortalidad por todas las causas a los 12 meses de seguimiento que los casos tratados con SLP (n: 299) (1,6% vs. 3,7% respectivamente). En el metanálisis realizado mediante un modelo de efectos fijos (Chi^2 : 0,49 p: 0,78; I^2 : 0%) (Figura 15) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (OR: 0,45 IC95% [0,16-0, 1,26] p: 0,13) (Figura 15 y tabla 11).

Figura 15. Diagrama forest plot: mortalidad por todas las causas a 12 meses



Estos resultados presentan baja calidad debido a que los ECAs presentan limitaciones metodológicas (ausencia de cegamiento) y sus resultados son imprecisos.

La mortalidad por causa cardíaca a los 12 meses de seguimiento se determinó en dos ECAs (43, 56) y sólo fue registrado un fallecimiento en el grupo de pacientes tratados con BLF en el ensayo realizado por Unverdorben y cols. (56). Debido a la falta de casos en alguna de las celdas de la tabla 2x2 no fue posible obtener una medida de resultado agrupada (Tabla 11).

ECAs que comparan BLF frente a estent liberador de everolimus

Alfonso y cols. (58) (ECA RIBS V) observaron un porcentaje de fallecimientos por todas las causas en torno al 3-4% en el grupo en el que se empleó el BLF, mientras que no se registró ningún caso en los pacientes en los que se colocó el SLE, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la mortalidad por causa cardíaca, solo se produjo un fallecimiento en el grupo de BLF a los 12 meses de seguimiento (Tabla 11).

Estudios observacionales

La mortalidad por todas las causas fue determinada en 3 series de casos (n: 1294 pacientes) a los 6, 8 y 9 meses de seguimiento (51, 59, 60). La media ponderada para esta variable se situó en $2,68 \pm 0,91\%$. La mortalidad por causa cardiovascular a los 6-9 meses fue ligeramente inferior ($1,38 \pm 0,89\%$) (51, 52, 59, 60). A los 12 meses se encontró una tasa de mortalidad tanto por todas las causas ($5,02 \pm 1,03\%$) (n: 1044 pacientes) como por causa cardiovascular ($2,99 \pm 1,37\%$) (n: 1044 pacientes) superior a la encontrada en periodos de seguimiento inferiores (51, 59) (Tabla 12).

Tasa de uso de doble antiagregación plaquetaria

Solo dos ECAs evaluaron el empleo de fármacos antiagregantes plaquetarios tras la realización de la ACTP mediante BLF, aunque sólo uno de estos determinó la tasa de uso de la doble terapia.

Habara y cols. (53) indicaron que la doble antiagregación plaquetaria se mantuvo durante 6 meses en pacientes tratados con BLF o balón convencional. Unverdorben y cols. (56), después de 6 meses tomaron aspirina el 98,5% de los pacientes, tanto del grupo BLF como del grupo DES (p: 1,00); tras 12 meses, el porcentaje de pacientes que emplearon aspirina fue del 86,4% (57/66) en el grupo BLF y el 89,2% (58/65) en grupo de DES. Después de 6 meses, el clopidogrel fue usado por el 28,8% de los pacientes del grupo de BLF (19/66) vs. el 64,6% del grupo de DES (42/65) ($p < 0,0001$), mientras que este fármaco fue utilizado a los 12 meses en el 18,1% de los pacientes del grupo BLF (12/66) vs. 41,5% del grupo DES (27/65) ($p < 0,01$). En ambos estudios no se especificaba si se producían nuevos eventos tras la retirada de la terapia antiagregante.

Tabla 10. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF paclitaxel vs. balón convencional en la reestenosis intraestent

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
N.º estudios (nº pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	Balón convencional			
Éxito del procedimiento angiográfico											IMPORTANTE
2 ECAs 318 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante²	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	209/209 (100%)	109/109 (100%)	No aplicable	No aplicable	No se observan diferencias significativas
Éxito del procedimiento clínico											CRÍTICA
1 ECA 208 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante²	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	137/137 (100%)	71/71 (100%)	No aplicable	No aplicable	No se observan diferencias significativas
Pérdida luminal tardía de lesión diana 6 meses											IMPORTANTE
4 ECAs 461 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0,11±0,33 a 0,43±0,61	0,49±0,5 a 1,03±0,77	No aplicable	El uso de BLF reduce de media 0,47 mm la pérdida luminal (0,57 a 0,37 mm menos) p < 0,00001	El BLF produce menor pérdida luminal a 6 meses
Reestenosis binaria de lesión diana 6 meses											CRITICA
4 ECAs 458 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	23/278 (8,3%)	79/180 (43,9%)	OR 0,10 (0,06 a 0,18) p<0,00001	El BLF reduce en un 36% la ocurrencia de reestenosis (de 31 a 39% menos)	El BLF reduce la reestenosis a 6 meses
Revascularización de lesión diana											IMPORTANTE
6 meses											
3 ECAs 365 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	16/232 (6,9%)	46/133 (34,6%)	OR 0,13 (0,04 a 0,41) p: 0,0006	El BLF reduce en un 28% la probabilidad de RLD a los 6 meses (de 17 a 33% menos)	El BLF reduce el porcentaje de revascularización de la lesión a 6 meses
1 año											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	2/54 (3,7%)	20/54 (37%)	OR 0,07 (0,01 a 0,30) p: 0,0004	El BLF reduce en un 33% la probabilidad de RLD a los 12 meses (de 22 a 36% menos)	El BLF reduce el porcentaje de revascularización de la lesión a 1 año

Tabla 10. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF paclitaxel vs. balón convencional en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	
N.º estudios (nº pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	Balón convencional			
2 años											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	3/54 (5,6%)	20/54 (37%)	OR 0,10 (0,03 a 0,36) p: 0,0005	El BLF reduce en un 31% la probabilidad de RLD a los 2 años (de 20 a 35% menos)	El BLF reduce el porcentaje de revascularización de la lesión a 2 años
5 años											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	5/54 (9,3%)	21/54 (38,9%)	OR 0,16 (0,05 a 0,47) p: 0,0008	El BLF reduce en un 30% la probabilidad de RLD a los 5 años (de 16 a 36% menos)	El BLF reduce el porcentaje de revascularización de la lesión a 5 años
Revascularización de vaso diana 6 meses											IMPORTANTE
1 ECA 208 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9/136 (6,6%)	22/71 (31%)	OR 0,16 (0,07 a 0,36) p<0,0001	La ocurrencia de RVD es un 24% menor con BLF (de 17 a 28% menos)	El BLF reduce el porcentaje de revascularización de vaso a 6 meses
Eventos adversos cardíacos mayores asociados al paciente											CRITICA
6 meses											
2 ECAs 257 pacientes	Sesgo importante⁴	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	10/161 (6,2%)	32/96 (33,3%)	OR 0,13 (0,06 a 0,29) p<0,00001	El BLF reduce en un 27% la tasa de eventos cardíacos graves a los 6 meses (21 a 30% menos)	El BLF reduce la tasa de MACE a 6 meses
1 año											
1 ECA 108 pacientes	Sesgo importante⁴	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	5/54 (9,3%)	24/54 (44,4%)	OR 0,13 (0,04 a 0,37) p: 0,0002	El BLF reduce en un 35% la tasa de eventos cardíacos graves a los 12 meses (22 a 41% menos)	El BLF reduce la tasa de MACE a 1 año
2 años											
1 ECA 108 pacientes	Sesgo importante⁴	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	6/54 (11,1%)	25/54 (46,3%)	OR: 0,14 (0,05 a 0,40) p: 0,0002	El BLF reduce en un 36% la tasa de eventos cardíacos graves a los 2 años (21 a 42% menos)	El BLF reduce la tasa de MACE a 2 años

Tabla 10. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF paclitaxel vs. balón convencional en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable	
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)		Conclusión
N.º estudios (nº pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	Balón convencional				
5 años												
1 ECA 108 pacientes	Sesgo importante ⁴	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	15/54 (27,8%)	32/54 (59,3%)	OR 0,26 (0,12 a 0,59) p: 0,001	El BLF reduce en un 32% la tasa de eventos cardíacos graves a los 5 años (13 a 44% menos)	El BLF reduce la tasa de MACE a 5 años	
Eventos adversos cardíacos mayores asociados al dispositivo 6 meses											CRITICA	
1 ECA 110 pacientes	Sesgo importante ^{1,4,3}	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	12/72 (16,7%)	19/38 (50%)	OR 0,20 (0,08 a 0,49) p: 0,0004	El BLF reduce en un 33% la tasa de eventos cardíacos graves a los 6 meses (17 a 43% menos)	El BLF reduce la tasa de MACE a 6 meses	
Infarto agudo de miocardio											CRITICA	
6 meses												
2 ECAs 318 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ⁴	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	0/209 (0%)	1/109 (0,92%)	OR 0,17 (0,01 a 4,34) ¹ p: 0,29	El uso de BLF reduce en un 1% los casos de IAM a los 6 meses (de 1% menos a 3% más)	No se observan diferencias significativas	
1 año												
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/54 (1,9%)	5/54 (9,3%)	OR 0,18 (0,02 a 1,64) p: 0,13	El uso de BLF reduce en un 7% los casos de IAM a los 12 (de 9% menos a 5% más)	No se observan diferencias significativas	
2 años												
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/54 (1,9%)	5/54 (9,3%)	OR 0,18 (0,02 a 1,64) p: 0,13	El uso de BLF reduce en un 7% los casos de IAM a los 2 años (de 9% menos a 5% más)	No se observan diferencias significativas	
5 años												
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	5/54 (9,3%)	8/54 (14,8%)	OR 0,59 (0,18 a 1,92) p: 0,38	El uso de BLF reduce en un 6% los casos de IAM a los 5 años (de 12% menos a 10% más)	No se observan diferencias significativas	

Tabla 10. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF paclitaxel vs. balón convencional en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
N.º estudios (nº pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	Balón convencional			
Trombosis del estent											CRITICA
6 meses											
2 ECAs 318 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/209 (0%)	0/109 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observan diferencias significativas
1 año											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/54 (0%)	0/54 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observan diferencias significativas
2 años											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/54 (0%)	0/54 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observan diferencias significativas
5 años											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/54 (0%)	0/54 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observan diferencias significativas
Mortalidad por todas las causas											IMPORTANTE
6 meses											
1 ECA 208 pacientes	Riesgo sesgo no importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/137 (0%)	0/71 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observan diferencias significativas
1 año											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión ⁵	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	2/54 (3,7%)	3/54 (5,6%)	OR 0,65 (0,1 a 4,08) p: 0,65	El porcentaje de fallecimientos se redujo en un 2% con BLF (de 5% menos a 14% más)	No se observan diferencias significativas.

Tabla 10. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF paclitaxel vs. balón convencional en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
N.º estudios (nº pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	Balón convencional			
2 años											
1 ECA 108 paciente	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión⁵	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	2/54 (3,7%)	3/54 (5,6%)	OR 0,65 (0,1 a 4,08) p: 0,65	El porcentaje de fallecimientos se redujo en un 2% con BLF (de 5% menos a 14% más)	No se observan diferencias significativas
5 años											
1 ECA 108 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión⁵	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	5/54 (9,3%)	8/54 (14,8%)	OR 0,59 (0,18 a 1,92) p: 0,38	El porcentaje de fallecimientos se redujo en un 6% con BLF (de 12% menos a 10% más)	No se observan diferencias significativas
Mortalidad cardíaca 6 meses											CRÍTICA
2 ECAs 318 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión⁵	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/209 (0,48%)	4/109 (3,7%)	OR 0,12 (0,01 a 1,11) p: 0,06	Se produce un reducción del 3% en el número de muertes cardiovasculares con BLF (de 4% menos a 0%)	No se observan diferencias significativas

¹Se indica la existencia de financiamiento/agradecimientos a la empresa comercializadora del dispositivo evaluado; ²No aplicable; ³El ECA elaborado por Rittger y cols. presenta un sesgo de realización (ausencia de cegamiento de participantes y personal); ⁴Al tratarse de una variable compuesta tiene una presentación selectiva de los desenlaces por lo que se ha considerado bajar el nivel de evidencia por riesgo de sesgo; ⁵El intervalo de confianza es suficientemente amplio para que una estimación del efecto sea compatible con riesgo o con beneficio; * Estimación del efecto perteneciente a un caso de IAM en el ECA realizado por Rittger y cols. (57); RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana.

Tabla 11. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel vs. DES (SLP o SLE) en la reestenosis intraestent

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable	
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión	
Nº estudios Nº pacientes	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	DES				
Éxito del procedimiento angiográfico												IMPORTANTE
BLF paclitaxel vs. SLP												
1 ECA 215 pacientes	Sesgo importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado³	⊕⊕⊕○ MODERADA	109/109 (100%)	106/106 (100%)	No aplicable	No aplicable	No se observaron diferencias significativas	
BLF paclitaxel vs. SLE												
1 ECA 189 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión no importante	No detectado³	⊕⊕⊕⊕ ALTA	95/95 (100%)	94/94 (100%)	No aplicable	No aplicable	No se observaron diferencias significativas	
Pérdida luminal tardía (lesión diana) 6-9 meses												IMPORTANTE
BLF paclitaxel vs. SLP												
2 ECAs 306 pacientes	Sesgo importante¹	Incoherencia no importante⁴	Directo	Imprecisión no importante	No detectado³	⊕⊕⊕○ MODERADA	0,19±0,39 a 0,54±0,46	0,45±0,68 a 0,62±0,68	No aplicable	El uso de BLF supone una reducción media de 0,16 mm en la pérdida luminal (0,29 a 0,03 mm menos)	El BLF produce menor pérdida luminal a 6-9 meses	
Reestenosis binaria (lesión diana) 6-9 meses												CRÍTICA
BLF paclitaxel vs. SLP												
2 ECAs 306 pacientes	Sesgo importante¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante⁵	No detectado³	⊕⊕○○ BAJA	21/159 (13,2%)	28/147 (19%)	OR 0,63 (0,34 a 1,17)	La ocurrencia de reestenosis fue 6% inferior en el grupo BLF a los 6-9 meses(de 12% menos a 4% más)	No se observaron diferencias significativas	
BLF paclitaxel vs. SLE												
1 ECA 189 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión importante⁵	No detectado³	⊕⊕⊕○ MODERADA	8/95 (8,4%)	4/94 (4,3%)	OR 2,07 (0,60 a 7,12)	La ocurrencia de reestenosis fue un 4% en el grupo BLF (2% menos a 20% más)	No se observaron diferencias significativas	

Tabla 11. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel vs. DES (SLP o SLE) en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
Nº estudios Nº pacientes	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	DES			
Revascularización lesión diana											IMPORTANTE
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión importante⁵	No detectado³	⊕⊕○○ BAJA	2/110 (1,8%)	1/103 (0,97%)	OR 1,89 (0,17 a 21,15)	El porcentaje de RLD fue un 1% superior con BLF a 1 mes (1% menos a 16% más)	No se observaron diferencias significativas
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
3 ECAs 542 pacientes	Riesgo sesgo no importante¹	Incoherencia⁶	Directo	Imprecisión importante⁵	No detectado³	⊕⊕○○ BAJA	50/313 (16%)	41/299 (13,7%)	OR 1,02 (0,45 a 2,35)	EL porcentaje de RLD fue un 2% superior con BLF a 1 año (3% menos a 9% más)	No se observaron diferencias significativas
BLF paclitaxel vs. SLE											
1 ECA 189 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión importante⁵	No detectado³	⊕⊕⊕○ MODERADA	6/95 (6,3%)	1/94 (1,1%)	OR 6,27 (0,74 a 53,12)	El porcentaje de RLD fue un 5% superior en el grupo BLF a 1 año (de 0% hasta 35% más)	No se observaron diferencias significativas
Revascularización vaso diana											IMPORTANTE
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 215 pacientes	Sesgo importante¹	Incoherencia no importante²	Directo	Imprecisión importante⁵	No detectado³	⊕⊕○○ BAJA	2/110 (1,8%)	1/103 (0,97%)	OR 1,89 (0,77 a 21,15)	La ocurrencia de RVD fue un 1% superior con BLF a 1 mes (de 0% hasta 16 más)	No se observaron diferencias significativas

Tabla 11. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel vs. DES (SLP o SLE) en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
Nº estudios Nº pacientes	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	DES			
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
2 ECAs 481 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante ⁵	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	50/247 (20,2%)	39/234 (16,7%)	OR 1,27 (0,80 a 2,02)	La ocurrencia de RVD fue un 4% superior con BLF a 1 año (de 2% menos a 12% más)	No se observaron diferencias significativas
BLF paclitaxel vs. SLE											
1 ECA 189 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕⊕○ MODERADA	6/95 (6,3%)	2/94 (2,1%)	OR 3,10 (0,61 a 15,77)	La ocurrencia de RVD fue un 4% superior con BLF a 1 año (de 1% menos a 23% más)	No se observaron diferencias significativas
Eventos adversos cardíacos mayores asociados al paciente											CRÍTICA
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante ^{1,7}	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	5/110 (4,5%)	7/103 (6,8%)	OR 0,65 (0,20 a 2,13)	La tasa de eventos cardíacos fue un 2% superior con BLF a 1 mes (de 5% menos a 7% más)	No se observaron diferencias significativas
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
2 ECAs 476 pacientes	Sesgo importante ^{1,7}	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	57/246 (23,2%)	51/230 (22,2%)	OR 1,06 (0,69 a 1,63)	La tasa de eventos cardíacos fue un 1% superior con BLF a 1 año (de 6% menos a 10% más)	No se observaron diferencias significativas
BLF paclitaxel vs. SLE											
1 ECA 189 pacientes	Sesgo importante ⁷	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	11/95 (11,6%)	6/94 (6,4%)	OR 1,92 (0,68 a 5,43)	La tasa de eventos cardíacos fue un 5% superior con BLF a 1 año (de 2% menos a 21% más)	No se observaron diferencias significativas

Tabla 11. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel vs. DES (SLP o SLE) en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
Nº estudios	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	DES			
Nº pacientes											
Eventos adversos cardíacos mayores asociados al dispositivo											
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante ^{1,7}	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	4/110 (3,6%)	7/103 (6,8%)	OR 0,52 (0,15 a 1,82)	El BLF reduce un 3% la tasa de eventos cardíacos a 1 mes(de 6% menos a 5% más)	No se observaron diferencias significativas
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante ^{1,7}	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	17/110 (15,5%)	18/103 (17,5%)	OR 0,86 (0,42 a 1,78)	El BLF reduce un 3% la tasa de eventos cardíacos a 1 año (de 6% menos a 5% más)	No se observaron diferencias significativas
BLF paclitaxel vs. SLE											
1 ECA 189 pacientes	Sesgo importante ⁷	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	8/95 (8,4%)	6/94 (6,4%)	OR 1,35 (0,45 a 4,05)	El BLF reduce un 2% la tasa de eventos cardíacos a 1 año (de 3% menos a 15% más)	No se observaron diferencias significativas
Infarto agudo de miocardio											CRÍTICA
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	3/110 (2,7%)	6/103 (5,8%)	OR 0,45 (0,11 a 1,86)	La ocurrencia de IAM fue un 3% menor con BLF a 1 mes (de 5% menos a 4% más)	No se observaron diferencias significativas
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
3 ECAs 542 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕○○ BAJA	7/313 (2,2%)	11/229 (4,8%)	OR 0,61 (0,24 a 1,55)	La ocurrencia de IAM fue un 2% menor con BLF a 1 año (de 4% menos a 3% más)	No se observaron diferencias significativas

Tabla 11. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel vs. DES (SLP o SLE) en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
Nº estudios Nº pacientes	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	DES			
BLF paclitaxel vs. SLE											
1 ECA 189 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕⊕O MODERADA	3/95 (3,2%)	4/94 (4,3%)	OR 0,73 (0,16 a 3,37)	El porcentaje de IAM fue un 11% inferior con BLF a 1 año (de 35% menos a 88% más)	No se observaron diferencias significativas
Trombosis del estent											CRÍTICA
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado ³	⊕⊕⊕O MODERADA	0/110 (0%)	0/103 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observaron diferencias significativas
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
3 ECAs 542 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante ²	No detectado ³	⊕⊕OO BAJA	2/313 (0,64%)	2/299 (0,67%)	OR 0,95 (0,13 a 6,77)	El porcentaje de trombosis se situó entorno al 0% para ambos grupos a 1 año (de 1% menos a 4% más)	No se observaron diferencias significativas
Mortalidad por todas las causas											IMPORTANTE
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado ³	⊕⊕⊕O MODERADA	0/110 (0%)	0/103 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observaron diferencias significativas
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
3 ECAs 542 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante	No detectado ³	⊕⊕OO BAJA	5/313 (1,6%)	11/299 (3,7%)	OR 0,45 (0,16 a 1,26)	El uso de BLF redujo un 2% el porcentaje de muertes a 1 año (de 3% menos a 1% más)	No se observaron diferencias significativas

Tabla 11. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel vs. DES (SLP o SLE) en la reestenosis intraestent (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (% o media±DE)		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	
Nº estudios Nº pacientes	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF de paclitaxel	DES			Conclusión
BLF paclitaxel vs. SLE											
1 ECA 189 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante	No detectado ³	⊕⊕⊕O MODERADA	4/95 (4,2%)	0/94 (0%)	OR 9,30 (0,49 a 175,10)	No aplicable	No se observaron diferencias significativas
Mortalidad por causa cardíaca											CRÍTICA
1 mes											
BLF paclitaxel vs. SLP											
1 ECA 213 pacientes	Sesgo importante ¹	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado ³	⊕⊕⊕O MODERADA	0/110 (0%)	0/103 (0%)	No aplicable	No aplicable	No se observaron diferencias significativas
12 meses											
BLF paclitaxel vs. SLP											
2 ECAs 344 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ⁵	No detectado ³	⊕⊕⊕O MODERADA	1/176 (0,57%)	0/168 (0%)	OR 3,00 (0,12 a 75)	No aplicable	No se observaron diferencias significativas
BLF paclitaxel vs. SLE											
1 ECA 189 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión importante ⁵	No detectado ³	⊕⊕⊕O MODERADA	1/95 (1,1%)	0/94 (0%)	OR 3,00 (0,12 a 74,58)	No aplicable	No se observaron diferencias significativas

¹Existe sesgo de realización (ausencia de cegamiento de participantes y personal) y la aleatorización y asignación no están claras; ²No aplicable; ³Se indica la existencia de financiamiento/agradecimientos a la empresa comercializadora del dispositivo evaluado; ⁴ Aunque el coeficiente I²: 47%, la p del test de heterogeneidad es bajo (0,17); ⁵ El intervalo de confianza es suficientemente amplio para que una estimación del efecto sea compatible con riesgo o con beneficio; I²: 65%, p: 0,06, no se solapan los intervalos de confianza y estimación de efecto varía entre estudios; ; ⁷Al tratarse de una variable compuesta tiene una presentación selectiva de los desenlaces por lo que se ha considerado bajar el nivel de evidencia por riesgo de sesgo; RLD: revascularización de la lesión diana; RVD: revascularización del vaso diana.

Tabla 12. Resumen de la evidencia GRADE: efectividad de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel

Evaluación de la calidad							Resultados clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto	
N.º estudios (n.º pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF paclitaxel Total eventos (media±DE) ¹	Control			
Eventos cardíacos mayores relacionados con paciente											
6 meses											
1 serie 918 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	76/918 (8,51±2,74%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
12 meses											
1 serie 918 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	137/918 (15,70±4,48%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
Eventos cardíacos mayores relacionados con el dispositivo											
6-9 meses											
3 series 1583 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	153/1583 (8,65±3,22%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
12 meses											
1 series 126 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ²	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	21/126 (16,65±4,51%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
Revascularización lesión diana											
6-9 meses											
4 series 2501 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	160/2501 (5,66±2,82%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Importante
12 meses											
2 series 1044 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	80/1044 (7,96±3,92%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Importante
Revascularización vaso diana											
6-9 meses											
3 series 2375 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	167/2375 (6,53±2,50%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Importante
12 meses											
1 serie 918 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	89/918 (10,17±4,23%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Importante

Tabla 12. Resumen de la evidencia GRADE: efectividad de la angioplastia mediante BLF de paclitaxel (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto	
N.º estudios (n.º pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF paclitaxel Total eventos (media±DE) ¹	Control			
Infarto agudo de miocardio											
6-9 meses											
4 series 2501 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	51/2501 (1,84±0,91%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
12 meses											
2 series 1044 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	28/1044 (2,78±1,04%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
Trombosis del estent											
6-9 meses											
4 series 2501 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	7/2501 (0,28±0,19%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
12 meses											
2 series 1044 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	5/1044 (0,45±0,33%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
Mortalidad por todas las causas											
6-8 meses											
3 series 1294 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	32/1294 (2,68±0,91%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Importante
12 meses											
2 series 1044 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ²	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	52/1044 (5,02±1,03%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Importante
Mortalidad cardíaca											
6-9 meses											
4 series 2501 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	35/2501 (1,38±0,89%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica
12 meses											
2 series 1044 pacientes	Riesgo sesgo importante ²	Incoherencia no importante ³	Directo	Imprecisión no importante ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	30/1044 (2,99±1,37%)	No disponible	No estimado ³	No estimado ³	Crítica

¹Media ponderada por el tamaño de muestra±DE²No poseen grupo control; ³No valorado/estimado ya que no se dispone de estimación del efecto por tratarse de series de casos.

4.4 Resultados de la angioplastia con balón liberador de fármaco (BLF) en el tratamiento de lesiones *de novo*

De los estudios recuperados sobre intervenciones en arterias coronarias con lesiones *de novo*, sólo 9 cumplían estrictamente los criterios de selección, siendo 4 ensayos clínicos aleatorizados (46, 47, 50, 61) y 6 series o registros prospectivos (45, 48, 49, 51, 52, 62) los incluidos. No se ha realizado metanálisis de los resultados en las variables analizadas, ya que tanto los escenarios como la población diana y comparadores difieren en los ensayos, lo que desaconseja dicho metanálisis. Esta decisión se discute en el apartado correspondiente. Los datos de las variables analizadas se han agrupado según el tiempo de seguimiento, quedando constituidos 3 períodos, un período de seguimiento de 6 a 9 meses (ya que varios estudios poseen un seguimiento breve, yendo de los 6 los 9 meses), otro período de 12 meses y otro de 24 meses.

En las tablas 13 y 14 se señalan las principales características de los estudios incluidos.

Resultados sobre seguridad

El referente para los datos sobre seguridad de los dispositivos es el resultado vinculado al éxito clínico del procedimiento, que en la mayoría de los estudios se define como la no ocurrencia de eventos clínicos periprocedimiento —período desde el procedimiento hasta el alta hospitalaria— sumada al éxito angiográfico o al éxito técnico del dispositivo. No todos los ensayos y registros recogieron estos datos de la misma forma o realizaron una definición previa. En cuanto al éxito angiográfico, un ensayo clínico y dos estudios observacionales se ajustaban a la definición preestablecida en la revisión (tabla 3). En el ECA de Belkacemi y cols.(50) en pacientes con SCACEST el grupo de intervención presentó un éxito angiográfico del 98% (OR: 0,98 IC95% [0,06-16,11]) y un éxito clínico del procedimiento del 96% (vs 98% OR: 2 IC95% [0,18-22,80]). En las dos series prospectivas (587 dispositivos), la media ponderada de éxito angiográfico fue del 96,57%±4,67 (45, 48) y el éxito clínico del procedimiento en la serie prospectiva de Waksman y cols. (45) fue del 99%.

En la tabla 15 se exponen los resultados de todos los estudios incluidos.

Tabla 13. Características principales de los ECAs que evalúan a eficacia de los BLF en lesiones de novo

Estudio, año, país, autor	PEPCAD IV 2011 <i>Malasia; Tailandia</i> Ali y cols.(46)	DEB-AMI 2012 <i>Países Bajos Italia</i> Belkacemi y cols.(50)	The BELLO 2012 <i>Italia</i> Latib y cols.(47)	BABILON 2014 <i>España</i> López Mínguez y cols.(61)
Escenario intervención	Estenosis coronaria nativa de pacientes diabéticos	Pacientes con Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAcest)	Estenosis coronaria nativa en pequeño vaso (<2,8mm estimación visual)	Estenosis coronaria nativa en lesiones bifurcadas
Diseño Tamaño	ECA bicéntrico simple ciego 84 pacientes (128 esperados)	ECA Bicéntrico simple ciego 3 brazos; 150 pacientes	ECA multicéntrico simple ciego 182 pacientes	ECA multicéntrico simple ciego 108 pacientes (190 estimados)
Intervención Comparador	Intervención: BLF <i>SeQuent® Please</i> + Estent metálico co-cr (<i>Coroflex® Blue</i>) (n=45) Comparador: SLP (Taxus Libertè™) (n=39)	Intervención: BLF DIOR® (2ª Generación) + estent metálico(BMS) (n=50) (<i>Genius Magic</i> estent, Eurocor) Comparador: BMS (n=51) Comparador: SLP (Taxus Libertè) (n=49)	Intervención: tras predilatación con BConv, BLF IN.PACT™ Falcon. Estent metálico de rescate si precisa (n=90 /94 lesiones) Comparador: predilatación con BConv discrecional; SLP (Taxus Libertè™) (n=92 /98 lesiones)	Intervención: tras predilatación con BConv, BLF <i>SeQuent® Please</i> en Rs y Rp de bifurcación con posterior BMS (<i>Coroflex® Blue</i> Co-Cr) en Rp. "Kissing balloon" final discrecional (n=52) Comparador: tras predilatación con BConv RS y RP, SLE (<i>Xience V®</i>) en Rp. "Kissing balloon" final discrecional (n=56)
Población FRCV Cardiopatía	%M: 68,9%BLF; 84,6% SLP Edad: 62,9±8,1 BLF; 58,4±9,8 SLP (p: 0,03) Diabetes: 100% Antidiabéticos (oral 91,1% - insulina 8,9%) BLF; antidiabéticos (oral 79,5 – insulina 20,5%) SLP HTA: 93,3% BLF; 74,4% SLP (p:0,03) Hiperlipidemias: 82,2% BLF; 66,7% SLP Angina inestable: 17,8% BLF; 5,1% SLP (no significativo)	%M: 82,4% BLF; 82% BMS; 83,7% SLP Edad: 59,9±10,9 BLF; 59,7±9,9 BMS; 55,9±9,7 SLP Diabetes: 11,8% BLF; 6% BMS; 4,1% SLP IAM previo: 0 BLF; 2% BMS; 4,1% SLP Intervención coronaria previa (ACTP 2%; CABG 0 BLF; ICP 2%; CABG 0 BMS; ACTP 4,1%; CABG 0 SLP HTA: 35,3% BLF; 34% BMS; 30,6% SLP Hiperlipidemias: 21,6% BLF; 26% BMS; 32,7% SLP SCAcest: 100%	%M: 80% BLF, 77,2% SLP Edad: 64,8±8,5 BLF; 66,4±9 SLP Diabetes: 43%, de ellos insulina 17,8% BLF; 38% SLP IAM previo: 51% BLF; 35,9% SLP ACTP previa: 57,8% BLF; 42% SLP CABG previo: 10% BLF; 13% SLP HTA: 80% BLF; 81% SLP Hiperlipidemias: 78,9% BLF; 79,3% SLP Angina inestable: 24% BLF; 21,7% SLP El tamaño de vaso diana en grupo balón fue inferior al grupo estent (2,1±0,2 vs. 2,2±0,2 mm; p: 0,004)	%M: 63,5%BLF; 66%SLE Edad: 63,9±11 BLF; 65,6±11 SLE Diabetes: 26,9% BLF; 35,7% SLE IAM previo: 28,8%BLF; 21,4% SLE ACTP previa: 23,1% BLF; 12,5% SLE HTA: 61,5% BLF; 62,5% SLE Hiperlipidemias: 69,2% BLF; 58,9% SLE SCAcest: 44,2% BLF; 42,9% SLE
Seguimiento Resultado primario (RP)	Angiográficas: 9 meses Clínicas: 9 meses (12, 36 meses en protocolo) RP: LLL ^a a 9 meses QCA	Angiográficas: 6 meses Clínicas: 6 meses RP: LLL ^b a 6 meses QCA	Angiográficas: 6 meses Clínicas: 1 y 6 meses RP: LLL ^b a 6 meses QCA	Angiográficas: 9 meses Clínicas: 24 meses (36 meses en protocolo) RP: LLL ^a a 9 meses QCA

^a Pérdida luminal tardía segmento; ^b pérdida luminal tardía lesión diana;; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; BLF: balón liberador de fármaco; BMS: estent metálico; SLP: estent liberador de paclitaxel; SLE: estent liberador de everolimus; Rp: rama principal; Rs: rama secundaria; BConv: Balón convencional; QCA: angiografía coronaria cuantitativa; RP: resultado primario.

Tabla 14. Características principales de los estudios observacionales que evalúan a efectividad de los BLF en lesiones de novo

Estudio, año, país, autor	Registro estrategia BLF solo en pequeño vaso "de novo" 2014 Asia y Europa Zeymer y cols.(48)	Valentines II 2013 Europa, Asia, USA Waksman y cols.(45)	PEPCAD I 2010 Alemania Unverdorben y cols. (49)	PAPPA 2014 (realizado entre 2010 y 2011) Holanda Vos y cols.(62)	International real-world DELUX registry 2013 Alemania, Hungría, Letonia, Francia, Israel, Países Bajos Toelg y cols.(51)	SeQuent® Please World Wide Registry 2012 Alemania, Pakistán, Francia, Sudáfrica Wöhrle y cols.(52)
Escenario intervención	Lesiones de novo en pequeño vaso (2-2,75 mm)	Lesiones de novo	Lesiones de novo en pequeño vaso (2,25-2,8 mm)	Pacientes con SCACEST	Lesiones de novo Reestenosis intraestent ^a	Lesiones de novo Reestenosis intraestent ^a
Diseño Tamaño	Registro prospectivo multicéntrico 479 pacientes	Registro prospectivo multicéntrico 103 pacientes/109 lesiones	Registro prospectivo multicéntrico 118 pacientes	Registro prospectivo 100 pacientes	Registro prospectivo multicéntrico 105 pacientes/ 111 lesiones	Registro prospectivo multicéntrico: 572 pacientes
Intervención Comparador	Intervención: predilatación BConv BLF SeQuent® Please (n=420) BMS de rescate (disección o resultados insatisfactorios) (n=27) Sin comparador	Intervención: BLF DIOR® (2ª generación) (n=96 lesiones) BMS de rescate (disección o resultados insatisfactorios) (n=13 lesiones) Sin comparador	Intervención: BLF SeQuent® Please (n=82) BMS de rescate (disección o resultados insatisfactorios) (n=32) Sin comparador	Intervención: BLF Pantera Lux (n=59) BMS de rescate (disección tipo C-F; estenosis residual>50%) (n=41) Sin comparador	Intervención: BLF Pantera Lux (n=86 lesiones) BMS o DES de rescate (disección o retroceso elástico) (n=25 lesiones) Sin comparador	Intervención: BLF SeQuent® Please (n=390) BMS de rescate (disección o resultados insatisfactorios) (n=101) Sin comparador
Población FRCV Cardiopatía	%M: 72% total; BLF: 71,9% BLF; 81% +BMS Edad: 66±10,9 Total; 66±10,9 BLF; 63,7±11 +BMS Diabetes: 36,7% Total; 37% BLF; 29,6% +BMS ICP previa: 53% Total; 53,6% BLF; 48% +BMS CABG previa: 9,8% Total; 9,8% BLF; 11% +BMS HTA: 80% Total; 81% BLF; 66,7% +BMS Hipertlipidemia: 68,9% Total; 69,5% BLF; 59% +BMS Insuficiencia renal: 9,8% Total; 9,8% BLF; 9,8% +BMS Fibrilación auricular: 9% Total; 9,3% BLF; 7% +BMS SCA global: 23% Total; 22,6% BLF; 37% +BMS SCACEST: 9% Total; 8% BLF; 22,2%+BMS (p 0,015) SCASEST: 14% Total; 14% BLF; 14,8% +BMS	%M: 79,6% Edad: 62,6±10,2 Diabetes: 28,2% (de los que 7,8% DMID) IAM previo: 27,2% CABG previa: 6,8% HTA: 83,5% Hipertlipidemias: 59,2% Insuficiencia renal: 1% Patología vascular periférica: 7,8% Angina estable: 41,7% Angina inestable: 38,8% Test funcional+: 19,4%	%M: 72% Edad: 68,1±7,9 Diabetes: 33,1% (de los que 10,2% DMID) HTA: 87,3% Hipertlipidemias: 80,5% Cardiopatía: 1 vaso: 38,1% 2 vasos: 38,1% 3 vasos: 23,7%	%M: 74% Edad: 60±12 Diabetes: 11% IAM previo: 6% ACTP previa: 2% CABG: 0 HTA: 29% Hipertlipidemias: 10% Angina previa: 26% SCACEST: 100%	%M: 70,5% Edad: 64,5±11,9 Diabetes: 36,2% IAM previo: 32,4% HTA: 77,1% Hipertlipidemias: 66,7% Insuficiencia renal: 5,7% Insuficiencia cardíaca: 21% Angina estable: 52,4% Angina inestable: 29,5% Isquemia silente: 17,1%	%M: 76,4% BLF; 80,2% +BMS Edad: NR Diabetes: 34,6% BLF; 30,7% +BMS HTA: 85,1% BLF; 76,2% BMS Hipertlipidemias: 71,5% BLF; 69,3% +BMS Diálisis: 3,9% BLF; 3% +BMS SCA: 24,4% BLF; 22,8% +BMS
Seguimiento Resultado primario (RP)	Angiográficas: NR Clínicas: 9 meses RP: RLD ^c clínica 9 meses	Angiográficas ^b y Clínicas: media: 227±40 días RP: Tasa de MACE	Angiográficas: 6 meses Clínicas: 9 meses RP: LLL ^d a 6 meses QCA	Angiográficas: NR Clínicas: 12 meses RP: Tasa de MACE	Angiográficas: NR Clínicas: 6 y 12 meses RP: Tasa de MACE 6 meses	Angiográficas: NR Clínicas: 9,4±2,3 meses RP: RLD ^c clínica

^a datos en tablas de reestenosis; ^b n=35; ^c Revascularización de la lesión diana dirigida por síntomas; ^d pérdida luminal tardía segmento; BLF: balón liberador de fármaco; BMS: estent metálico desnudo; BConv: balón convencional; NR: variable no recogida; QCA: angiografía coronaria cuantitativa; DMID: diabetes mellitus insulín dependiente; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación ST; %M: porcentaje sexo masculino; RP: resultado primario.

Resultados sobre eficacia/ efectividad

En este apartado se recogen las principales variables relacionadas con la eficacia/efectividad del balón liberador de fármaco en lesiones *de novo* de arterias coronarias que se presentan en los estudios. Las variables angiográficas, pérdida luminal tardía y tasa de revascularización de la lesión diana fueron consideradas importantes, siendo de importancia crítica el infarto de miocardio, la trombosis del estent/balón y la mortalidad, todas ellas clínicas.

En la tabla 16 se exponen los resultados en los ensayos y series de casos localizados y la valoración de la calidad de la evidencia y la síntesis de los resultados (GRADE profile) se resume en la tabla 17.

Variables angiográficas

- Pérdida luminal tardía de la lesión diana

En el estudio PEPCAD IV (46), 84 pacientes diabéticos fueron aleatorizados bien a una intervención con BLF (*SeQuent® Please*), seguido de estent metálico (*Coroflex® Blue*), o bien al grupo comparador en el que se utiliza un estent recubierto de paclitaxel (*Taxus Liberté™*). La pérdida luminal tardía, evaluada en 75 pacientes a los 6 meses fue 0,02 mm menor en el grupo de balón liberador de fármaco que en el de intervención (diferencia de medias (DM): -0,02 IC95% [-0,31-0,27]). En diferente escenario – lesiones de pequeño vaso-, el estudio de Latib y cols. (BELLO-2012) (47) aleatoriza 182 pacientes a intervención con balón solo (IN.PACT™ Falcon) o a grupo control con estent recubierto de paclitaxel (*Taxus Liberté™*). Se precisó rescate con estent metálico en el 20,2% de los pacientes del grupo balón y los datos no se ofrecieron por separado. La pérdida luminal tardía, evaluada en 165 pacientes a los 6 meses, fue menor en el grupo del BLF frente a estent de paclitaxel (DM: -0,21 IC95% [-0,34;-0,08]) (p<0,001).

Cambiando de nuevo de escenario, en el estudio de López Mínguez y cols. (BABILON-2014) (61) se estudió el comportamiento del balón en bifurcaciones, aleatorizando 108 pacientes a un grupo intervención en el que se utilizaba el BLF (*SeQuent® Please*) en rama secundaria y principal, seguido de estent metálico (*Coroflex® Blue*) en esta última. El grupo control fue un estent liberador de Everolimus (*Xience V®*) en rama principal, previa dilatación con balón convencional de ramas secundaria y principal. La pérdida luminal tardía, evaluada en 86 pacientes a los 9 meses fue mayor en el grupo de intervención (DM: 0,15 límite superior de IC95% de 1 cola: 0,27 mm) (p=0,001).

Tabla 15. Resultados de seguridad periprocedimiento del BLF en lesiones de novo

Estudio	Éxito dispositivo/ procedimiento	Infarto de miocardio	Nueva PCI	Mortalidad	Trombosis	Otros
Estudios cuyas definiciones se ajustan a la preestablecida en la revisión ¹						
DEB-AMI Belkacemi y cols. (50)	Angiográfico: BLF+BMS: 98% (BMS: 98%, SLP: 98%) Procedimiento: BLF+BMS: 96% (BMS: 96%, SLP: 98%)	BLF+BMS: 2% (BMS: 0) (SLP: 0)	BLF+BMS: 2% (BMS: 0) (SLP: 0)	BLF+BMS: 0 (BMS: 1,9%) (SLP: 0)	BLF+BMS: 2% (BMS: 1,9%) (SLP: 0)	--
REGISTRO DE NOVO PEQUEÑO VASO Leymer y cols. (48)	Angiográfico: TOTAL: 99% BLF: 98,9% BLF+BMS rescate: 100% (debido a disección 57,6% o estenosis de lesión no diana 41,2%) Procedimiento: --	--	--	--	--	Hemorragia local: 2,5% Cerebral: 0 Visceral: 0
VALENTINES II Waksman y cols. (45)	Angiográfico: 87,2% Procedimiento: 99% (Fallo por disección/estenosis residual 0,9%)	1%	1%	0	1% (cierre agudo)	Estancia hospitalaria: 3,8±3,5 días
PEPCAD IV Ali y cols. (46)	--	--	--	--	--	--
BELLO Latib y cols. (47)	Éxito técnico ² : BLF: 97,9% (SLP: 96,9%) Procedimiento: --	BLF 1,1% (SLP 3,3%)	BLF 0 (SLP 0)	BLF 0 (SLP 0)	--	--

Tabla 15. Resultados de seguridad periprocedimiento del BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Éxito dispositivo/ procedimiento	Infarto de miocardio	Nueva PCI	Mortalidad	Trombosis	Otros
Estudios cuyas definiciones se ajustan a la preestablecida en la revisión ¹						
BABILON López Mínguez y cols. (61)	--	BLF 0 (SLE 5,3%)	BLF 0 (SLE 1,8%)	BLF 0 (SLE 0)	BLF 0 (SLE 1,8%)	--
PEPCAD Unverdorben y cols. (49)	<i>Sin definiciones</i> Dato presentado: 4/118 (3,4%) pacientes no pudieron recibir el dispositivo	0,84%	0,84%	0	0,84% (paciente con BMS de rescate)	La trombosis ocurrió en paciente con geographic miss en procedimiento.
DELUX Toelg y cols. (51)	Éxito técnico ³ : 97,4% Procedimiento: --	--	--	0,9% (Muerte súbita)	0,9% (clasificada como probable)	--
PAPPA Vos y cols. (62)	Éxito técnico ⁴ BLF 92% Global: 99% (tras estent de rescate al 41% de pacientes) Procedimiento: --	0	1% (en BLF sin rescate)	0	1% (en BLF sin rescate)	
SEQUENT PLEASE Wöhrle y cols. (52)	Éxito técnico ⁵ : BLF 96,9% BLF+BMS rescate: 97,1% <i>Disección BLF 3,4%</i> <i>Disección BLF+BMS: 24,8%</i> Procedimiento:--	--	--	--	--	--

¹ TIMI ≥ 3, estenosis residual < 30%; ² Capacidad del dispositivo para ser liberado, inflado y retirado de la lesión diana; ³ Posicionamiento con éxito y estenosis residual < 50% ⁴ TIMI ≥ 2; -- Dato no recogido; ⁵ No definido; BMS: estent metálico; SLP: estent liberador de paclitaxel; SLE: estent liberador de everolimus; BLF: balón liberador de fármaco.

Tabla 16. Resultados de eficacia/efectividad del BLF en lesiones *de novo*

ENSAYOS	RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS				RESULTADOS CLÍNICOS			
Estudio (Ref.)	Pérdida luminal tardía (mm) (media±DS)	Reestenosis binaria n (%) en estent/balón	Revascularización de la lesión diana (TLR) n (%)	Revascularización del vaso diana (TVR) n (%)	IAM n (%)	Trombosis estent n (%)	Mortalidad n (%)	MACE n (%)
PEPCAD IV diabéticos Ali y cols. (46)	6 meses BLF: 0,51±0,61 SLP: 0,53±0,67 p NS	6 meses BLF: 5 (12,8) SLP: 4 (11,1) p NS	9 meses BLF: 3 (8,9) SLP: 4 (10,3) p NS	--	9 meses BLF: 1 (2,2) SLP: 1 (2,6) p NS	9 meses BLF: 0 ^a SLP: 1 (2,6) p NS	9 meses No cardíaca BLF: 1 (2,2) SLP: 0 Cardíaca BLF: 2 (4,4) SLP: 0 p NS	9 meses BLF: 6 (13,3) SLP: 6 (15,4) Con M global: BLF: 7 (15,6) SLP: 6 (15,4) p NS
The BELLO Pequeño vaso Latib y cols. (47)	6 meses BLF: 0,08±0,38 SLP: 0,29±0,44 (p<0,001)	6 meses BLF: 8 (10) SLP: 10 (12,4) p NS	6 meses BLF: 4 (4,4) SLP: 7 (7,6) p NS	6 meses BLF: 7 (7,8) SLP: 10 (10,9) p NS	6 meses BLF: 1 (1,1) SLP: 5 (5,5) p NS	6 meses BLF: 0 SLP: 0 p NA	6 meses BLF: 1 (1,1) SLP: 1 (1,1)	6 meses BLF: 9 (10) SLP: 15 (16,3) p NS
BABILON Bifurcaciones López Mínguez y cols. (61)	9 meses Rama principal BLF+BMS: 0,35±0,46 SLE: 0,27±0,47 Rama secundaria BLF+BMS: -0,04±0,76 SLE: -0,03±0,51 p NS	24 meses Global BLF+BMS: 9 (17,3) SLE: 3 (5,4) (p 0,048) Rama principal BLF+BMS: 7 (13,5) SLE: 1 (1,8) (p 0,027) Rama secundaria BLF+BMS: 3 (5,8) SLE: 2 (3,6) p NS	24 meses BLF+BMS: 8 (15,4) SLE: 2 (3,6) (p 0,045)	24 meses BLF: 9 (17,3) SLE: 2 (3,6) p NS	24 meses BLF+BMS: 2 (3,8) SLE: 2 (3,6)	24 meses BLF+BMS: 1 (1,9) SLE: 1 (1,8)	24 meses BLF+BMS: 0 SLE: 0	24 meses BLF: 9 (17,3) SLE: 4 (7,1) p NS
DEB-AMI SCACEST Belkacemi y cols. (50)	6 meses BLF+BMS: 0,64±0,56 BMS: 0,74±0,57 SLP: 0,21±0,32 (p<0,01)	6 meses BLF+BMS: 12 (28,6) BMS: 10 (23,8) SLP: 2 (4,7) (p 0,01)	6 meses BLF+BMS: 10 (20) BMS: 9 (17,6) p NS SLP: 1 (2) (p no presentada)	6 meses BLF+BMS: 11 (22) BMS: 10 (19,6) p NS SLP: 2 (4) (p no presentada)	6 meses BLF+BMS: 2 (4) BMS: 0 p NS SLP: 0 (p no presentada)	6 meses BLF+BMS: 2 (4) BMS: 0 p NS SLP: 0 (p no presentada)	6 meses Cardíaca BLF+BMS: 0 BMS: 2 (3,9) p NS SLP: 0 (p no presentada)	6 meses BLF+BMS: 12 (23,5) BMS: 10 (20) p NS SLP: 2 (4,1)

Tabla 16. Resultados de eficacia/efectividad del BLF en lesiones *de novo* (continuación)

ENSAYOS	RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS				RESULTADOS CLÍNICOS			
Estudio (Ref.)	Pérdida luminal tardía (mm) (media±DS)	Reestenosis binaria n (%) en estent/ balón	Revascularización de la lesión diana (TLR) n (%)	Revascularización del vaso diana (TVR) n (%)	IAM n (%)	Trombosis estent n (%)	Mortalidad n (%)	MACE n (%)
SERIES								
Pequeño vaso Zeymer y cols. (48)	--	--	9 meses BLF: 13 (3,6) BLF+BMS rescate ^b : 1 (4)	--	9 meses BLF: 7 (1,9) BLF+BMS rescate: 0	9 meses BLF ^c : 0 BLF+BMS rescate: 0	9 meses Cardíaca o desconocida BLF: 0 BLF+BMS rescate: 0	9 meses BLF: 17 (4,7) BLF+BMS rescate: 1 (4)
Valentines II Waksman ^d y cols. (45)	7,5 meses ^e 0,38±0,39	7,5 meses ^e 5 (14,3)	7,5 meses 3 (2,9)	7,5 meses 7 (6,8)	7,5 meses 1 (1)	7,5 meses 0	7,5 meses No Cardíaca : 1 (1) Cardíaca: 0	7,5 meses 9 (8,7)
PEPCAD I Unverdorben ^{f,g} y cols. (49)	6 meses BLF: 0,18±0,38 BLF+BMS rescate: 0,73±0,74 (p<0,0001)	6 meses BLF: 4 (5,5) BLF+BMS rescate: 12 (41,3) (p<0,0001)	12 meses BLF: 4 (4,9) BLF+BMS rescate: 9 (28,1) (p<0,0001)	--	12 meses BLF: 1 (1,3) BLF+BMS rescate: 1 (3,1)	12 meses BLF: 0 BLF+BMS rescate: 2 (6,3)	12 meses BLF: 0 BLF+BMS rescate: 0	12 meses BLF: 5 (6,1) BLF+BMS rescate: 12 (37,5) (p<0,0001)
DELUX Registry Toelg ^{h,i} y cols. (51)	--	--	12 meses ^j 3 (3,1)	12 meses 3 (3)	12 meses 2 (2,1)	12 meses 0	12 meses Cardíaca: 2 (2,1) Global: 5 (5,2)	12 meses 9 (9,4)

Tabla 16. Resultados de eficacia/efectividad del BLF en lesiones *de novo* (continuación)

ENSAYOS	RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS				RESULTADOS CLÍNICOS			
Estudio (Ref.)	Pérdida luminal tardía (mm) (media±DS)	Reestenosis binaria n (%) en estent/ balón	Revascularización de la lesión diana (TLR) n (%)	Revascularización del vaso diana (TVR) n (%)	IAM n (%)	Trombosis estent n (%)	Mortalidad n (%)	MACE n (%)
PAPPA SCACEST Vos y cols. ^k (62)	--	--	12 meses 3 (3)	--	12 meses 0	12 meses ^l 1 (1)	12 meses Cardíaca: BLF: 2 (2) BLF+EM rescate: 0	12 meses 5 (5)
WWR SQP Wöhrle ^{h,m} y cols. (52)	--	--	9 meses BLF: 4 (1) BLF+BMS rescate: 2 (2,4)	9 meses BLF: 4 (1) BLF+BMS rescate: 4 (3,6)	9 meses BLF: 3 (0,7) BLF+BMS rescate: 0	--	9 meses Cardíaca BLF: 4 (1) BLF+BMS rescate: 1 (1,2)	9 meses BLF: 10 (2,6) BLF+BMS rescate: 2 (2,4)

^aEl porcentaje de estenosis post ICP-cierre agudo-fue superior en el grupo de balón (p: 0,0002); ^bDe 384 pacientes que completaron seguimiento 25 habían precisado BMS de rescate; ^cEn resultados sobre vaso diana la ocurrencia de trombosis fue estadísticamente significativa (0,3% BLF y 4% BLF con EM p: 0,012); ^dSin análisis diferenciado entre balón y grupo con necesidad de rescate con BMS (11% de los pacientes); ^eSeguimiento angiográfico en 35 pacientes de 103; ^fRescate con BMS en 32 pacientes (27%); ^gResultados por intención de tratar: pérdida luminal tardía 0,32±0,56, reestenosis binaria 18 (17,1%), revascularización lesión diana 14 (11,9%), IAM 2 (1,7%), sin mortalidad; ^hSerie mixta (pacientes con intervención sobre reestenosis y arterias *de novo*, Toelg 105 pacientes/ 1064 totales y Wöhrle 572 pacientes/ 2095 totales); ⁱSe requirió estent metálico en el 22,5% de los pacientes, no diferenciados los análisis; ^jMenor tasa en el grupo *de novo* (3,1% frente a 14,8% y 6,3% en DES-ISR y BMS-ISR respectivamente, p<0,05); ^kSerie en SCACEST, rescate con BMS en 41% de pacientes; ^lPeriprocedimiento precisando posteriormente una TLR; ^mBMS de rescate en 101 pacientes (de 491 pacientes seguimiento) (20,6%) sin diferencias significativas con balón solo, no reflejados los datos; -- Datos no recogidos; BLF: balón liberador de fármaco; BMS: estent metálico desnudo; SLP: estent liberador de paclitaxel; SLE: estent liberador de everolimus; p NS: sin significación estadística; * los autores mencionan que los resultados son significativamente mejores en el grupo de estent liberador de paclitaxel, pero no presentan el dato numérico de p; NA: no aplicable.

En el estudio de Belkacemi y cols. (DEB-AMI-2012) (50) se aleatorizó a 150 pacientes con SCACEST a tres grupos, el de intervención con BLF (DIOR® 2ª Generación) y estent metálico (*Genius Magic*), y los de comparación, uno tratado con el estent metálico y otro tratado con un estent liberador de paclitaxel (*Taxus Liberté™*). La pérdida luminal tardía, con resultados en 127 pacientes, fue menor en el grupo balón que en el grupo con estent metálico, aunque sin significación estadística (DM: -0,10 IC95% [-0,34-0,14]), pero significativamente mayor ($p<0,01$) que en el grupo de estent recubierto de paclitaxel (DM: 0,43 IC95% [0,21-0,65]) (Tabla 17).

En la serie de pacientes de Waksman y cols. (Valentines II Trial-2013) (45) únicamente se realizó una coronariografía para mediación de variables angiográficas en 35 de los 103 participantes. El balón utilizado fue el DIOR® de 2ª Generación, con estent metálico de rescate en caso de disección o resultados insatisfactorios (11,9%). La pérdida luminal tardía global registrada a los 7 meses y medio fue de $0,38\pm0,39$ mm y no se presentaron datos separados de balón solo vs estent metálico de rescate. La otra serie de las recuperadas que midió variables angiográficas fue la de Unverdorben y cols. (PEPCAD I-2010) (49), en la que se utilizó un balón *SeQuent® Please* en pequeño vaso, con estent metálico de rescate en caso de retroceso elástico o disección (27%). Aunque en esta serie se registró una pérdida luminal tardía global a los 6 meses de $0,32\pm0,65$ mm, los datos de la variable según se precisase o no rescate con estent metálico son muy diferentes ($0,18\pm0,38$ BLF solo vs $0,73\pm0,74$ BLF con estent metálico de rescate, $p<0,0001$) (Tabla 16).

- Reestenosis binaria de la lesión diana

La reestenosis binaria medida a los 6-9 meses se recogió en 3 ECAs (46, 47, 50) y en dos series de casos (45, 49). En los ECAs no hubo diferencias significativas en la reestenosis binaria entre grupos BLF y estent liberador de paclitaxel, salvo en el caso del estudio de Belkacemi y cols. (50). En este estudio, el riesgo de reestenosis binaria de la lesión diana fue mayor en el grupo BLF cuando éste se comparaba con el grupo de estent liberador de paclitaxel (OR: 8,20 [IC95% 1,71-39,39]) ($p=0,009$) para la comparación con estent liberador de paclitaxel. Sin embargo, en la comparación con el grupo que recibió estent metálico el riesgo disminuía, aunque de forma no significativa (OR 1,28 IC95% [0,48- 3.40]). En el estudio de Ali y cols. (46) la tendencia fue desfavorable al grupo balón mientras que ocurría lo contrario en el estudio de Latib y cols. (47) (OR: 1,18 IC95% [0,29-4,77] y OR: 0,79 IC95% [0,29-2,11] respectivamente) ambos sin significación estadística.

En las dos series de casos (140 pacientes), se produjeron 23 eventos de reestenosis binaria, siendo la media ponderada del $16,4\%\pm1,21$ (media

ponderada) (45, 49). En el ECA de López Mínguez realizado en bifurcaciones (61), la reestenosis binaria a los 24 meses se presentó en más ocasiones en el grupo de intervención con BLF que en los pacientes con estent liberador de everolimus (OR: 3,70 IC95% [0,94-14,51]) ($p=0,06$). La diferencia fue significativa de forma global y en la rama principal, sin significación en la rama secundaria (17,3% vs. 5,4% $p=0,048$; 13,5% vs. 1,8 $p=0,027$ y 5,8% vs. 3,6%, respectivamente) (61) (Tabla 16).

Variables clínicas

- Revascularización de la lesión diana

En dos ECAS (46, 47), la revascularización de la lesión diana a los 6-9 meses fue necesaria en menos ocasiones en el grupo BLF que en el grupo de estent recubierto de paclitaxel, aunque de forma no significativa (OR: 0,63 IC95% [0,13-2,98] y OR: 0,56 IC95% [0,16-2] respectivamente). En el estudio de Belkacemi y cols. (50), el riesgo de RLD fue significativamente mayor en el grupo BLF en comparación con el estent recubierto de paclitaxel (OR: 12 IC95% [1,47-97,80]) ($p=0,02$) y también mayor en comparación con el estent metálico, pero de forma no significativa (OR: 1,28 IC95% [0,48-3,40]).

Las 3 series de casos que midieron esta variable a los 6-9 meses (978 pacientes) fueron las de Waksman y cols.(45), Zeymer y cols.(48) (que utilizó el balón *SeQuent® Please* en pequeño vaso, permitiendo el rescate con estent metálico si se producía disección o los resultados eran insatisfactorios (6,1%)) y Wöhrle y cols. (52), cuyo balón fue también un *SeQuent® Please*, con rescate de estent metálico en el caso de retroceso elástico, estenosis residual o disección (20%). La media ponderada de revascularización de las tres series fue del $2,22\% \pm 1,24$.

La revascularización de la lesión diana a los 12 meses fue evaluada en 3 series prospectivas de casos (49, 51, 62), siendo la media ponderada del $6,33\% \pm 4,28$ (318 pacientes). Una de estas series, el registro de Toelg y cols. (51) (DELUX-2013), analizó la intervención con el BLF Pantera Lux —Biotronik— en 918 pacientes con reestenosis intraestent y en 105 pacientes con lesiones *de novo*. En la serie de Vos y cols. (62) (PAPPA-2014), también del BLF Pantera Lux, la población diana fueron pacientes con SCACEST. La variable a los 24 meses se recogió en el ECA de bifurcaciones, donde de una forma significativa fue mayor en el grupo de BLF frente a grupo de estent de everolimus (8% vs 2% $p=0,045$; OR: 4,91 IC95% [0,99-24,31]) (61) (Tabla 17).

- Revascularización del vaso diana

De los 4 ECAs, 3 presentaron datos sobre la revascularización del vaso diana, dos a los 6 meses y uno a los 24. A los 6 meses se encontraron diferencias entre el estudio de Latib y cols. (47) en pequeño vaso y el de Belkacemi y cols. (50) en SCACEST, ya que en el primero la tasa fue menor en el grupo BLF, aunque sin significación, (OR: 0,69 IC95% [0,25-1,90]) mientras que en el segundo fue significativamente superior en el grupo BLF frente al estent liberador de paclitaxel (OR: 6,63 IC95% [1,39-31,71] ($p=0.02$). A los 24 meses, el ECA realizado en bifurcaciones también mostró un peor resultado del grupo BLF frente al estent recubierto de everolimus (OR: 5,65 [1,16-27,54] ($p=0,03$) (61).

Tres estudios observacionales recogieron esta variable, dos a los 6-9 meses y uno a los 24. A los 6-9 meses, la media estimada de revascularización del vaso diana fue del $2,52\% \pm 1,95$ (594 pacientes) (45, 52), mientras que en el estudio a 12 meses fue del 3% (51).

- Infarto agudo de miocardio

Con definiciones dispares en los protocolos de estudios, existen datos de la variable IAM a los 6-9 meses (3 ECAs y 3 series de casos), 12 meses (3 series de casos) y 24 meses (1 ECA). A los 6-9 meses, en el ECA en población diabética (46) ocurrió un infarto en el grupo de BLF (45 pacientes) y otro en el grupo de estent recubierto (39 pacientes), siendo el primero en vaso distinto al diana (OR: 0,86 IC95% [0,05-14,28]). En el ECA de pequeño vaso (47) ocurrieron menos infartos en el grupo de intervención aunque sin significación estadística (1,1% vs. 5,5%) (OR: 0,20 IC95% [0,02-1,71]) y en el estudio de pacientes con SCACEST (50) ocurrieron 2 infartos en el grupo BLF+BMS, sin diferencias significativas con los otros 2 grupos (OR: 5,10 IC95% [0,24-109,06] vs. SLP y OR: 5,31 [0,25-113,41] vs. BMS).

Respecto a las 3 series de casos (978 pacientes), la media ponderada fue de 1,16 infartos ($1,16\% \pm 0,51$) (45, 48, 52).

A los 12 meses, la media ponderada en las 3 series de casos (318 pacientes) fue de $1,29\% \pm 0,89$ infartos (49, 51, 62). Por último, a los 24 meses en el ECA de bifurcaciones acontecieron 2 infartos en el grupo de BLF (52 pacientes) y otros 2 en el grupo de estent liberador de everolimus (56 pacientes) (OR: 1,08 IC95% [0,15-7,96]) (61) (Tabla 17).

- Trombosis del estent o de la lesión diana

A los 6-9 meses fue evaluada por 3 ECAs y 2 series de casos. En el ECA realizado en pacientes con lesiones coronarias de pequeño vaso no existieron episodios de trombosis ni en grupo BLF ni en grupo control (47). En el ECA de pacientes diabéticos no se produjo ningún episodio de trombosis en el grupo de BLF con estent metálico (45 pacientes), mientras que en el grupo de estent recubierto de paclitaxel (39 pacientes) ocurrió 1 episodio (OR: 0,28 IC95% [0,01-7,12]) (46). En el estudio de SCACEST ocurrieron 2 episodios de trombosis del estent en el grupo BLF+BMS y ninguno en los dos grupos control (OR: 5,10 IC95% [0,24-109,06] vs. SLP y OR: 5,31 [0,25-113,41] vs. BMS) (50). La trombosis del estent en las dos series (487 pacientes) ocurrió en 3 ocasiones (media ponderada: 0,63%±0,32) (45, 48).

A los 12 meses la trombosis del estent se valoró en 3 series de casos (318 pacientes) contabilizándose 3 casos (1,26%±0,34) (49, 51, 62).

A los 24 meses de seguimiento, el ECA en pacientes con bifurcaciones contabilizó una trombosis en el grupo BLF y otra en grupo estent recubierto de everolimus (OR: 1,08 IC95% [0,07-17,70]), en la rama principal de la bifurcación (61) (Tabla 17).

- Tasa de mortalidad: por todas las causas y por causa cardíaca

La mortalidad cardíaca a los 6-9 meses se registró en 3 ECAs y 3 series de casos. En el ECA en población diabética (46) la mortalidad global fue del 6%, todos los eventos en grupo intervención (OR: 6,51 IC95% [0,33-129,98] (p=0,22). En cuanto a la mortalidad cardíaca, en el grupo BLF fue del 4.4% no produciéndose muertes en el grupo de estent recubierto de paclitaxel (OR: 4,54 IC95% [0,21-97,49]) (p=0,33). El ECA de pequeño vaso (47) (182 pacientes) registró una tasa del 1.1% tanto para el grupo BLF como para el grupo de estent recubierto de paclitaxel (OR: 1,02 IC95% [0,06-16,6]). En el estudio de SCACEST no se produjeron muertes de origen cardíaco ni en el grupo BLF+BMS ni en el grupo de estent liberador de paclitaxel, siendo las dos muertes registradas en el grupo de BMS (OR: 0,20 IC95% [0,01-4,19]) (50). El ECA realizado en bifurcaciones no registró ninguna muerte a los 24 meses (61).

En las 3 series de casos (978 pacientes) la media ponderada de mortalidad cardíaca fue del 0,51%±0,50 (45, 48, 52). La mortalidad no cardíaca a 6-9 meses se presentó sólo en uno de los registros, siendo del 1% (1 paciente) (45).

A los 12 meses, la única serie en que se recogió la mortalidad global, ésta fue del 5,2% (vs. cardíaca 2,1%) (51). La tasa de mortalidad cardíaca se reflejó en tres series de casos (318 pacientes), siendo la media ponderada del $1,29\% \pm 0,99$ (49, 51, 62) (Tablas 16 y 17).

- Eventos adversos cardíacos mayores (MACE)

La definición de MACE utilizada en los estudios incluidos difirió en distinto grado en todos ellos. Las principales diferencias se dieron en el tiempo de seguimiento, la elección de las variables de revascularización (lesión o vaso), muerte (global o cardíaca) y la inclusión o no de la trombosis del estent como un elemento más de la composición jerárquica de la variable MACE.

Sólo dos de los ECAs fueron similares, al utilizar como definición el conjunto de tasa de revascularización de la lesión diana, IAM y muerte - aunque ésta última no se especificó si era cardíaca o global en el de Latib y cols. (47, 50). El único ECA en el que los datos de la tasa de MACE se corresponden efectivamente con la suma de los datos de las variables que componen dicha tasa es el de Ali y cols. (46), que recoge dos conjuntos MACE a 9 meses (uno que incluye la mortalidad global, y otro sólo la cardíaca) sin diferencias significativas entre grupo BLF y grupo estent.

En el caso de los estudios observacionales, los estudios de Zeymer y cols. (48), Wöhrle y cols. (52) y Vos y cols. (62) utilizaron la misma definición de MACE (tasa de revascularización de la lesión diana, IAM y muerte cardíaca- aunque en los estudios de Vos y cols. (62) y Zeymer y cols. (48) se añadió a la definición de muerte cardíaca la de origen desconocido-). En las 2 series cuyos datos coinciden con los presentados por separado (45, 49), se añade al MACE la trombosis del estent, siendo la tasa del 8,7% en el primer estudio y del 6,1% en el segundo (BLF solo, combinado con estent metálico sube al 28,1%, $p=0,0005$). En el registro PAPPa, la tasa de MACE también se correspondió con los datos desagregados, siendo del 5%, aunque no analizaron las diferencias entre BLF sólo y con rescate de estent metálico (62) (Tabla 16).

- Tasa de uso de doble antiagregación plaquetaria

Sólo un estudio recogió esta variable, y fue el de Zeymer y cols. que objetivaron que la mayoría de los pacientes con BLF sólo seguían un régimen de 4 semanas de AAS y clopidogrel (63,1%) frente al 74% en los pacientes que requirieron rescate con estent metálico ($p<0,001$). Éstos últimos precisaron de doble antiagregación entre 6 y 12 meses (51,9%) y un 29,6% la completaría 12 meses. En pacientes con BLF sólo, los porcentajes a 6 y 12 meses fueron del 12,9% y 14,8% respectivamente, sin diferencias significativas (48) (Tabla 16).

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (%) o media ±DE		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
Nº estudios (Nº pacientes)	Limitaciones de los estudios	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF	Estent liberador de fármaco*			
Éxito angiográfico del dispositivo											IMPORTANTE
1 ECA ¹ (99 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	49/50 (98%)	48/49 (98%) SLP	OR 0,98 (0,06 a 16,11)	El éxito angiográfico fue similar en los dos grupos (de un 24% menos a un 2% más en BLF)	No se observaron diferencias significativas
2 Series (587 dispositivos)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	534/587 (96,6±4,7%)	-	-	-	SP
Éxito del procedimiento clínico											CRITICA
1 ECA ¹ (99 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	48/50 (96%)	48/49 (98%) SLP	OR 2,00 (0,18 a 22,80)	El BLF obtuvo un 1% más de éxito clínico. (de un 8% menos a 2% más)	No se observaron diferencias significativas
1 Serie (103 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	102/103 (99%)	-	-	-	SP
Pérdida luminal tardía a los 6-9 meses; medida con Angiografía coronaria cuantitativa; mejor indicada con valores bajos											IMPORTANTE
1 ECA ⁴ (163 pacientes) Pequeño vaso	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0,08±0,38 mm	0,29±0,44 mm SLP	No aplicable	El uso del BLF supone una reducción media de 0,21mm en la pérdida luminal tardía (de 0,34 menos a 0,08 mm más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ⁵ (75 pacientes) Diabetes	Sesgo Importante ⁶	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ⁷	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	0,51±0,61 mm	0,53±0,67 mm SLP	No aplicable	El uso del BLF supone una reducción media de 0,02 mm en la pérdida luminal tardía (de 0,31 menos a 0,27 mm más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ⁸ (86 pacientes) Bifurcaciones	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0,31±0,48 mm	0,16±0,38 mm SLE	No aplicable	El uso del BLF supone un aumento medio de 0,15 mm en la pérdida luminal tardía (de 0,03 menos a 0,33 mm más)	No se observaron diferencias significativas

Tabla 17. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia/efectividad de la ACP mediante BLF en el tratamiento lesiones coronarias de novo (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (%) o media ±DE		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	
Nº estudios (Nº pacientes)	Limitaciones de los estudios	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF	Estent liberador de fármaco*			Conclusión
1 ECA ¹ (85 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0,64±0,56 mm	0,21±0,32mm SLP	No aplicable	El BLF supone un aumento medio de 0,43 mm en la pérdida luminal tardía (de 0,21 más a 0,65 mm más) p: 0,0001	El BLF produce mayor pérdida luminal tardía frente a SLP a los 6-9 meses
2 Series (140 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	0,18±0,38 a 0,38±0,39mm	-	No aplicable	-	SP
Reestenosis binaria a los 6-9 meses; medida con Angiografía coronaria cuantitativa											CRÍTICA
1 ECA ⁴ (163 pacientes) Pequeño vaso	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	8/81 (9,9%)	10/82 (12,2%) SLP	OR 0,79 (0,29 a 2,11)	El BLF presentó un 2% menos de RB (de un 8% menos a un 10% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ⁵ (75 pacientes) Diabéticos	Sesgo Importante ⁶	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	5/39 (12,8%)	4/36 (11,1%) SLP	OR 1,18 (0,29 a 4,77)	El BLF presentó un 2% más de reestenosis (de un 8% menos a un 26% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ¹ (85 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	12/42 (28,6%)	2/43 (4,7%) SLP	OR 8,20 (1,71 a 39,39) p: 0.009	El BLF presentó un 24% más de reestenosis (de un 3% más a un 61% más)	El BLF aumenta el riesgo de sufrir reestenosis binaria frente a SLP a los 6-9 meses
2 Series (140 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	23/140 (16,4%±1,2)	-	-	-	SP
Reestenosis binaria a los 24 meses											CRÍTICA
1 ECA ⁸ (86 pacientes) Bifurcaciones	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	9/43 (20,9%)	3/43 (7%) SLE	OR 3,70 (0,94 a 14,51) p: 0.06	El BLF presentó un 15% más de reestenosis (de 0 a un 45% más)	No se observaron diferencias significativas

Tabla 17. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia/efectividad de la ACP mediante BLF en el tratamiento lesiones coronarias *de novo* (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (%) o media ±DE		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
Nº estudios (Nº pacientes)	Limitaciones de los estudios	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF	Estent liberador de fármaco*			
Eventos adversos cardíacos mayores (MACE, mayor adverse cardiac events) asociados al paciente a 12 meses											CRÍTICA
1 Serie (96 pacientes)	Riesgo sesgo importante ^{3,9}	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	9/96 (9,4%)	-	-	-	SP
Eventos adversos cardíacos mayores (MACE, mayor adverse cardiac events) asociados al dispositivo 9 meses											CRITICA
1 Serie (491 pacientes)	Riesgo sesgo importante ^{3,9}	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	14/491 (2,9%)	-	-	-	SP
Eventos adversos cardíacos mayores (MACE, mayor adverse cardiac events) asociados al dispositivo 12 meses											CRÍTICA
1 Serie (100 pacientes)	Riesgo sesgo importante ^{3,9}	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	5/100 (5%)	-	-	-	SP
Revascularización de la lesión diana a 6-9 meses											IMPORTANTE
1 ECA ⁴ (182 pacientes) Pequeño vaso	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	4/90 (4,4%)	7/92 (7,6%) SLP	OR 0,56 (0,16 a 2)	Hubo un 3% menos de RLD en BLF (de un 6% menos a un 7% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ⁵ (84 pacientes) Diabéticos	Sesgo Importante ¹⁰⁶	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	3/45 (6,7%)	4/39 (10,3%) SLP	OR 0,63 (0,13 a 2,98)	Hubo un 4% menos de RLD en BLF (de un 9% menos a un 15% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ¹ (99 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante ¹⁰	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	10/50 (20%)	1/49 (2%) SLP	OR 12 (1,47 a 97,80); p: 0,02	Hubo un 18% más de RLD en BLF (de un 1% más a un 65% más)	El BLF tiene mayor riesgo de RLD que el SLP a 6-9 meses
3 Series (978 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	23/978 (2,22%±1,24)	-	-	-	SP
Revascularización de la lesión diana a 12 meses											IMPORTANTE
3 Series (318 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	19/318 (6,33%±4,28)	-	-	-	SP

Tabla 17. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia/efectividad de la ACP mediante BLF en el tratamiento lesiones coronarias *de novo* (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (%) o media ±DE		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	
Nº estudios (Nº pacientes)	Limitaciones de los estudios	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF	Estent liberador de fármaco*			
Revascularización de la lesión diana a 24 meses											IMPORTANTE
1 ECA ⁸ (108 pacientes) Bifurcaciones	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	8/52 (15,4%)	2/56 (3,6%) SLE	OR 4,91 (0,99 a 24,31) p: 0,05	Hubo un 12% más de RLD por 100 en BLF (de 0 a un 44% más)	El BLF tiene mayor riesgo de RLD que el SLE a 24 meses
Revascularización del vaso diana a 6-9 meses											IMPORTANTE
1 ECA ⁴ (182 pacientes) Pequeño vaso	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	7/90 (7,8%)	10/92 (10,9%) SLP	OR 0,69 (0,25 a 1,90)	Hubo un 3% menos de RVD en BLF (de un 8% menos a un 8% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ¹ (99 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	11/50 (22%)	2/49 (4%) SLP	OR 6,63 (1,39 a 31,71) p: 0,02	Hubo un18% más de RVD en BLF (de un 2% más a un 53% más)	El BLF tiene mayor riesgo de RVD que el SLP a 6-9 meses
3 Series (594 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	17/594 (2,52%±1,95)	-	-	-	SP
Revascularización del vaso diana a 12 meses											IMPORTANTE
1 Serie (100 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	3/100 (3%)	-	-	-	SP
Revascularización del vaso diana a 24 meses											IMPORTANTE
1 ECA ⁸ (108 pacientes) Bifurcaciones	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9/52 (17,3%)	2/56 (3,6%) SLE	OR 5,65 (1,16 a 27,54) p: 0,03	Hubo un 14% más de RVD en BLF (de un 1% más a un 47% más)	El BLF tiene mayor riesgo de RVD que el SLE a 24 meses

Tabla 17. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia/efectividad de la ACP mediante BLF en el tratamiento lesiones coronarias *de novo* (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (%) o media ±DE		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	
Nº estudios (Nº pacientes)	Limitaciones de los estudios	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF	Estent liberador de fármaco*			
Infarto agudo de miocardio a 6-9 meses											CRÍTICA
1 ECA ⁴ (182 pacientes) Pequeño vaso	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/90 (1,1%)	5/92 (5,5%) SLP	OR 0,20 (0,02 a 1,71)	Hubo un 4% menos de episodios de IAM en BLF (de un 5% menos a un 4% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ⁵ (84 pacientes) Diabéticos	Sesgo Importante ⁶	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/45 (2,2%)	1/39 (2,6%) SLP	OR (0,86 a 14,28)	Ocurrieron el mismo número de episodios de IAM en ambos grupos (de un 2% menos a un 25% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ¹ (99 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importantes	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	2/50 (4%)	0/49 (0%) SLP	OR 5,10 (0,24 a 109,06)	-	No se observaron diferencias significativas
3 Series (978 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	12/978 (1,16%±0,51)	-	-	-	SP
Infarto agudo de miocardio a 12 meses											CRÍTICA
3 Series (318 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	5/318 (1,29%±0,89)	-	-	-	SP
Infarto agudo de miocardio a 24 meses											CRÍTICA
1 ECA ⁸ (108 pacientes) Bifurcaciones	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	2/52 (3,8%)	2/56 (3,6%) SLE	OR 1,08 (0,15 a 7,96)	Hubo los mismos episodios de IAM en ambos grupos (de un 3% menos a un 19% más)	No se observaron diferencias significativas
Trombosis del estent a 6-9 meses											CRÍTICA
1 ECA ⁴ (182 pacientes) Pequeño vaso	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/90 (0%)	0/92 (0%) SLP	-	-	No se observaron diferencias significativas

Tabla 17. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia/efectividad de la ACP mediante BLF en el tratamiento lesiones coronarias *de novo* (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (%) o media ±DE		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	
Nº estudios (Nº pacientes)	Limitaciones de los estudios	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF	Estent liberador de fármaco*			
1 ECA ⁵ (84 pacientes) Diabéticos	Sesgo Importante ⁶	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	0/45 (0%)	1/39 (2,6%) SLP	OR 0,28 (0,01 a 7,12)	Ocurrieron un 2% menos episodios de TS en BLF(de un 3% menos a un 13% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ¹ (99 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	2/50 (4%)	0/49 (0%) SLP	OR 5,10 (0,24 a 109,06)	-	No se observaron diferencias significativas
2 Series (487 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	3/487 (0,62%)	-	-	-	SP
Trombosis del estent a 12 meses											CRÍTICA
3 Series (318 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	3/318 (1,26%±0,34)	-	-	-	SP
Trombosis del estent a 24 meses											CRÍTICA
1 ECA ⁸ (108 pacientes) Bifurcaciones	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/52 (1,9%)	1/56 (1,8%) SLE	OR 1,08 (0,07 a 17,70)	Ocurrieron los mismos episodios de TS en ambos grupos (de un 2% menos a un 23% más)	No se observaron diferencias significativas
Mortalidad cardiaca a 6-9 meses											CRÍTICA
1 ECA ⁴ (182 pacientes) Pequeño vaso	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	1/90 (1,1%)	1/92 (1,1%) SLP	OR 1,02 (0,06 to 16,6)	Hubo la misma mortalidad cardiaca en los dos grupos(de 1% menos a un 14% más)	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ⁵ (84 pacientes) Diabéticos	Sesgo Importante ⁶	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	2/45 (4,4%)	0/39 (0%) SLP	OR 4,54 (0,21 a 97,49)	-	No se observaron diferencias significativas
1 ECA ¹ (99 pacientes) SCACEST	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/50 (0%)	0/49 (0%) SLP	-	-	No se observaron diferencias significativas
3 Series (978 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	5/978 (0,51%±0,50)	-	-	-	SP

Tabla 17. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia/efectividad de la ACP mediante BLF en el tratamiento lesiones coronarias *de novo* (continuación)

Evaluación de la calidad							Resultados angiográficos/clínicos				Importancia de la variable
							Tasa de eventos (%) o media ±DE		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Conclusión
Nº estudios (Nº pacientes)	Limitaciones de los estudios	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	BLF	Estent liberador de fármaco*			
Mortalidad cardíaca a 12 meses											CRÍTICA
3 Series (318 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	4/318 (1,29%±0,99)	-	-	-	SP
Mortalidad cardíaca a 24 meses											CRÍTICA
1 ECA ⁸ (108 pacientes) Bifurcaciones	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	0/52 (0%)	0/56 (0%) SLE	-	-	No se observaron diferencias significativas
Mortalidad global a 6-9 meses											IMPORTANTE
1 ECA ⁵ (84 pacientes) Diabéticos	Sesgo Importante ⁶	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión ²	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	3/45 (4,4%)	0/39 (0%) SLP	OR 6,51 (0,33 a 129,98)	-	No se observaron diferencias significativas
1 Serie (103 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	1/103 (1%)	-	-	-	SP
Mortalidad global a 12 meses											IMPORTANTE
1 Serie (100 pacientes)	Riesgo sesgo importante ³	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	5/100 (5%)	-	-	-	SP

* 1era o 2ª generación; ¹ ECA en población con SCACEST, criterio de exclusión del resto de los ECAs, metanálisis no indicado, datos de comparación frente a estent liberador de paclitaxel; ² El intervalo de confianza es suficientemente amplio para que una estimación del efecto sea compatible con riesgo o con beneficio; ³ series de casos sin grupo control; ⁴ Balón sólo, con posibilidad de rescate con balón metálico, frente a estent recubierto de paclitaxel en pequeño vaso, metanálisis no indicado; ⁵ Balón seguido de estent metálico en población diabética frente a estent liberador de paclitaxel, metanálisis no indicado; ⁶ No se alcanzó el tamaño muestral requerido; ⁷ No se alcanzó el tamaño de muestra requerido; ⁸ Intervención en bifurcaciones, balón de paclitaxel en rama secundaria y en rama principal con estent metálico frente a dilatación de rama secundaria y principal con balón convencional y colocación de estent liberador de everolimus, metanálisis con resto de ECAs no indicado; ⁹ Al tratarse de una variable compuesta tiene una presentación selectiva de los desenlaces por lo que se ha considerado bajar el nivel de evidencia por riesgo de sesgo. Sólo presentados datos de aquellos estudios cuya definición de MACE se correspondía con la incluida; ¹⁰ Aunque el intervalo de confianza es muy amplio la medida relativa es muy elevada a favor del comparador; - No valorado ya que no se dispone de estimación del efecto por tratarse de series de casos; SLP: estent liberador de paclitaxel; SLE: estent liberador de everolimus; RB: reestenosis binaria; RLD: revascularización de la lesión diana; RVD: revascularización del vaso diana; IAM: infarto agudo de miocardio. TS: trombosis del estent; SP: Serie o series prospectivas sin comparador, cuyo efecto relativo y absoluto no procede y por tanto no se extraen conclusiones en ese contexto.

5 Discusión

5.1 Discusión del método

5.1.1 Estrategia de búsqueda

Se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos en las que fueron utilizados tanto descriptores como términos de búsqueda libre con múltiples combinaciones con el objetivo de evitar posibles pérdidas de información relevante.

Aunque las búsquedas se limitaron a la recuperación de estudios realizados en humanos, el empleo de esta limitación no pareció afectar la recuperación de artículos, ya que en la búsqueda manual de las referencias de los finalmente incluidos no fueron localizados más estudios que cumpliesen los criterios de selección fijados en la presente revisión.

5.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

En cuanto al diseño del estudio fue considerada relevante la evidencia procedente de revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles y series de casos. No obstante, las revisiones sistemáticas que se recuperaron tuvieron que ser excluidas al no poder actualizarse dado que no emplearon la metodología GRADE o no presentaron los mismos criterios de selección de estudios y/o objetivos que los definidos en la presente revisión.

Fueron excluidas aquellas publicaciones que no ofreciesen suficiente información para valorar su calidad y que no constituyesen una fuente de información clínica relevante para evaluar la eficacia y seguridad de la ACTP con BLF, tales como editoriales, cartas al director o comunicaciones a congresos. Asimismo, las revisiones narrativas tampoco se incluyeron debido a la falta de sistematización en la recuperación de la información, lo que podría haber generado la pérdida de evidencia relevante.

Con el objetivo de valorar la seguridad y la eficacia de los BLF en la reestenosis intraestent se incluyeron estudios que emplearon dichos dispositivos y en el caso de lesiones de novo se incluyeron también combinaciones del BLF con un estent metálico. En la revisión sistemática fueron localizados

estudios en los que el BLF utilizado ya no se encuentra actualmente en el mercado o ha sido sustituido por una nueva generación. Estos estudios no fueron incluidos ya que emitir una recomendación a partir de esta información se consideró de poca validez. Dentro de los ECAS excluidos en lesiones de novo, el 50% fue por esta causa, mientras que en la reestenosis intraestent no se excluyó ninguno. En este mismo grupo si se consideró en el análisis una serie de casos en la cual se empleó la 1ª generación del BLF DIOR® en el 69% de pacientes (n: 86). Teniendo en cuenta que para las series de casos se realizó una media ponderada por el tamaño de muestra parece probable que la influencia en el análisis agregado de los resultados asociados al BLF DIOR® de 1ª generación sea poco importante debido al pequeño tamaño muestral de este estudio en concreto.

Tres ECAs realizados en pacientes con lesiones coronarias de novo fueron excluidos por no ajustarse a la pregunta de investigación planteada. En dos ellos (63, 64), el objetivo era analizar la secuencia de estrategia de intervención del BLF en lesiones de novo en asociación con estent metálico no recubierto, con lo que se desestimaron como evidencia directa de la eficacia y seguridad del BLF en el tratamiento de las lesiones coronarias de novo. En esta misma línea se excluyó otro estudio (PERfECT Stent Study) (65), dado que su objetivo consistía en explorar la seguridad y eficacia de un estent de progenitores endoteliales combinado con un BLF, como adyuvante en lesiones de novo.

En cuanto al tamaño de muestra, se fijó un límite para las series de casos o registros debido al elevado número de publicaciones de este tipo, de modo que solo se valoraron aquellas de más de 100 pacientes, por lo que finalmente fueron excluidas 8 series. Teniendo en cuenta que el principal inconveniente de las series de casos es la ausencia de grupo control y por tanto la imposibilidad de detectar la presencia de una asociación estadística, únicamente se consideraron aquellas series de mayor tamaño muestral ya que en estas, los resultados registrados podrían presentar una mayor validez externa. El tamaño muestral de las series excluidas osciló entre 19 y 92 pacientes. Tras revisar los estudios excluidos por este criterio no se consideró que la pérdida de información clínica fuese relevante, ya que en su mayoría se trataron de series que no evaluaban variables o poblaciones diferentes a otras series de mayor tamaño muestral ni realizaban análisis por subgrupos.

Dos series que incluyeron más de 100 pacientes no fueron seleccionadas en la revisión bibliográfica dado que realizaban un análisis agrupado de los resultados obtenidos con BLF, tanto en reestenosis intraestent como en lesiones *de novo*, por lo que no aportaban información relevante para dar

respuesta a la pregunta de investigación planteada en el presente documento (66, 67).

Atendiendo al tipo de variables recogidas en los diferentes trabajos, dos estudios fueron excluidos ya que sólo realizaban un análisis de variables angiográficas con medición de la funcionalidad del vaso (68, 69).

5.1.3 Calidad de la evidencia

Tal y como se contempla en las tablas GRADE, la calidad de la evidencia recogida en los diferentes ECAs, fue diferente en función de la variable de resultado, debido principalmente a la existencia de limitaciones en el estudio, incoherencia o falta de precisión.

En el método desarrollado por el grupo GRADE se indica que la calidad global de la evidencia disponible sobre una determinada pregunta de investigación corresponde a la calidad más baja obtenida por las variables críticas. De tal modo que sobre los ECAs que valoran la eficacia de los BLF frente a los balones convencionales en la reestenosis intraestent, el nivel de evidencia global disponible fue moderado, mientras que los ensayos que compararon los BLF frente a los SLP o SLE presentaron una calidad baja. En el caso de la intervención sobre lesiones coronarias *de novo* la calidad global de los ECA fue moderada.

En el caso concreto del sesgo de publicación, aunque se consideró que éste no existía o no era lo suficientemente importante como para bajar la calidad de la evidencia por esta causa, mediante búsqueda manual fue localizado un ECA (PEPCADIII-2009) en el que 637 pacientes con lesiones coronarias *de novo* fueron tratados con BLF + estent metálico premontado o mediante estent recubierto de sirolimus. Los resultados de este estudio no fueron publicados aunque se presentaron mediante comunicación oral en el congreso de la *American Heart Association* en 2009 (70). Debido a que la intervención evaluada (BMS sobre BLF), el comparador empleado (estent recubierto de sirolimus) y el tipo de lesión (lesiones simples) considerados en este ECA difieren en menor o mayor medida del resto de estudios sobre lesiones *de novo* analizados en la presente revisión, la consideración de si existe o no sesgo de publicación es difícil de establecer. En todo caso, sus resultados se discuten en el apartado correspondiente.

En cuanto a los estudios prospectivos, dado que se trataban de series de casos, se consideró que la evidencia que proporcionaban es de calidad muy

baja debido a que carecen de un grupo control para establecer relaciones de causa efecto o asociación estadística.

Por otro lado, el hecho de existir conflictos de interés en gran parte de los estudios, conlleva inevitablemente un sesgo de información, aunque teniendo en cuenta que en la mayoría de los estudios se indica que los patrocinadores no participaron en el diseño/realización de los estudios o en la publicación de los resultados de los mismos, este sesgo podría verse minimizado.

Por último, la existencia de estudios de los mismos autores, o la participación de los mismos centros en registros prospectivos de la misma casa comercial con fechas y poblaciones similares, puede indicar que exista un solapamiento de pacientes aumentando su número y, con ello, sesgando los análisis agrupados llevados a cabo. Concretamente, se ha identificado un posible solapamiento en los ECAs que valoran la utilidad clínica de los BLF en reestenosis intraestent. El estudio de Habara y cols (53) publicado en el 2011 fue realizado en uno de los centros que también participaron en el ECA publicado por el mismo grupo de investigación en el 2013 (44). Además, el estudio publicado en 2011 fue finalizado en noviembre de 2009 y la fecha de inicio del publicado en 2013 fue en octubre de 2009.

5.1.4 Análisis y presentación de resultados

Se ha realizado una separación clara en dos bloques en la revisión, pacientes con reestenosis intraestent y pacientes con lesiones *de novo*, dado que son dos entidades diferenciadas. Dentro de la reestenosis intraestent, los resultados de aquellos ensayos que emplearon como grupo comparador estent liberadores de fármaco de 1ª o 2ª generación no se analizaron conjuntamente. Debido a la existencia de evidencia sólida sobre la superioridad de los DES de 2ª generación sobre los de 1ª (menor riesgo de reestenosis, trombosis del estent y mortalidad) (Registro SCAAR) (23), se consideró que un análisis conjunto de estos ensayos podría sesgar los resultados del mismo, razón por la cual se decidió realizar una valoración independiente.

En el caso de las lesiones *de novo*, los diferentes escenarios, poblaciones y comparadores contravienen el metanálisis. La alta heterogeneidad existente, tanto clínica como estadística, limita la validez de las recomendaciones que pudiesen resultar de un análisis agregado de los resultados, por lo que en esta revisión se presentan por separado. Así por ejemplo, uno de los criterios de exclusión del ECA de Latib y cols. (47) era la existencia de lesiones bifurcadas, precisamente la población incluida en el estudio de López Mínguez y cols. (61). Este estudio utiliza asimismo un comparador diferente a todos los demás.

A su vez, la población del ECA de Belkacemi y cols. (50) (SCACEST) está excluida de los otros ECAs.

Por último, una posible limitación del análisis agrupado de los estudios, es la inclusión en el mismo de series que emplean diferentes marcas comerciales de BLF, que a pesar de que emplean el mismo fármaco antiproliferativo, el proceso de cobertura de la matriz portadora y el excipiente utilizado presenta ciertas diferencias técnicas que pueden influir en la seguridad y eficacia de los BLF.

5.2 Discusión de los principales resultados de seguridad y eficacia de los BLF en la reestenosis intraestent

A pesar del creciente uso del DES, cuya principal ventaja es la reducción de la reestenosis, la ampliación de las indicaciones de la ACTP a pacientes de alto riesgo y con lesiones complejas ha provocado un incremento en la tasa de reestenosis intraestent (71), cuyo tratamiento continúa siendo un campo que se encuentra en continua investigación. Las opciones terapéuticas de las que se dispone habitualmente para el tratamiento de la reestenosis intraestent pasan por la realización de una angioplastia con balón convencional, la colocación de otra capa de estent o el empleo de BLF, surgido recientemente.

En el caso de la reestenosis en estent metálico, el uso de la angioplastia con balón convencional es limitada debido a la alta tasa de recurrencias (45%) (72). Otra opción terapéutica consiste en la implantación de un BMS, principalmente en pacientes con vasos largos, reestenosis en extremo o no candidatos a terapia antiagregante plaquetario, que presenta una alta tasa de reestenosis, o un DES aunque estos presentan alrededor de un 10-20% de recurrencias (72, 73). En este sentido, Mehili y cols. (74) encontraron una tasa de reestenosis similar, independientemente del fármaco que contenga el DES.

En el caso del tratamiento de la reestenosis de un DES con otro, se discute si debe emplearse o no el mismo fármaco antiproliferativo. Dos estudios que valoraron el tratamiento de la reestenosis de DES de sirolimus o paclitaxel, no encontraron diferencias en la tasa de revascularización utilizando el mismo DES u otro diferente, siendo en torno al 16% en uno de ellos (75) (tasa de revascularización de la lesión diana, análisis retrospectivo) y del 28% en otro (76) (tasa de revascularización del vaso diana). Sin embargo, en el estudio prospectivo RIBS III (77) obtuvieron mejores resultados angiográficos (diámetro lumen mínimo, porcentaje del diámetro de la estenosis, ganancia neta,

pérdida luminal y tasa de reestenosis) y clínicos (tasa de revascularización de la lesión diana a 1 año) a largo plazo en el grupo de pacientes con reestenosis de DES tratado con un DES diferente vs. terapia alternativa (mismo DES, BMS o angioplastia con balón convencional).

Teóricamente, las principales ventajas de los BLF serían la mayor superficie de contacto y una transferencia de fármaco al tejido más homogénea, una cicatrización arterial retardada debido a la ausencia de reacción inflamatoria a largo plazo, ausencia de estructuras poliméricas y preservación o recuperación temprana del funcionamiento y anatomía del vaso. Por el contrario, las principales desventajas podrían ser similares a las observadas en el balón convencional, una ganancia neta aguda menor y, potencialmente, unos resultados agudos más inestables (78). Además dado el mecanismo de acción de los BLF, en los cuales la aplicación del fármaco se produce a nivel local en un corto periodo de tiempo, podría esperarse que se produjese una mayor tasa de reestenosis a largo plazo.

Por otro lado, en ocasiones el tratamiento de la reestenosis intraestent mediante la colocación de otra capa de metal se encuentra limitada, situación en la cual, una buena opción terapéutica podría ser el BLF paclitaxel. Kleber y cols. (79) sugieren que, a priori, las principales ventajas de los BLF consistirían en evitar la implantación de una segunda capa de metal y en la reducción de la necesidad de una doble terapia antiagregante, en comparación con la implantación de un segundo estent.

En un estudio realizado en 21 pacientes por Alfonso y cols. (80) los autores concluyen que la implantación de un DES es segura y efectiva en las recurrencias tras la colocación de un estent debido a reestenosis intraestent, aunque en pacientes con reestenosis intraestent y estructuras no expandibles, el uso de un estent adicional no debería ser recomendado de rutina. Los resultados en algunos de los pacientes incluidos no fueron óptimos a pesar de la colocación de un tercer estent y el empleo de altas presiones durante la dilatación, probablemente debido a vasos con importante calcificación.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que a pesar de que el BLF podría ofrecer una nueva opción terapéutica en la reestenosis intraestent, hasta el momento no han demostrado mayor eficacia frente a DES. En uno de los ensayos revisados (ECA RIBS V), se observó mejores resultados angiográficos tardíos (mediana: 249 días) (diámetro del lumen mínimo y diámetro de estenosis) con los DES de everolimus (segunda capa de metal) que con los BLF paclitaxel en reestenosis BMS (58).

Con el objetivo de profundizar e identificar las posibles indicaciones clínicas del BLF, a continuación se analizan los principales resultados mostrados en la evidencia revisada teniendo en cuenta la importancia de la variable y el nivel de calidad de los estudios de los que procede.

Por un lado, los BLF son superiores a los balones convencionales, ya que alcanzaron mejores resultados en variables importantes como la pérdida luminal, la reestenosis binaria y la tasa de revascularización de la lesión diana procedentes de una evidencia de calidad alta-moderada; si bien esto no se tradujo en una reducción en la ocurrencia de eventos adversos como IAM o muerte que fueron consideradas variables críticas a lo hora de la toma de decisiones recogidas de ensayos de calidad alta-moderada, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a la trombosis, también considerada crítica y procedente de ECAs de alta calidad, no se registró ningún caso a los 6 meses, 1, 2 y 5 años de seguimiento en ambos grupos de comparación.

En comparación con el balón convencional, los pacientes tratados con BLF presentaron un menor riesgo de presentar una reestenosis binaria (OR: 0,10 $p < 0,00001$), o dicho de otro modo, la probabilidad (OR/OR+1) de reestenosis binaria en pacientes tratados con BLF fue del 9%. En cuanto a la revascularización de la lesión diana, la probabilidad de que suceda este evento en pacientes tratados con BLF fue del 11% a 6 meses (OR: 0,13 $p: 0,0006$). El único ECA que evaluó la probabilidad de revascularización en la lesión a largo plazo la estimó en un 6% a 1 año, 9% a 2 años y 13% a 5 años.

A pesar de que no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de IAM y fallecimientos en los ECAs que comparan BLF versus balón convencional, sí se ha observado una progresión en el número de casos a lo largo del seguimiento en ambos grupos, con una tendencia a alcanzar porcentajes superiores en los pacientes tratados con balón convencional.

El tratamiento mediante BLF o DES de 1ª o 2ª generación de la reestenosis intraestent, ya fuese en BMS o en DES, mostró resultados similares, aunque cabe puntualizar una serie de aspectos.

En cuanto a las variables angiográficas (diámetro luminal mínimo y diámetro de estenosis (%)) procedentes de ensayos de calidad alta-moderada, el seguimiento (mediana de 249 días) de los pacientes tratados con BLF mostró mejores resultados al compararlos con DES de 1ª, pero peores frente a los estents de 2ª generación (ECA RIBS V).

Además en aquellos ECAs que compararon BLF vs. DES paclitaxel se observó un incremento importante en la revascularización de la lesión o del vaso diana a los 12 meses de seguimiento (calidad de evidencia: moderada) en ambos grupos (por ejemplo: 2% a 1 mes y 16% a 12 meses en grupo BLF). En el ECA RIBS V no se observó este incremento aunque debe tenerse en cuenta que solo incluyó pacientes con reestenosis en BMS que generalmente se encuentran asociados a frecuencias de revascularización menores.

Otra importante ventaja de los BLF mantienen los reducidos porcentajes de ocurrencia de trombosis observados en los DES. Al año de seguimiento, la ocurrencia de trombosis (variable crítica), extraída de ECAs de calidad moderada-baja, se situó en valores <1% en pacientes intervenidos mediante BLF o DES de paclitaxel. Esta variable no fue evaluada en el RIBS V.

A pesar de que a partir de la series de casos (registros multicéntricos) no se pueden realizar inferencias estadísticas, se puede extraer información relevante ya que han sido realizadas en el entorno de la práctica clínica general y elaborado un análisis estratificado por tipo de reestenosis (BMS o DES). La evidencia mostrada en las series fue concordante con lo observado en los ECAs y los resultados parecen apuntar a que los pacientes con reestenosis en BMS tratados mediante BLF obtendrían mejores resultados (revascularización e IAM) que aquellos que presentan reestenosis en DES. En el Registro Español DIOR no se encontraron diferencias significativas (59).

Los resultados anteriores deben ser analizados teniendo en cuenta diversos factores como las características de la población a estudio (factores de riesgo cardiovascular, tipo y patrón de reestenosis), tipo de BLF empleado en el grupo intervención y el grupo comparador seleccionado que pueden explicar al menos en parte los resultados observados en los estudios publicados.

Características de la población estudiada

La tasa de reestenosis puede estar asociada a las características de la oclusión, como el tipo y el patrón de reestenosis. Así por ejemplo, los pacientes con reestenosis en DES con un patrón focal (según clasificación de Mehran) suelen presentar una menor tasa de reestenosis en comparación con la reestenosis de patrón difuso (p: 0,0001) (75).

Los ECAs revisados no realizaron un análisis estratificado por el patrón de reestenosis, excepto el realizado por Scheller y cols. (55) que comparó el BLF vs. balón convencional en reestenosis de BMS e incluyó un 80% de pacientes con reestenosis difusa, superior a otros ECAs en los que este porcentaje suele

estar entre el 50% y el 60%, aunque la tasa de revascularización de la lesión diana a 1 año fue similar en ambos grupos (4%).

Cabe destacar que las tasas de revascularización (lesión y vaso diana) más elevadas (15-24%) a 1 año se encuentran en ECAs que incluyen pacientes con patrones de reestenosis focal en DES en torno al 70% (43,54). A diferencia de los resultados mostrados por estos estudios, Habara y cols. (53) encontraron una tasa de revascularización en reestenosis de estent liberador de sirolimus del 4% con porcentaje de patrón focal del 50-60%.

Byrne y cols. (81) encontraron importantes diferencias en el mecanismo histopatológico que subyace en el proceso de reestenosis tras la implantación de BMS o DES, aunque los autores indicaron que son necesarios estudios a largo plazo que determinen la relevancia clínica de estos hallazgos en la tomografía de coherencia óptica. En tres de los registros multicéntricos revisados realizaron un análisis estratificado por el tipo de reestenosis, encontrándose en dos de ellos (51, 65) una menor tasa de revascularización en el subgrupo de reestenosis en BMS. Además, Wöhrle y cols. (52) encontraron una menor tasa de IAM en pacientes con reestenosis en BMS y un menor porcentaje de fallecimientos por causa cardíaca en pacientes con reestenosis DES.

En el único ECA que incluyó pacientes con reestenosis en BMS y DES encontraron resultados concordantes con las series anteriores. Habara y cols. (44) encontraron que los BLF son más efectivos en pacientes con reestenosis en BMS, ya que presentaron una menor recurrencia de reestenosis y una menor pérdida luminal, en comparación con el subgrupo con reestenosis en DES. A pesar de que la proporción de reestenosis no focal y la longitud de la oclusión fue mayor en reestenosis en BMS vs. DES ($p<0,001$). Sin embargo esta diferencia en la tasa de reestenosis y pérdida luminal, entre el subgrupo con reestenosis DES vs. BMS, no fue observada en la cohorte de pacientes tratados con balón convencional.

En esta misma línea, el ECA RIBS V encontró una frecuencia de revascularización a 1 año de seguimiento en pacientes con reestenosis en BMS tratados con BLF en torno al 6% (vs. 2% en grupo SLE) (58), mientras que en los resultados preliminares del RIBS IV (presentados en el congreso Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2014) mostraron que fue necesaria la realización de revascularización en ese mismo periodo, en el 13% de los pacientes con reestenosis de DES tratados con BLF (vs. 4% grupo SLE) (82).

A pesar de las diferencias observadas en la tasa de revascularización entre los diferentes ECAs, los resultados clínicos registrados, como la tasa de IAM, mortalidad por todas las causas y por causa cardíaca fueron similares

tanto en pacientes con reestenosis en DES o en BMS tratados con BLF, lo que cuestiona la relevancia clínica de estas discrepancias.

Tipo de balón liberador de paclitaxel

En la GPC de la ESC (European Society of Cardiology) y la EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) se indica que de igual modo que se estableció para los diferentes DES, no se puede asumir un efecto de clase para todos los BLF (15, 83).

En cuanto a los estudios revisados, todos emplearon el BLF liberador de paclitaxel Sequent® *Please*, excepto Scheller y cols. (55) que emplearon otro BLF de paclitaxel, el PACCOCATH, considerado el predecesor del anterior, aunque con las mismas especificaciones técnicas, por lo que se considera que este factor no debería haber influido en los resultados observados en los diferentes estudios.

Grupo comparador: balón convencional o DES (1ª y 2ª generación)

Algunos autores han reconocido que una de las principales limitaciones de los ECAs es el grupo de comparación empleado. Se acepta que el uso de la angioplastia con balón convencional en el tratamiento de la reestenosis intraestent es limitada debido a su alta tasa de recurrencia (72). Además en el registro prospectivo multicéntrico RIBS III encontraron que en pacientes con reestenosis en DES, la segunda generación de DES es más efectiva que la 1ª (77). De modo que tanto la superioridad de los BLF frente al balón convencional como la similitud de resultados frente a DES de 1ª generación eran en cierto modo esperable. En el único ECA que ha comparado los BLF frente a DES de 2ª generación en el tratamiento de reestenosis en BMS, se han encontrado mejores resultados angiográficos en el grupo tratado con estent, por lo cual los autores no descartan que esto pueda traducirse en un beneficio clínico a largo plazo, aunque a 1 año no registraron diferencias (58).

Importancia clínica de los resultados angiográficos

Estudios realizados en DES de 1ª generación sugirieron que una pérdida luminal <0,5 mm no es un factor predictor de la necesidad clínica de una revascularización de la lesión diana durante el seguimiento y se considera que el lumen residual es suficiente para prevenir cualquier consecuencia clínica (84). Sin embargo en un metanálisis encontró que pequeñas diferencias en los hallazgos angiográficos inducen diferentes resultados clínicos, principalmente en las tasas de revascularización (85).

Además las variables de resultado empleadas en los diferentes ECAs podrían afectar a la validez de las comparaciones realizadas en estos. Algunos autores sugieren que la pérdida luminal tardía no es una variable apropiada en la comparación entre estrategias como los balones versus estent, ya que estos últimos presentan una mayor ganancia aguda y por tanto una mayor predisposición a alcanzar valores de pérdida luminal tardía más elevados (78). De los 3 estudios que comparan los BLF frente a DES (43, 54, 56), solo Unverdorben y cols. (56) encontraron una menor pérdida luminal en el grupo tratado con el BLF tal y como cabría esperar.

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en la evidencia revisada y las cuestiones planteadas anteriormente se puede concluir que los BLF parecen ser dispositivos seguros y eficaces en el tratamiento de la reestenosis de BMS, ya que no han mostrado inferioridad frente a balones convencionales o DES de 1º o 2ª generación.

Sin embargo, en el tratamiento de la reestenosis de DES, escenario clínico más complejo asociado a peores resultados clínicos y angiográficos, los pacientes tratados con BLF mostraron mayor tasa de revascularización y MACE (mortalidad, IAM y revascularización del vaso diana) a 1 año que aquellos en los que fue implantado un SLE. Teniendo en cuenta estos resultados preliminares del ECA RIBS IV, los BLF no deberían recomendarse en reestenosis de DES.

En la guía de práctica clínica publicada en 2011 por la ECS y la EACTS se recoge que “los BLF pueden considerarse para el tratamiento de la reestenosis intraestent tras la implantación de estent convencional” (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B) (83). En la actualización realizada en 2014 esta recomendación fue modificada, de modo que “los BLF se recomiendan en el tratamiento de la reestenosis intraestent tanto metálico como liberador de fármaco” (recomendación de clase I, nivel de evidencia A) (15).

Alfonso y cols. 2014 (RIBS V) (58) sugieren que los BLF podrían preferirse sobre los SLE en pacientes que presentan múltiples capas de metal en el lugar de la oclusión, en aquellos en los que la reestenosis compromete ramas laterales largas y en aquellos que presentan un mayor riesgo de sangrado debido a un régimen de terapia antiagregante prolongado.

En conclusión los BLF puede considerarse una estrategia terapéutica adecuada para el tratamiento de la reestenosis de BMS, ya que han demostrado no inferioridad frente a los balones convencionales y los DES de 1ª y 2ª generación. En la reestenosis de DES, si se confirman los resultados

preliminares mostrados en el RIBS IV, podría considerarse recomendar los BLF solo en aquellos casos en los que no sea posible emplear un estent.

A la hora de recomendar el uso del BLF en el tratamiento de la reestenosis intraestent en la práctica clínica también debe considerarse el impacto económico que esto podría suponer. En la búsqueda bibliográfica realizada fueron localizados dos estudios de coste-efectividad de los BLF en el tratamiento de reestenosis de estent metálico en un caso (86) (*SeQuent® Please* y *PACCOATH™*) y en estent farmacoactivo en otro (87) (*SeQuent® Please*). A pesar de que los costes empleados en el modelo proceden del sistema sanitario alemán, el análisis económico realizado puede considerarse una aproximación para conocer el coste-efectividad de los BLF.

Ambos estudios fueron realizados por el mismo grupo de investigación alemán, mediante el diseño de un modelo de Markov y un horizonte analítico de 6 y 12 meses, respectivamente. La información clínica necesaria para establecer las probabilidades de transición (tasa de éxito de procedimiento, complicaciones y mortalidad) fue obtenida de una revisión sistemática de la literatura. La efectividad de las intervenciones se valoró mediante la esperanza de vida (años) y años de vida ganados (AVG), respectivamente. Por otro lado, los costes asociados a las intervenciones fueron recogidos de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) alemán, mientras que los derivados del tratamiento farmacológico fueron obtenidos de un registro alemán de fármacos (Rote Liste).

Según Bonaventura y cols. (86) la estrategia de emplear los BLF para el tratamiento de la reestenosis de estent metálico resultó más coste-efectiva que los estents farmacoactivos (razón de coste-efectividad incremental (RCEI): -167 845,71 €/año de vida). Los resultados implicaban además un ahorro de costes al emplear el BLF (154,70-1600,16 € todos los pacientes incluidos en el modelo durante un año). Por su parte, Dorenkamp y cols. (87) encontraron que la estrategia con BLF para el tratamiento de la reestenosis de estents farmacoactivos sería coste efectiva en comparación tanto con el balón convencional como con los estents liberadores de fármacos (RCEI <25 000 €/AVG). Al igual que en el estudio anterior, los BLF consiguen un ahorro de costes totales respecto de las opciones terapéuticas con los que fueron comparados (73-141 € para todos los pacientes incluidos en el modelo durante 6 meses).

5.3 Discusión de resultados de seguridad y eficacia de los BLF en lesiones *de novo*

La evidencia encontrada sobre el uso de BLFs en las lesiones *de novo* muestra la gran heterogeneidad de escenarios en los que se está evaluando. Esta heterogeneidad limita la realización de un análisis agrupado de los datos (metanálisis) dadas las diferencias tanto en las poblaciones incluídas como en la intervención en sí misma, motivo por el que no fue realizado. Sin embargo, en alguna de las revisiones sistemáticas recuperadas en la búsqueda se hizo metanálisis utilizando los estudios, independientemente del tipo de población, escenario clínico, publicación o incluso tipo de dispositivo de liberación del paclitaxel, concluyendo los autores que ello constituía una importante limitación para emitir recomendaciones.

En esta revisión sistemática únicamente 4 ECAs y 6 estudios observacionales cumplieron estrictamente los criterios de inclusión.

Para obtener una visión global de los múltiples escenarios y diversidad entre los estudios, la discusión de los resultados se presenta en varios apartados: comparadores-grupo control, escenarios clínicos e intervención-estrategia de uso del BLF, e interpretación de los resultados de las variables analizadas.

Comparador

Estent metálico (desnudo o no recubierto)

De los estudios incluídos en la revisión, únicamente en el estudio de Belkacemi y cols. (50) se utiliza este comparador en uno de los dos grupos controles (el otro recibió un estent recubierto de paclitaxel). Según los autores, la combinación del BLF con BMS en pacientes con SCACEST no logró demostrar superioridad angiográfica sobre el estent metálico sólo, a pesar de que los cambios morfológicos en la zona de lesión sugerían un efecto del paclitaxel, aunque no lo suficientemente grande como para provocar diferencias significativas. Los resultados clínicos tampoco difirieron significativamente entre estos dos grupos (BLF+BMS y BMS).

En un artículo que no cumplió criterios de inclusión, Clever y cols. (68) compararon variables de funcionalidad del vaso entre tres grupos de pacientes: un grupo tratado con BLF y estent metálico, otro tratado con estent recubierto de sirolimus (estos dos grupos pertenecían a un ECA mayor, el PEPCAD III, que se detalla más adelante) y un tercer grupo de pacientes que recibió úni-

camente un estent metálico. La pérdida luminal tardía fue menor de forma significativa en los dos primeros grupos frente al último.

Estent recubierto de primera generación

Tres de los ECAs incluidos en este informe utilizan como comparador un estent liberador de fármaco de primera generación (paclitaxel). En pacientes diabéticos, los resultados tanto angiográficos como clínicos del grupo de intervención (BLF paclitaxel) no difirieron significativamente del grupo control (46). En la enfermedad de pequeño vaso tampoco hubo diferencias significativas en la ocurrencia de variables clínicas, aunque la pérdida luminal tardía fue significativamente menor con el BLF, tanto frente a estent recubierto de paclitaxel como frente a estent metálico de rescate (47). En el caso de pacientes con SCACEST, el estent recubierto de paclitaxel obtuvo mejores resultados que el BLF (50).

Estudios más antiguos, no incluidos en esta revisión, obtuvieron peores resultados con el BLF (se acompañase o no de BMS) que con estent de paclitaxel. Un ECA, el de Cortese y cols. (PICOLETTTO), finalizó prematuramente debido a la evidente superioridad, vista en un análisis intermedio, del grupo control con estent de paclitaxel sobre el grupo BLF (88, 89). La justificación de este hecho podría ser la utilización de balones sin matriz hidrofílica (90).

Otro estudio excluido es el de Hamm y cols. (70) (PEPCAD III), en el que se llevó a cabo un diseño de no inferioridad para comparar la combinación de un BLF con un estent metálico premontado (*Coroflex*[®] de *Blue*, Braun) con un estent liberador de sirolimus (Cypher). En este estudio aleatorizado la población estaba cosntituída por 637 pacientes con estenosis coronaria de novo con diámetros entre 2,5 y 3,5 mm (lesiones simples y pequeño vaso). El BLF con el estent metálico fue inferior frente al estent liberador de sirolimus, ya que tanto las variables angiográficas como las clínicas fueron significativamente peores en el grupo del balón. El estudio no llegó a publicarse en una revista con revisión por pares.

Es preciso tener en cuenta que los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en los ensayos no reflejan la práctica clínica actual, dado que los estents liberadores de paclitaxel se están viendo desplazados en los últimos años por los estents de segunda generación (everolimus y zotarolimus) (78). En el anexo IX se comprueba que la mayoría de ECAs en marcha están utilizando como comparadores estents liberadores de fármacos de segunda generación.

Estent recubierto de segunda generación

El único estudio incluido en la revisión que utiliza como comparador un estent recubierto de segunda generación es el de López-Mínguez y cols. (61), realizado en bifurcaciones coronarias. La estrategia de comparación fue la colocación de un estent liberador de everolimus con balón convencional en la rama principal y utilización de un balón convencional en la rama secundaria. Los autores concluyeron que la estrategia con BLF y BMS no ofrecía ventajas frente a la estrategia de estent de everolimus y balón convencional.

Entre los estudios excluidos, el ELUTAX de Liistro y cols. (91), fue detenido prematuramente debido a un exceso en la tasa de revascularización en el grupo intervención. El balón utilizado (Elutax 2ª generación) no utilizaba matriz hidrofílica y su carga de paclitaxel era de 2 μmm^2 , siendo reemplazado actualmente por uno de tercera generación.

Más recientemente, Otto y cols. (92), presentaron en el congreso TCT de 2014 en Washington DC los resultados del estudio OCTOPUS en el que se comparó la estrategia de BLF+BMS frente a un estent de everolimus. Los autores no hallaron diferencias significativas entre los grupos a los 24 meses, aunque en los datos presentados la MACE no se corresponde con los datos de eventos clínicos por separado.

Escenarios clínicos

La evidencia sobre la utilidad del BLF en pequeño vaso comprende un ECA (47) cuyo comparador fue un estent recubierto de primera generación y en el que no existían diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, no se ha evaluado por el momento cómo se comportaría el BLF en este escenario frente a un estent liberador de fármacos de segunda generación, en principio más efectivo (15). Las series de Zeymer y Unverdorben (48, 49) estudiaron el comportamiento del BLF en este escenario, con resultados similares y sin ninguna muerte a los 9 y 12 meses respectivamente.

Una condición clínica excluida en casi todos los estudios sobre BLF es el SCACEST. En la Guía de Revascularización Miocárdica de la SEC de 2014 se recomienda la utilización en la angioplastia primaria de los estents recubiertos de segunda generación sobre los metálicos (15). En la serie prospectiva de Vos y cols. (62) se utilizó una estrategia única de balón, precisándose, a pesar de una población muy seleccionada, un elevado número de rescates con estent metálico (41%). En el ECA de Belkacemi y cols. (50) se aprecian cambios inducidos por el paclitaxel en la tomografía óptica de coherencia,

pero no lo suficientemente intensos para producir un efecto angiográfico. Los autores además achacan los resultados insatisfactorios del BLF a que no se predilató la lesión con balón convencional hasta en el 40% de los pacientes. Aún así, la pérdida luminal tardía sigue teniendo una tendencia favorable a los controles BMS y SLP incluso frente al grupo BLF con predilatación con balón convencional.

Otro escenario clínico controvertido se presenta en las bifurcaciones que, en comparación con las lesiones no bifurcadas, tienen una mayor carga de placa, con un mayor núcleo de necrosis en contacto con la luz del vaso y el segmento distal y mayor número de capas finas de fibroateroma, lo que las hace más vulnerables a futuros eventos (93). Las lesiones bifurcadas presentan generalmente mayores tasas de reestenosis y trombosis, sobre todo si se utilizan estrategias complejas, y en la mayoría se prefiere el estenting condicional de la rama secundaria (94). En el ECA BABILON de López-Mínguez y cols. (61), la combinación de estent de everolimus y balón convencional resultó superior en la rama principal, sobre todo por mayor incidencia de reestenosis en el grupo de BLF con estent metálico, no existiendo diferencias en la rama secundaria, concluyendo los autores que no existirían ventajas en el uso de esta estrategia. Menores diferencias se observaron en el estudio PEPCAD V de Mathey y cols. (95), cuyo comparador era un estent de primera generación (48 pacientes con BLF emparejados con controles históricos-razón de su exclusión del informe- que recibieron un estent recubierto de paclitaxel). Todo ello pone de manifiesto los diferentes resultados dependiendo de si se utiliza como comparador un estent liberador de fármaco de primera o segunda generación, siendo estos últimos superiores sobre la combinación de BLF y estent metálico. En el estudio DEBIUT de Stella y cols. (88) realizado en bifurcaciones y excluido por utilizar un balón de primera generación, los resultados de la estrategia de BLF con BMS no fueron superiores en comparación con la estrategia de balón convencional + BMS. Sgueglia y cols. (96), en una pequeña serie de 14 pacientes, utilizaron una estrategia diferente para evitar los efectos de la trombosis tardía de los estents recubiertos. Tras implantar un estent metálico en la rama principal realizaron la técnica de “kissing” con BLF en ambas ramas, sin observar eventos clínicos a los 7 meses.

En lesiones con oclusión total crónica, el estudio PEPCAD-CTO (97), excluido de la revisión, no halló diferencias clínicas significativas entre los grupos de BLF con BMS y un control histórico de estent recubierto de paclitaxel. Un metanálisis de 14 estudios (4394 pacientes) sobre diferentes alternativas de tratamiento en este tipo de escenario, apoyó el uso de estents recubiertos frente a estents metálicos (98).

Estrategia de intervención

Balón recubierto de paclitaxel con colocación de estent metálico de rescate

La estrategia única de BLF ha sido llevada a cabo tradicionalmente en pequeño vaso y en rama secundaria de bifurcaciones. La predilatación con balón convencional ha sido recomendada como preparación de la lesión (32). Existen casos en los que durante el procedimiento se producen fallos, como retroceso elástico, disección, o niveles de flujo insatisfactorio, en los que se requiere un rescate con estent, en principio metálico o no recubierto, para corregir la alteración.

En el ECA realizado en pequeño vaso por Latib y cols. (47), los resultados del grupo BLF fueron similares al grupo de estent recubierto de paclitaxel, y el rescate fue necesario en el 20,2% de los pacientes. En el estudio de Unverdorben y cols. (49), un 28% de los pacientes precisaron este rescate, en donde existió una alta incidencia de *geographic miss* (implantación de un BMS en una zona no pretratada con el BLF al realizar el rescate), que resultó predictor independiente de reestenosis. En estudios más recientes, como el WWR (52), el rescate fue del 20,5% y en registros se observaron porcentajes del 6,5% (48), 17,4% (51) y 11,9% (45). La mayoría de los estudios anteriores presentaron análisis por subgrupos comparando pacientes que habían recibido el BLF frente a pacientes que precisaron un rescate con estent metálico tras el BLF. En líneas generales, los resultados fueron peores en pacientes que precisaron rescate con estent metálico, probablemente debido a que estos partían de una situación ya complicada durante el procedimiento.

Balón recubierto de paclitaxel con estent metálico sistemático

Una eventual ventaja de combinar un estent metálico con un BLF es evitar la limitación mecánica de éste último al producirse un retroceso elástico tras la angioplastia, aunque según algunos autores, esto genera un coste adicional mayor que la potencial ventaja (30).

En el estudio de Ali y cols. (46) el estent metálico se utilizó de forma sistemática en población diabética, comparándose frente a estent recubierto de paclitaxel. En el análisis de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento tras 10 meses. En el estudio de Belkacemi y cols. (50), la intervención utilizada fue un BLF con estent metálico sistemático frente a dos grupos control (estent metálico y estent recubierto de paclitaxel). La población, pacientes con SCACEST, fue excluida en el resto de ECAs recuperados, por lo que, nuevamente,

el metanálisis no estuvo indicado. En este escenario, los resultados frente a estent liberador de paclitaxel fueron desfavorables para el grupo BLF + estent metálico, siendo similares cuando la comparación se realizó entre los dos últimos. La secuencia de utilización (BLF primero o después del BMS) podría influir en las tasas de eventos. Unverdorben y cols. (49) atribuyeron al problema del *geographic miss* el incremento de riesgo de reestenosis que afectaba al uso de BLF y estent metálico (variable predictora independiente en análisis multivariado), aunque en su caso el estent metálico se utilizó de forma adicional en las estenosis residuales o las disecciones. Una forma de disminuir este inconveniente sería implantar primero el BMS y después el BLF, o premontado en el mismo. En un artículo publicado por Fischer y cols. (69), en un subgrupo de pacientes de un ECA mayor (PEPCAD III), la *geographic miss* fue excluida como causa de la mayor incidencia de reestenosis en BLF con estent metálico frente a estent de sirolimus. Esta conclusión fue discutida en un editorial (90), al entender que el método utilizado por Fisher y cols. para valorar la existencia de *geographic miss* –medir el exceso de neoíntima en márgenes del estent– era una evaluación indirecta, siendo más precisa la tomografía óptica de coherencia.

Dos ECAs no incluidos en la actual revisión, intentaron analizar esta característica, y ver si efectivamente la secuencia de aplicación del BLF y del BMS repercute en los resultados. En el estudio de Gutiérrez-Chico y cols. (63), con el BLF Moxy® (Lutonix-Bard), se aleatorizó a 26 pacientes para recibir un BLF y un BMS con diferente secuencia de aplicación en el grupo intervención y en el grupo control. Según los autores, el orden no parece influir en los resultados aunque colocar el BLF primero consigue un mejor posicionamiento del dispositivo. El otro ECA es el de Kaul y cols. (64), con el BLF *SeQuent® Please* (Braun), en el que 97 pacientes se trataron de forma aleatoria con diferente secuencia de colocación de BLF y BMS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en variables angiográficas ni en las clínicas. Por último, en un documento publicado por el Grupo Alemán de Consenso sobre el uso de BLFs se recomienda, cuando se vaya a realizar un procedimiento con los dos dispositivos, utilizar primero el estent metálico, de la menor longitud posible, seguido a continuación del BLF (32).

Balón recubierto de otros fármacos

Se ha estudiado un prototipo de balón recubierto de zotarolimus en arterias coronarias porcinas, comparando los resultados con los de un estent recubierto también por zotarolimus. La inhibición de la neoíntima y la inflamación fueron favorables al grupo BLF (99).

Interpretación de los resultados en las variables analizadas

Dentro de las variables angiográficas, como se ha visto anteriormente en la discusión de la reestenosis intraestent, la pérdida luminal tardía es una variable frecuentemente utilizada como resultado primario en los estudios, aunque algunos autores no la consideran una variable de resultado adecuada cuando se comparan modalidades de tratamiento tan diferentes como un balón y un estent. La razón que esgrimen es que la pérdida de lumen con un estent es mayor ya que también la ganancia de lumen que se ha producido es mayor (78). La única ocasión que esta variable fue favorable de forma significativa al grupo BLF fue en el estudio de Latib y cols. (47) (BELLO-2012), aunque sólo en el subgrupo de balón sin rescate con BMS (79.8%).

En el caso de la reestenosis binaria de la lesión diana, no siempre va a conducir a una revascularización de la lesión o del segmento diana. Teniendo en cuenta los diferentes protocolos de los estudios, una estenosis del 50% no conlleva revascularización si no se acompaña de síntomas.

Una población especial son los pacientes diabéticos, ya que tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares y peores resultados en la revascularización que los no diabéticos (100). En el estudio SPIRIT IV, que aleatorizó 3687 pacientes a tratamiento con estent recubierto de everolimus y estent recubierto de paclitaxel, se observó que aunque en el análisis general el estent recubierto de segunda generación fue superior, en el subgrupo de pacientes diabéticos no se observaron diferencias significativas entre los dos tipos de estent en la tasa del fallo de vaso diana (medida compuesta por muerte de origen cardíaco, IAM y revascularización del vaso diana debido a isquemia) (101). Por su parte, en el registro prospectivo de Wöhrle y cols. (52), tanto el padecer diabetes como ser mujer fueron predictores significativos de revascularización de la lesión diana ($p=0,023$ y $p=0,043$ respectivamente). El ECA de Ali y cols. (46), que explora esta población, presenta una menor tasa de revascularización de la lesión diana (RLD), aunque no significativa, en el grupo de intervención (BMS+BLF). Esta tendencia favorable al BLF en la RLD, aunque no significativa estadísticamente, no se vio en el resto de estudios incluidos, salvo en los resultados presentados por Latib y cols. (47) en vaso pequeño.

Limitaciones

Una posible limitación de los estudios incluidos en esta revisión es la definición y la medida del éxito del dispositivo, y por tanto del procedimiento. En un estudio español en el que utilizaron BLF DIOR®-I y DIOR®-II (102), cuando no se alcanzaba el éxito angiográfico se implantaba un BMS (7,5%).

Sin embargo en otros estudios, el hecho de precisar un estent de rescate no se consideró fallo del dispositivo, por lo que el éxito del BLF se contabilizó excluyendo aquellos pacientes a los que se había tenido que realizar un rescate urgente con BMS, pudiendo entenderse esto como un sesgo y una sobreestimación del éxito. Esta sobreestimación repercutiría además sobre la medida del éxito del procedimiento (éxito del dispositivo/angiográfico y eventos clínicos hospitalarios).

Una situación parecida ocurre con la tasa de MACE que, como se ha comentado previamente, aunque calificada como crítica por su importancia clínica, existen limitaciones derivadas de las diferencias entre las definiciones utilizadas en los estudios. Se da además una diferencia entre la tasa global y los datos de las variables que la componen por separado, algo que aunque podría intuirse que se debe a la contabilización o no de eventos clínicos según su definición, no queda suficientemente explicado en los estudios, salvo en las series de Waksman, Wöhrle y Vos las que reflejan concordancia de datos (45, 52, 62).

El infarto agudo de miocardio es otra variable con definiciones dispares en los protocolos de los estudios, pudiendo variar entre centros de la misma serie prospectiva (48). La no diferenciación entre infarto relacionado con el vaso diana y los relacionados con otros territorios podría alterar la interpretación de los resultados de eficacia del BLF.

A pesar de que la duración de la doble antiagregación (DAPT) es uno de los factores que más han promovido el uso de los BLF, necesaria tras los estents y más aún tras un estent recubierto (32), es la variable menos analizada en los estudios, siendo sólo el de Zeymer y cols. (48) la que refleja una menor utilización de la terapia en la intervención con BLF (4 semanas en la mayoría de los pacientes frente a 6-12 meses en los rescates con BMS). En este estudio, la trombosis en el vaso diana a los 9 meses fue del 0.3% en el BLF y del 4% en los vasos con rescate, aunque en este último caso los vasos partirían de una situación más vulnerable para el desarrollo de eventos. En cualquier caso, las recomendaciones de la guía de revascularización del 2014 de la SEC establecen que la duración de la DAPT tras un estent metálico en la enfermedad coronaria estable será de un mes, de 6 meses si el estent implantado es recubierto de fármacos, y de 12 meses en los síndromes coronarios agudos, independientemente del estent utilizado, no realizando recomendaciones concretas para el BLF (15).

Otra limitación observada es que tanto la trombosis del estent como la mortalidad, ambas variables consideradas críticas, vienen siendo eventos muy

raros y/o tardíos tras la angioplastia, por lo que la duración del seguimiento de la mayoría de los estudios podría no ser suficiente para detectarlos.

En línea con esta heterogeneidad hay que subrayar que los BLF cuyos sistemas de cobertura de la matriz portadora con paclitaxel difieren de los BLF actuales, fueron inferiores a los estents recubiertos en los estudios más antiguos, llegando incluso a finalizarse prematuramente algún estudio (88, 89, 91). En todo caso, en la actualidad se sugiere que no existe un efecto de clase entre BLF, dadas las diferencias en que el paclitaxel es fijado a la matriz portadora del balón y el excipiente usado para su transporte, lo que cuando menos dificulta el análisis conjunto de balones de diferentes marcas comerciales (15, 67, 103, 104). El único estudio en el que se utilizan varias marcas comerciales, el KISSING DEBBIE, es muy pequeño para realizar un análisis según este factor (96).

6 Conclusiones

Reestenosis intraestent

- La evidencia científica disponible sobre la seguridad y eficacia/efectividad del balón liberador de fármaco (BLF) en el tratamiento de la reestenosis intraestent procede de 8 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con una calidad de la evidencia global moderada y de 4 registros multicéntricos de muy baja calidad (series de casos). La mayor parte de los estudios publicados evaluaron el balón liberador de paclitaxel *SeQuent® Please* y tan solo en dos series se empleó el BLF de paclitaxel Pantera Lux y el BLF DIOR®.
- En el tratamiento de la reestenosis intraestent, tanto el BLF de paclitaxel (*SeQuent® Please*) como el convencional mostraron un éxito clínico y angiográfico del procedimiento del 100%. En comparación con el balón convencional, el BLF produce una menor reestenosis binaria y pérdida luminal tardía de la lesión diana a los 6 meses, menores eventos adversos cardíacos graves asociados al dispositivo (6 meses) y al paciente (a 6 meses y 5 años), y una reducción de la necesidad de revascularización de la lesión/vaso diana. Sin embargo, estos cambios no se tradujeron en una reducción del porcentaje de trombosis, IAM o mortalidad tanto cardíaca como por cualquier causa.
- La comparación del balón de paclitaxel (*SeQuent® Please*) frente a estents de primera o segunda generación (paclitaxel o everolimus, respectivamente), no mostró diferencias significativas en las variables clínicas ni en la mayoría de las angiográficas, excepto la pérdida luminal tardía que fue inferior en el grupo tratado con BLF de paclitaxel.
- El análisis agrupado de las series de casos mostró resultados concordantes con los observados en los ECAs. El análisis estratificado realizado en estos estudios parece apuntar a una mayor tasa de revascularización en los pacientes tratados con BLF debido a reestenosis en DES que en aquellos con reestenosis en estent metálico desnudo (BMS). No se encontraron diferencias en la tasa de trombosis y de mortalidad. Solo una serie encontró una menor tasa de IAM.
- La evidencia disponible no aporta información concluyente sobre la duración de la terapia de antiagregación plaquetaria tras el

tratamiento de la reestenosis intraestent con BLF de paclitaxel, así como tampoco si el uso de estos dispositivos podría reducir la duración de dicha terapia. Además se desconoce si existen diferencias de seguridad y eficacia entre los BLF de paclitaxel disponibles en el mercado puesto que no se han localizado estudios que comparen los distintos balones.

Lesiones coronarias de novo

- La evidencia científica disponible sobre la seguridad y eficacia/efectividad del balón liberador de fármaco (BLF) en el tratamiento de las lesiones coronarias de novo procede de 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) cuya calidad de la evidencia global fue moderada y 6 registros multicéntricos de calidad muy baja (series de casos). Los estudios fueron realizados en múltiples escenarios clínicos, por lo que la heterogeneidad derivada de este contexto limita los propios resultados. El balón con mayor número de estudios es el *SeQuent® Please* (5 estudios), seguido del *DIOR®* y el *Pantera Lux* (2 cada uno) y por último el *IN.PACT™ Falcon* (con 1).
- La estrategia única con BLF se ha utilizado sobre todo en lesiones de pequeño vaso y en la rama secundaria de bifurcaciones. En el caso de precisar rescate con un estent debido a una complicación en el procedimiento, se puede prever una tendencia a un peor resultado de esos pacientes. Si se utiliza un estent metálico de forma sistemática con el BLF, debería evitarse la pérdida del lecho de la lesión que conlleva la malposición del estent o el balón (*geographic miss*), mediante la colocación del estent metálico primero, y posteriormente el BLF.
- La evidencia hasta la fecha es mayoritaria para la comparación de BLF con estents recubiertos de primera generación (paclitaxel) lo que no ofrece una respuesta actualizada a la seguridad y eficacia de la técnica. Los resultados en las comparaciones de los BLF con estents recubiertos de segunda generación son inferiores y la comparación con estent metálico es escasa, al igual que la evidencia de su utilización en lesiones de oclusión total crónica.
- En el SCACEST el resultado del BLF es insatisfactorio, con una elevada tasa de rescate con estent metálico cuando se trata de estrategia balón “única”, sin ventajas aparentes. En bifurcaciones, su uso en la rama secundaria tampoco tendría una ventaja sobre otra estrategia ya que no parece superior a las técnicas que utilizan un balón convencional.

- En la interpretación de las variables existen varias limitaciones, como la utilización de una variable angiográfica como resultado primario, que limita la potencia para detectar eventos clínicos, las diferencias en la definición de algunas variables, sobre todo aquellas compuestas como la MACE o la infraestimación del fallo del dispositivo al no contabilizarse aquellas situaciones en las que se precisa rescate con estent.
- Una de las indicaciones que más se ha promovido sobre el uso de BLF tiene como protagonista a la duración o la contraindicación de la doble antiagregación necesaria tras los estents y más aún tras un estent recubierto. Sin embargo solo un estudio analiza esta variable, solo en términos de duración y no de correlación con trombosis del estent.

7 Bibliografía

1. Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo J. Cardiopatía isquémica 2014. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J editores. HARRISON Principios de Medicina Interna [Internet]. The McGraw Hill Companies; 2014. 18ª. [citado 2 jun 2014]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aid=57156437>.
2. De Dios Pérez S, Granda Nistal C, De Lagarde Sebastián M. Capítulo 22. Cardiopatía isquémica. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Prado O, Gómez Cuervo C, De Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA, et al., editors. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 7ª ed. Madrid: Merck Sharp & Dohme Corp; 2012.
3. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003.
4. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. Heart. 2010;96(14):1095-101.
5. Medrano Alberio MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión sistemática de la literatura. Rev Esp Salud Pública. 2006;80:5-15.
6. Ferreira-Gonzalez I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2014;67(2):139-44.
7. García del Blanco B, Rumoroso Cuevas J, Hernández Fernández F, Trillo Nouche R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2012) Rev Esp Cardiol. 2013;66(11):894-904.
8. García del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas J, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 23rd Official report of the Spanish Society of Cardiology

Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2013). *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(12):1013-23.

9. Observatorio Mundial de la salud. Informe Estadísticas mundiales de salud 2014 [Internet]. Ginebra: OMS; 2014 [citado 2 jun 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf?ua=1.
10. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Luengo Fernandez R, Leal J, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics. Brussels: European Heart Network, European Society of Cardiology (ESC); 2012 [citado 4 jun 2014]. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
11. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, Del Nogal Sáez F, Bodí V, Bastera N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68 (2): 98-106.
12. Defunciones y tasas de morbilidad hospitalaria en función de la causa año 2012 [Base de datos en internet]. Instituto Nacional de Estadística [citado 2 jun 2014]. Disponible en: www.ine.es.
13. Organización Mundial de la Salud. Estimadores de salud mundiales. Estadísticas de salud y sistemas de información. Informes de carga de enfermedad 2000-2012. Ginebra: OMS; [citado 2 jun 2014]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
14. OECD Statsextracts [Base de datos en internet]. OECD; Health Status. Disponible en: http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#.
15. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
16. O’Gara P, Kushner F, Ascheim D, Casey D, Jr Chung M, de Lemos J, et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/

American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;61:e78-140.

17. Myocardial infarction with ST-segment elevation. Clinical Guideline. National Clinical Guideline Centre. NICE; 2013.
18. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömqstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-619.
19. Hamm C, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(23):2999-3054.
20. Levine G, Bates E, Blankenship J, Bailey S, Bittl J, Cercek B, et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circ J. 2011;124(23):574-651.
21. Serruys P, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961-72.
22. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26(8):804-47.
23. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J. 2012;33(5):606-13.
24. Meier P LA. Optimal duration of clopidogrel therapy: the shorter the longer? Eur Heart J. 2013;34(23):1705-7.

25. Cassese S BR, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3078-87.
26. Amin AP, Spertus JA, Cohen DJ, Chhatrwalla A, Kennedy KF, Vilain K, et al. Use of drug-eluting stents as a function of predicted benefit: clinical and economic implications of current practice. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1145-52.
27. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato M, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circ J*. 2012;125(23):2873-91.
28. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2013;99(5):327-33.
29. Navarese EP, Austin D, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, James S, et al. Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(4):279-87.
30. Loh JP, Waksman R. Paclitaxel Drug-Coated Balloons. A review of current status and emerging applications in native coronary artery de novo lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2012;5(10):1001-12.
31. Waksman R, Pakala R. Drug-eluting balloon: the comeback kid? *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(4):352-8.
32. Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, Zeymer U, Wöhrle J, R. J. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: updated recommendations from a consensus group. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:785-97.
33. Lupi A, Rognoni A, Secco GG, Porto I, Nardi F, Lazzeri M, et al. Drug eluting balloon versus drug eluting stent in percutaneous coronary interventions: Insights from a meta-analysis of 1462 patients. *Int J Cardiol*. 2013;168:4608-16.
34. Yu C-M, Kwong JSW, Sanderson JE. Drug-eluting balloons for coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:197-206.

35. Fröhlich GM, Lansky AJ, Ko DT, Archangelidi O, De Palma R, Timmis A, et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions - a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11:123.
36. Zhang T, Sun S, Shen L, He B. Drug-Eluting Balloons for De novo Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Angiographic and Clinical Data. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:1021-30.
37. The GRADE working group. GRADE guidelines - best practices using the GRADE framework [Internet]; 2013 [citado 18 nov 2014]. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm.
38. 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(17):2344-51.
39. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126(16):2020-35.
40. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, version 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [citado ene 2014]. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
41. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):158-72.
42. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
43. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinićek S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381(9865):461-7.
44. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2013;166(3):527-33.

45. Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FTN, Torguson R, Stahnke S, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: Results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*. 2013;9(5):613-9.
46. Ali RM, Degenhardt R, Zambahari R, Tresukosol D, Ahmad WA, Kamar H, et al. Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus. *EuroIntervention*. 2011;7 Suppl K:K83-92.
47. 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(24):2473-80.
48. 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(4):311-6.
49. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, Figulla H-R, Vallbracht C, Leschke M, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:165-74.
50. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2327-37.
51. Toelg R, Merkely B, Erglis A, Hoffman S, Bruno H, Kornowski R, et al. Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry. *EuroIntervention*. 2013;9(2): 251-8.
52. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, et al. Clinical results of *SeQuentPlease* paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *SeQuentPlease* world wide registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1733-8.
53. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with

sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):149-54.

54. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. Results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):204-11.
55. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):323-30.
56. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation.* 2009;119(23):2986-94.
57. 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(15):1377-82.
58. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1378-86.
59. Vaquerizo B, Serra A, Miranda-Guardiola F, Martínez V, Gómez-Hospital J, Íñiguez A, et al. One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from spanish multicenter registry. *Journal of Interventional Cardiology.* 2011;24(6):518-28.
60. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, Stahnke S, Torguson R, von Strandmann RP, et al. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention.* 2011;7(6):705-10.

61. López-Mínguez J, Nogales J, Doncel L, Sandoval J, Romany S, Martínez P, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention*. 2014;10:50-7.
62. Vos NS, Dirksen MT, Vink MA, Van Nooijen FC, Amoroso G, Herrman JPR, et al. Safety and feasibility of a PAclitaxel-eluting balloon angioplasty in Primary Percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): One-year clinical outcome of a pilot study. *EuroIntervention*. 2014;10(5):584-90.
63. Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, Duckers H, Regar E, et al. Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomised trial, balloon first vs. stent first. *EuroIntervention*. 2011;7(6):711-22.
64. Kaul U, Unverdorben M, Degenhardt R, Seth A, Bahl VK, Hiremath SMS, et al. The Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with a cobalt-chromium stent in two different sequences to treat de novo coronary artery lesions: An angiographic follow up study. *Indian Heart J*. 2013;65:510-7.
65. Wöhrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha AM, Miljak T, et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart*. 2011;97:1338-42.
66. Calé R, Sousa PJ, Pereira E, Araújo P, Vitorino S, Vinhas H, et al. One-year clinical outcomes of percutaneous treatment with drug-eluting balloons: Results from a multicenter registry. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013;32(5):361-9.
67. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, Olivecrona G, Venetsanos D, Harnek J. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroIntervention*. 2012;8:444-9.
68. Clever Y, Cremers B, Speck U, Dietz U, Böhm M, Scheller B. Influence of a paclitaxel coated balloon in combination with a bare metal stent on restenosis and endothelial function: Comparison with a drug eluting stent and a bare metal stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(2):323-31.

69. Fischer D, Scheller B, Schafer A, Klein G, Bohm M, Clever Y, et al. Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention*. 2012;8(4):450-5.
70. Hamm C, Cremers B, Moellmann H, Möbius-Winkler S, Zeymer U, Vrolix M, et al. Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon in Combination with the *Coroflex Blue* Stent vs the Sirolimus Coated Cypher Stent in the Treatment of Advanced Coronary Artery Disease. Oral presentation at Scientific Sessions, American Heart Association Congress; Orlando, Florida.
71. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1897-907.
72. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(2):165-71.
73. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2152-60.
74. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Pinieck S, Schulz S, Kufner S, et al. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2710-6.
75. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, Biondi-Zoccai GG, Babic R, Airolidi F, et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *Am Heart J*. 2007;153(3):354-9.
76. Garg S, Smith K, Torguson R, Okabe T, Slottow TL, Steinberg DH, et al. Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(1):9-14.

77. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Dutary J, Zueco J, Cequier A, García-Touchard A, et al. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(7):728-37.
78. Byrne RA, Joner M, Alfonso F, Kastrati A. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:13-23.
79. Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, Scheller B, German Drug-eluting Balloon Consensus Group. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention.* 2011;7(Suppl K):K125-8.
80. Alfonso F, García J, Pérez-Vizcayno MJ, Hernando L, Hernandez R, Escaned J, et al. New stent implantation for recurrences after stenting for in-stent restenosis: implications of a third metal layer in human coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(11):1036-8.
81. Byrne RA, Joner M, Tada T, Kastrati A. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiol.* 2012;60(5):473-89.
82. Alfonso F. RIBS IV: Paclitaxel-Eluting Balloons vs. Everolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary In-Stent Restenosis of DES. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); Washintong, DC.* 2014.
83. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guía de práctica clínica sobre la revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(12):1485.e1-e76.
84. Ellis SG, Popma JJ, Lasala JM, Koglin JJ, Cox DA, Hermiller J, et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1193-200.
85. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(14):1373-80.

86. Bonaventura K, Leber A, Sohns C, Roser M, Boldt L, Kleber FX, et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:573-84.
87. Dorenkamp M, Boldt J, Leber A, Sohns C, Roser M, Boldt L, et al. Cost-Effectiveness of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty in Patients With Drug-Eluting Stent Restenosis. *Clin Cardiol.* 2013;36(7):407-13.
88. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, Nathoe H, Dens J, Naber C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(7):1138-46.
89. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart.* 2010;96(16):1291-6.
90. Cassese S, Kastrati A. Not all drug-eluting balloons are equally good for patients, not all patients are equally suitable for drug-eluting balloons. *EuroIntervention.* 2012;8:417-21.
91. Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ducci K, Falsini G, et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with *Xience V* drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. *Am Heart J.* 2013;166(5):920-6.
92. Otto S, Nitsche K, Gassdorf J, Janiak F, Jung C, Goebel B, et al. Longterm cardiovascular outcome after bare-metal stenting post-dilated with the paclitaxel-eluting balloon is non-inferior compared to the *Xience V* drug-eluting stent: 2-year clinical data from the octopus trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12).
93. García-García H, Gomez-Lara J, Garg S, Seok Shin E, Goedhart D, Serruys PW. A comparison of the distribution of necrotic core in bifurcation and no bifurcation coronary lesions: an in vivo assessment using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *EuroIntervention.* 2010;6:321-7.

94. Zimarino M, Corazzini A, Ricci F, Di Nicola M, De Caterina R. Late thrombosis after double versus single drug-eluting stent in the treatment of coronary bifurcations. A meta-analysis of randomized and observational studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:687-95.
95. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention.* 2011;7 Suppl K:K61-5.
96. Sgueglia GA, Todaro D, Bisciglia A, Conte M, Stipo A, Pucci E. Kissing inflation is feasible with all second-generation drug-eluting balloons. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2011;12(5):280-5.
97. Wohrle J, Werner GS. Paclitaxel-coated balloon with bare-metal stenting in patients with chronic total occlusions in native coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81(5):793-9.
98. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, Lobo L, Cano S, Del Angel JG, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1854-66.
99. Cremers B, Toner J, Schwartz L, von Oepen R, Speck U, Kaufels N, et al. Inhibition of neointimal hyperplasia with a novel zotarolimus coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:469-76.
100. Jiménez-Navarro MF, Curiel E, Hernández JM, Alonso JH, Dominguez A, Gómez JJ, et al. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tras revascularización coronaria percutánea. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(4):365-71.
101. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang J, Caputo R. Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting stents in coronary artery disease. *N Eng J Med.* 2010;362:1663-74.
102. Serra A. Results of paclitaxel eluting ballon (DIOR) for the treatment of in-stent restenosis and small vessel at 1-year follow-up: insights from the Spanish Registry. *EuroPCR*; 2011.
103. Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, Böhm M, Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol.* 2009;98:325-30.

104. Radke PW, Joner M, Joost A, Byrne RA, Hartwig S, Bayer G, et al. Vascular effects of paclitaxel following drug-eluting balloon angioplasty in a porcine coronary model: the importance of excipients. *EuroIntervention*. 2011;7:730-7.
105. Mehran R, Dangas G, Abizaid A, Mintz G, Lansky A, Satler L. Angiographic patterns of in-stent restenosis. Classification and implications for long term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8.
106. NICE medical technology guidance 1. *SeQuentPlease* balloon catheter for in-stent coronary restenosis. NHS National institute for health and clinical excellence; 2010.
107. Hintringer K, Warmuth M. [Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with paclitaxel-coated drug-eluting balloon(DEB)]. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2013. (Decision Support Document; 24).
108. Drug eluting balloon (DEB) for coronary heart disease - An update. Putrajaya: Health Technology Assessment (MaHTAS) section, medical division; 2012. Informe N.º: 009.

Anexos

Anexo I. Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda limitada a ensayos clínicos, mayo de 2014.

Bases de datos de ensayos publicados

Cochrane Library (Wiley)

#1	MeSH descriptor: [Coronary Stenosis] or ((coronary or artery) and (stenos* or restenos* or Thrombos*):ti,ab,kw (Word variations have been searched))
#2	drug-eluting or "drug eluting" or drug-coated or "drug coated" or paclitaxel-coated or "paclitaxel coated"
#3	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] or ((angioplasty and coronary and balloon):ti,ab,kw)
#4	adult*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) or MeSH descriptor: [Adult]
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Bases de datos generales

Medline (Pubmed)

#1	"Coronary Stenosis"[Mesh] OR ((coronary[TIAB] OR artery[TIAB]) AND (stenos*[TIAB] OR restenos*[TIAB] OR Thrombos*[TIAB]))
#2	"Angioplasty, Balloon, Coronary"[Mesh] OR (angioplasty[TIAB] AND coronary[TIAB] AND balloon[TIAB])
#3	drug-eluting[TIAB] OR "drug eluting"[TIAB] OR drug-coated[TIAB] OR "drug coated"[TIAB] OR paclitaxel-coated[TIAB] OR "paclitaxel coated"[TIAB]
#4	animals NOT ((animals OR animal) AND (humans OR human))
#5	(#1 AND #2 AND #3) NOT #4

Embase (Ovid)

#1	coronary artery obstruction/ OR ("Coronary Stenosis" or ((coronary or artery) and (stenos* or restenos* or Thrombos*))) .ti,ab.
#2	percutaneous transluminal angioplasty balloon/ OR (angioplasty and coronary and balloon).ti,ab.
#3	(drug-eluting OR "drug eluting" OR drug-coated OR "drug coated" OR paclitaxel-coated OR "paclitaxel coated")
#4	Animal* NOT (animal* AND Human*)
#5	(#1 AND #2 AND #3) NOT #4

Isi Wok (Web Of Science)

#1	TOPIC: ("Coronary Stenosis" or ((coronary or artery) AND (stenos* or restenos* or Thrombos*))) OR TITLE: ("Coronary Stenosis" or ((coronary or artery) AND (stenos* or restenos* or Thrombos*)))
#2	TOPIC: (angioplasty and coronary and balloon) OR TITLE: (angioplasty and coronary and balloon)
#3	TOPIC: (drug-eluting OR "drug eluting" OR drug-coated OR "drug coated" OR paclitaxel-coated OR "paclitaxel coated") OR TITLE: (drug-eluting OR "drug eluting" OR drug-coated OR "drug coated" OR paclitaxel-coated OR "paclitaxel coated")
#4	TOPIC: ("Comparative Study" OR "Multicenter Study" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Clinical Trial" OR "Twin Study") OR TOPIC: (adult OR aged OR "middle age")
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Bases de datos de ensayos en marcha

ClinicalTrials.gov, Current Controlled trials, ICTRP (OMS)

#1	Coronary Thrombos* angioplasty and coronary and balloon
#2	Coronary stenos* angioplasty and coronary and balloon
#3	Coronary restenos* angioplasty and coronary and balloon
#4	#1 OR #2 OR #3

Anexo II. Sistema GRADE: definición de nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Factores que permiten bajar o subir la calidad de la evidencia

Nivel de evidencia	
Alta	Es muy improbable que las investigaciones adicionales modifiquen la certidumbre con respecto al cálculo del efecto.
Moderada	Probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la incertidumbre con respecto al cálculo del efecto, y pueden modificarlo.
Baja	Muy probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la certidumbre con respecto al cálculo del efecto, y es posible que lo modifiquen.
Muy baja	Cualquier cálculo del efecto es muy dudoso.
Fuerza de recomendación	
Débil	Es débil a favor, cuando se concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación probablemente superan los perjudiciales, aunque no está completamente seguro. En cambio es débil en contra, cuando los efectos adversos probablemente superan a los beneficios.
Fuerte	Se confía en que los efectos beneficiosos superan los perjudiciales o viceversa, que los daños superen a los beneficios. En el primer caso la recomendación es fuerte a favor. En el segundo fuerte en contra.
Fuente: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64 (4):401-6. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines:14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J CLin Epidemiol. 2013; 66 (7): 719-25	
Factores que permiten bajar la calidad de la evidencia (ECAs)	
Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios	↓ 1 ó 2 grados
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 ó 2 grados
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 ó 2 grados
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 ó 2 grados
Sesgo de publicación	↓ 1 grado
Factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia (Observacionales)	
Magnitud del efecto importante	↑ 1 ó 2 grados
Gradiente dosis-respuesta relevante	↑ 1 grado
Impacto de las variables plausibles de confusión	↑ 1 grado
Fuentes: -Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64(4):401–6. -Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013 (citado 7 octubre 2014). Disponible en: www.guidelinedevelopment.org/handbook .	

Anexo III. Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																																																																																																				
Alfonso y cols. (58)	Diseño: ECA simple ciego n pacientes: 189 pacientes	Sexo (% hombres): 86% balón recubierto y 87% estent	Angiográficos <table><tr><th>Variable</th><th></th><th>Balón</th><th>Estent</th><th>P</th></tr><tr><td rowspan="2">Diámetro lumen mínimo (mm) (media±DE)</td><td>Después del procedimiento</td><td>2,20±0,5</td><td>2,50±0,4</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Seguimiento</td><td>2,03±0,6</td><td>2,44±0,6</td><td><0,001</td></tr><tr><td colspan="2">Reestenosis binaria (% pacientes) seguimiento</td><td>8,4</td><td>4,3</td><td>0,22</td></tr><tr><td rowspan="2">Diámetro del lumen (%) (medias±DE)</td><td>Después del procedimiento</td><td>18±11</td><td>9±13</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Seguimiento</td><td>24±20</td><td>13±15</td><td><0,001</td></tr><tr><td colspan="2">Éxito del procedimiento (% pacientes)</td><td>100*</td><td>100</td><td>1,00</td></tr><tr><td colspan="5">*Fue necesaria la colocación de estent liberador de fármaco (n: 7) o metálico (n: 1) debido a resultado insatisfactorio o disección coronaria significativa.</td></tr><tr><td colspan="5">Clínicos</td></tr><tr><td></td><td></td><td>Balón</td><td>Estent</td><td>P</td></tr><tr><td rowspan="3">Revascularización lesión diana (% pacientes)</td><td>Hospitalaria</td><td>0</td><td>0</td><td>1,00</td></tr><tr><td>9 meses</td><td>4</td><td>0</td><td>0,31</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>6</td><td>1</td><td>0,09</td></tr><tr><td rowspan="3">Revascularización vaso diana (% pacientes)</td><td>Hospitalaria</td><td>0</td><td>0</td><td>1,00</td></tr><tr><td>9 meses</td><td>4</td><td>1</td><td>0,21</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>6</td><td>2</td><td>0,17</td></tr><tr><td rowspan="3">Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)</td><td>Hospitalaria</td><td>0</td><td>4</td><td>0,06</td></tr><tr><td>9 meses</td><td>2</td><td>4</td><td>0,41</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>3</td><td>4</td><td>0,68</td></tr><tr><td>Trombosis del estent (% pacientes)</td><td>12 meses</td><td>1</td><td>0</td><td>----</td></tr><tr><td rowspan="3">Mortalidad por todas las causas (% pacientes)</td><td>Hospitalaria</td><td>0</td><td>0</td><td>1,00</td></tr><tr><td>9 meses</td><td>3</td><td>0</td><td>0,38</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>4</td><td>0</td><td>0,31</td></tr><tr><td rowspan="2">Mortalidad cardíaca (% pacientes)</td><td>Hospitalaria/ 9 meses</td><td>0</td><td>0</td><td>1,00</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>1</td><td>0</td><td>0,61</td></tr><tr><td>MACE (revascularización, IAM o mortalidad) (% pacientes)</td><td>12 meses</td><td>12</td><td>6</td><td>0,24</td></tr><tr><td rowspan="3">MACE (revascularización, IAM o mortalidad cardíaca) (% pacientes)</td><td>Hospitalaria</td><td>0</td><td>4</td><td>0,06</td></tr><tr><td>9 meses</td><td>5</td><td>5</td><td>0,97</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>8</td><td>6</td><td>0,60</td></tr></table>	Variable		Balón	Estent	P	Diámetro lumen mínimo (mm) (media±DE)	Después del procedimiento	2,20±0,5	2,50±0,4	<0,001	Seguimiento	2,03±0,6	2,44±0,6	<0,001	Reestenosis binaria (% pacientes) seguimiento		8,4	4,3	0,22	Diámetro del lumen (%) (medias±DE)	Después del procedimiento	18±11	9±13	<0,001	Seguimiento	24±20	13±15	<0,001	Éxito del procedimiento (% pacientes)		100*	100	1,00	*Fue necesaria la colocación de estent liberador de fármaco (n: 7) o metálico (n: 1) debido a resultado insatisfactorio o disección coronaria significativa.					Clínicos							Balón	Estent	P	Revascularización lesión diana (% pacientes)	Hospitalaria	0	0	1,00	9 meses	4	0	0,31	12 meses	6	1	0,09	Revascularización vaso diana (% pacientes)	Hospitalaria	0	0	1,00	9 meses	4	1	0,21	12 meses	6	2	0,17	Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	Hospitalaria	0	4	0,06	9 meses	2	4	0,41	12 meses	3	4	0,68	Trombosis del estent (% pacientes)	12 meses	1	0	----	Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	Hospitalaria	0	0	1,00	9 meses	3	0	0,38	12 meses	4	0	0,31	Mortalidad cardíaca (% pacientes)	Hospitalaria/ 9 meses	0	0	1,00	12 meses	1	0	0,61	MACE (revascularización, IAM o mortalidad) (% pacientes)	12 meses	12	6	0,24	MACE (revascularización, IAM o mortalidad cardíaca) (% pacientes)	Hospitalaria	0	4	0,06	9 meses	5	5	0,97	12 meses	8	6	0,60	Las variables angiográficas durante el seguimiento solo fueron evaluadas en 170 pacientes (92%). Las variables clínicas fueron evaluadas en el 100% de los pacientes. Durante el seguimiento se cuantificó un caso de trombosis del estent definitiva en el grupo de BLF (debido a la retirada de clopidogrel) que debutó como un IAM que precisó revascularización urgente.
Variable		Balón		Estent	P																																																																																																																																			
Diámetro lumen mínimo (mm) (media±DE)	Después del procedimiento	2,20±0,5		2,50±0,4	<0,001																																																																																																																																			
	Seguimiento	2,03±0,6		2,44±0,6	<0,001																																																																																																																																			
Reestenosis binaria (% pacientes) seguimiento		8,4		4,3	0,22																																																																																																																																			
Diámetro del lumen (%) (medias±DE)	Después del procedimiento	18±11		9±13	<0,001																																																																																																																																			
	Seguimiento	24±20		13±15	<0,001																																																																																																																																			
Éxito del procedimiento (% pacientes)		100*		100	1,00																																																																																																																																			
*Fue necesaria la colocación de estent liberador de fármaco (n: 7) o metálico (n: 1) debido a resultado insatisfactorio o disección coronaria significativa.																																																																																																																																								
Clínicos																																																																																																																																								
		Balón	Estent	P																																																																																																																																				
Revascularización lesión diana (% pacientes)	Hospitalaria	0	0	1,00																																																																																																																																				
	9 meses	4	0	0,31																																																																																																																																				
	12 meses	6	1	0,09																																																																																																																																				
Revascularización vaso diana (% pacientes)	Hospitalaria	0	0	1,00																																																																																																																																				
	9 meses	4	1	0,21																																																																																																																																				
	12 meses	6	2	0,17																																																																																																																																				
Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	Hospitalaria	0	4	0,06																																																																																																																																				
	9 meses	2	4	0,41																																																																																																																																				
	12 meses	3	4	0,68																																																																																																																																				
Trombosis del estent (% pacientes)	12 meses	1	0	----																																																																																																																																				
Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	Hospitalaria	0	0	1,00																																																																																																																																				
	9 meses	3	0	0,38																																																																																																																																				
	12 meses	4	0	0,31																																																																																																																																				
Mortalidad cardíaca (% pacientes)	Hospitalaria/ 9 meses	0	0	1,00																																																																																																																																				
	12 meses	1	0	0,61																																																																																																																																				
MACE (revascularización, IAM o mortalidad) (% pacientes)	12 meses	12	6	0,24																																																																																																																																				
MACE (revascularización, IAM o mortalidad cardíaca) (% pacientes)	Hospitalaria	0	4	0,06																																																																																																																																				
	9 meses	5	5	0,97																																																																																																																																				
	12 meses	8	6	0,60																																																																																																																																				
España	Criterios de exclusión: pacientes con reestenosis en vaso pequeño (diámetro ≤2,0 mm) o lesiones muy difusas (longitud >30 mm), reestenosis reciente (<1 mes), IAM, existencia de trombos intracoronarios o reestenosis en borde, contraindicación a antiagregantes plaquetarios, fallo renal o hepático, enfermedad vascular periférica severa o esperanza de vida <1 año.	Edad (años) (media±DE): 67±11 balón recubierto y 64±12 estent (p:0,02) Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 32% balón recubierto y 20% estent -Hiperlipidemia: 73% balón recubierto y 66% estent -Hipertensión: 72% balón recubierto y estent -Angina inestable: 40% balón recubierto y 45% estent																																																																																																																																						
RIBS V Clinical Trial	Intervención: SeQuent® Please balloon catheter. Concentración de paclitaxel: 3 µg/mm². Espaciador hidrofílico: iopromida n pacientes: 95	Tipo de lesión: reestenosis en estent metálico																																																																																																																																						
2014	Comparador: estent liberador de everolimus (Xience Prime™) n pacientes: 94 Seguimiento: 6 y 9 meses en variables angiográficas (mediana: 249 días; media grupo BLF: 271 días y grupo DES:) y 9 y 12 meses para variables clínicas Objetivo: comparar los resultados de los BLF con los estents liberadores de everolimus en reestenosis de estent metálico	Localización de lesión: -descendente anterior izquierda: 37% balón recubierto y 39% estent -circunfleja izquierda: 22% balón recubierto y 23% estent -coronaria derecha: 39% balón recubierto y 34% estent -injerto vena safena: 2% balón recubierto y 3% estent Patrón de reestenosis (clasificación Mehran)²: -focal (I): 40% balón recubierto y 36% estent -difusa (≥II): 60% balón recubierto y 64% estent																																																																																																																																						

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados				Notas	
Xu y cols. (54) China PEPCAD China ISR Trial 2014	Diseño: ECA simple ciego n pacientes: 215	Sexo (% hombres): 80,7% BLF y 81,1% estent	Angiográficos				El laboratorio independiente que realiza las angiografías desconoce el grupo de tratamiento de cada paciente. *En el análisis por intención de tratar (n: 109 en grupo balón y n: 106 en grupo estent) no se encontraron diferencias significativas. No se produjo ningún fallecimiento por causa cardiovascular.	
	Criterios de exclusión: IAM en una semana previa, bifurcación con diámetro de rama lateral ≥2,5 mm, trombo en vaso diana, fallo valvular crónico grave o NYHA IV, valvulopatía grave, ictus en los 6 meses previos o fallo renal grave (TFG<30ml/min).	Edad (años) (media±DE): 61,8±9,3 BLF y 62,1±9,3 estent						
			Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 40,4% BLF y 33% estent -Hiperlipidemia: 34,9% BLF y 33% estent -Hipertensión: 71,6% BLF y 65,1% estent -Angina inestable: 64,2% BLF y 57,5% estent -Enfermedad multivaso (≥2 vasos): 22% BLF y 20,8% estent					
	Intervención: SeQuent® Please balloon catheter. Concentración de paclitaxel: 3 µg/mm². Espaciador hidrofílico: iopromida n pacientes: 109 (113 lesiones)	Tipo de lesión: reestenosis estent liberador de fármaco	Clínicos*					
	Comparador: Taxus Liberté™ estent liberador de paclitaxel n pacientes: 106 (108 lesiones)	Localización de lesión: -descendente anterior izquierda: 41,6% BLF y 56,5% estent -circunfleja izquierda: 18,6% BLF y 12% estent -coronaria derecha: 39,8% BLF y 31,5% estent						
	Seguimiento: 9 meses variables angiográficas 1 y 12 meses variables clínicas	Patrón de reestenosis (clasificación Mehran): -focal (I): 68% BLF y 58,3% estent -difusa (II y III): 32% BLF y 41,7% estent						
	Objetivo: demostrar la eficacia del balón recubierto de paclitaxel en el tratamiento de la Reestenosis en estent liberador de fármacos en población no europea							

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados					Notas
Byrne y cols. (43)	Diseño: ECA simple ciego n pacientes: 402	Sexo (% hombres): 77% BLF, 67% estent y 71% convencional	Angiográficos					En el grupo tratado con BLF, 11 lesiones precisaron de estent de rescate. En 12 lesiones del grupo tratado con estent fue necesario realizar angioplastia. En el grupo tratado con balón convencional, 11 lesiones precisaron un estent liberador de fármaco. *Se produjo un IAM con onda Q en grupo tratado con BLF como en el grupo de estent y ninguno en pacientes sometidos a angioplastia.
Alemania	Criterios de exclusión: lesión en tronco principal izquierdo o en bypass coronario, IAM en 48 horas previas, shock cardiogénico, insuficiencia renal grave (TFG ≤30 ml/min), tumor u otras comorbilidades con una esperanza de vida <12 meses, contraindicación a medicación requerida o estent.	Edad (años) (media±DE): 67,7±10 BLF, 68,8±10 estent y 67±9 convencional						
Intracoronary Stenting and Angiographic Results: 3 Treatment Approaches (ISAR-DESIRE 3 Trial)	Intervención: SeQuent® Please balloon catheter, 3 µg/mm² de paclitaxel y espaciador hidrofílico de iopromida n pacientes: 137 (172 lesiones)	Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 41% BLF, 47% estent y 37% convencional -Hiperlipidemia: 79% BLF, 79% estent y 76% convencional -Hipertensión: 77% BLF, 77% estent y 67% convencional -Enfermedad multivaso: 94% BLF, 93% estent y 95% convencional						
2013	Comparador: estent Taxus Liberté™ n pacientes: 131 (168 lesiones)	Tipo de lesión: reestenosis estent liberador de fármaco (sirolimus, biolimus, everolimus y zotarolimus)						
	Comparador: balón convencional n pacientes: 134 (160 lesiones)	Localización de lesión: -descendente anterior izquierda: 34% BLF, 30% estent y 33% convencional -circunfleja izquierda: 31% BLF, 36% estent y 35% convencional -coronaria derecha: 34% BLF, 33% estent y 33% convencional						
	Seguimiento: 6-8 meses variables angiográficas y 12 meses variables clínicas	Patrón de reestenosis (clasificación Mehran)²: -focal (I): 69% BLF, 66% estent y convencional -difusa (≥II): 31% BLF, 34% estent y convencional						
	Objetivo: evaluar la no inferioridad del balón recubierto de paclitaxel vs. estent y la superioridad de ambos vs. balón convencional							

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																						
Habara y cols. (44) Japón 2013	Diseño: ECA n pacientes: 208 (213 lesiones) Criterios de exclusión: FEVI<30%, IAM en 72 horas previas, insuficiencia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dl), hipersensibilidad o contraindicación a medicación requerida, enfermedad sistémica severa, ICP en 28 días previos, implantación de estent liberador de fármacos en 6 meses previos, tortuosidad proximal o distal >90°, múltiples lesiones en vaso diana, oclusión total, lesiones calcificada o en bifurcación entre otros. Intervención: SeQuent® Please <i>balloon catheter</i>. Concentración de paclitaxel: 3 µg/mm². Espaciador hidrofílico: iopromida n pacientes: 137 (142 lesiones) Comparador: balón convencional n pacientes: 71 (71 lesiones) Seguimiento: 6 meses Objetivo: conocer la eficacia y seguridad del balón recubierto de fármaco en el tratamiento de Reestenosis en estent metálico o liberador de fármaco	Sexo (% hombres): 81% recubierto y 86% convencional Edad (años) (media±DE): 68±10 recubierto y 70±10 convencional Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 46% recubierto y 42% convencional -Hiperlipidemia: 83% recubierto y 82% convencional -Hipertensión: 85% recubierto y 85% convencional -<i>Angina inestable:</i> 93% recubierto y 93% convencional Tipo de lesión: reestenosis estent metálico (n: 123) o liberador de fármaco (n: 90) (69% sirolimus, 27% zotarolimus y 4% everolimus) Localización de lesión: -descendente anterior izquierda: 49% recubierto y 44% convencional -circunfleja izquierda: 18% recubierto y 21% convencional -coronaria derecha: 32% recubierto y 35% convencional Patrón de reestenosis (clasificación Mehran)²: -focal (I): 55% recubierto y 48% convencional -difusa (II y III): 45% recubierto y 52% convencional	Angiográficos <table><tr><th>Variable</th><th>Recubierto</th><th>Convencional</th><th>P</th></tr><tr><td>Éxito angiográfico (% pacientes)</td><td>100</td><td>100</td><td>>0,99</td></tr><tr><td>Pérdida luminal tardía lesión diana (mm)</td><td>0,11±0,33</td><td>0,49±0,50</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Reestenosis lesión diana (% pacientes)</td><td>4,3</td><td>31,9</td><td><0,001</td></tr></table> Clínicos (n:207) <table><tr><th>Variable</th><th>Recubierto</th><th>Convencional</th><th>P</th></tr><tr><td rowspan="2">Revascularización (% pacientes)</td><td>Lesión diana</td><td>2,9</td><td>31,0</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Vaso diana</td><td>6,6</td><td>31,0</td><td><0,001</td></tr><tr><td rowspan="2">Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)</td><td>Onda Q</td><td>0</td><td>0</td><td>----</td></tr><tr><td>Onda no Q</td><td>0</td><td>0</td><td>----</td></tr><tr><td>Mortalidad por todas las causas (% pacientes)</td><td>0</td><td>0</td><td>----</td></tr><tr><td>Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)</td><td>0</td><td>0</td><td>----</td></tr><tr><td>Trombosis estent (% pacientes)</td><td>0</td><td>0</td><td>----</td></tr><tr><td>MACE (revascularización vaso diana, IAM, trombosis del estent o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)*</td><td>6,6</td><td>31,0</td><td><0,001</td></tr></table> *Estos eventos se deben a procesos de revascularización. En el grupo de pacientes tratados con BLF, se observó una menor tasa de reestenosis en aquellos con reestenosis en estent metálico vs. con reestenosis en liberador de fármaco (1,1% vs. 9,1%; p: 0,04). La pérdida luminal tardía también fue menor en pacientes con reestenosis en metálico vs. liberador de fármaco (0,05±0,28 mm vs. 0,18±0,38 mm; p: 0,03). Esta diferencia no fue observada en pacientes tratados con balón convencional.	Variable	Recubierto	Convencional	P	Éxito angiográfico (% pacientes)	100	100	>0,99	Pérdida luminal tardía lesión diana (mm)	0,11±0,33	0,49±0,50	<0,001	Reestenosis lesión diana (% pacientes)	4,3	31,9	<0,001	Variable	Recubierto	Convencional	P	Revascularización (% pacientes)	Lesión diana	2,9	31,0	<0,001	Vaso diana	6,6	31,0	<0,001	Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	Onda Q	0	0	----	Onda no Q	0	0	----	Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	0	0	----	Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	0	0	----	Trombosis estent (% pacientes)	0	0	----	MACE (revascularización vaso diana, IAM, trombosis del estent o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)*	6,6	31,0	<0,001	El balón recubierto fue empleado en 86 casos de reestenosis en estent metálico y en 56 con reestenosis en estent liberador de fármaco, mientras que 37 lesiones en estent metálico y 34 en liberador de fármaco fueron tratadas con balón convencional (p: 0,24). En el grupo tratado con balón recubierto, 3 pacientes precisaron un estent adicional y 1 en el grupo de balón convencional.
Variable	Recubierto	Convencional	P																																																							
Éxito angiográfico (% pacientes)	100	100	>0,99																																																							
Pérdida luminal tardía lesión diana (mm)	0,11±0,33	0,49±0,50	<0,001																																																							
Reestenosis lesión diana (% pacientes)	4,3	31,9	<0,001																																																							
Variable	Recubierto	Convencional	P																																																							
Revascularización (% pacientes)	Lesión diana	2,9	31,0	<0,001																																																						
	Vaso diana	6,6	31,0	<0,001																																																						
Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	Onda Q	0	0	----																																																						
	Onda no Q	0	0	----																																																						
Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	0	0	----																																																							
Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	0	0	----																																																							
Trombosis estent (% pacientes)	0	0	----																																																							
MACE (revascularización vaso diana, IAM, trombosis del estent o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)*	6,6	31,0	<0,001																																																							

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas
Rittger y cols. (57)	Diseño: ECA simple ciego n pacientes: 110	Sexo (% hombres): 72% BLF y 68% convencional	Angiográficos	Fue necesaria la implantación de un estent metálico en un paciente en cada grupo debido a resultado insatisfactorio o disección. Dos de los 14 pacientes que precisaron de revascularización en el grupo tratado con balón convencional fueron derivados a cirugía. Se produjo un fallecimiento en grupo tratado con balón convencional debido a una septicemia.
Alemania	Criterios de exclusión: trombos o lesiones múltiples en vaso diana, lesión en bifurcación o en injerto de bypass, oclusión total, lesiones ostiales o en coronaria principal izquierda, cirugía planificada en 6 meses, contraindicación a terapia de doble antiagregación.	Edad (años) (media±DE): 69,8±10,8 BLF y 64,0±11,3 convencional		
PEPCAD-DES (PEPCAD DES-Treatment of DES-In-Stent Restenosis With SeQuent® Please	Intervención: SeQuent® Please balloon catheter. Concentración de paclitaxel: 3 µg/mm². Espaciador hidrofílico: iopromida n pacientes: 72	Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 36% BLF y 34% convencional -Dislipemia: 81,9% BLF y 71,1% convencional -Hipertensión: 94,4% BLF y 94,7% convencional -Angina inestable: 4,2% BLF y 2,6% convencional		
Paclitaxel Eluting PTCA Catheter)	Comparador: balón convencional n pacientes: 38	Tipo de lesión: reestenosis liberador de sirolimus, everolimus o paclitaxel.		
2012	Seguimiento: 6 meses	Localización de lesión: -descendente anterior izquierda: 33% BLF y 39% convencional -circunfleja izquierda: 32% BLF y 4,9% convencional -coronaria derecha: 34,7% recubierto y 46,3% convencional		
	Objetivo: evaluar la eficacia del balón medicado en comparación con el balón convencional para el tratamiento de reestenosis intra-estent.	Patrón de reestenosis (clasificación Mehran) ² : -focal (I): 65% recubierto y 65% convencional -difusa (≥II): 34,7% recubierto y 34,2% convencional		

Fue necesaria la implantación de un estent metálico en un paciente en cada grupo debido a resultado insatisfactorio o disección. Dos de los 14 pacientes que precisaron de revascularización en el grupo tratado con balón convencional fueron derivados a cirugía. Se produjo un fallecimiento en grupo tratado con balón convencional debido a una septicemia.

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas
Scheller y cols. (55)	Diseño: ECA doble ciego n pacientes: 108	Sexo (% hombres): 78% recubierto y 57% convencional	Angiográficos	En el 6% de los pacientes tratados con BLF y el 4% del grupo convencional precisaron de estents adicionales.
Alemania	Criterios de exclusión: IAM en 72 horas previas, insuficiencia renal (creatinina sérica >2,0 mg/dl), hipersensibilidad o contraindicación a medicación requerida (no especificaron el criterio de exclusión angiográfica).	Edad (años) (media±DE): 65±10 recubierto y 66±9,8 convencional		
PACCOATH ISR (Treatment of In-Stent Restenosis by Paclitaxel Coated PTCA Balloons)	Intervención: SeQuent® Please <i>balloon catheter</i> . Concentración de paclitaxel: 3 µg/mm². Espaciador hidrofílico: iopromida n pacientes: 54	Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 17% recubierto y 31% convencional -Hiperlipidemia: 78% recubierto y 72% convencional -Hipertensión: 82% recubierto y 82% convencional -Angina inestable: 37% recubierto y 41% convencional -Enfermedad multivaso (≥2 vasos) (% pacientes): 83% recubierto y 76% convencional	Clínicos*	En este estudio fueron incluidos 4 pacientes con reestenosis intra-estent liberador de fármaco. Dos de ellos fueron tratados con balón convencional y dos con BLF.
2012	Comparador: balón convencional n pacientes: 54	Tipo de lesión: reestenosis estent metálico (96%)		
	Seguimiento: 6 meses variables angiográficas 1, 2 y 5 años variables clínicas (5,4±1,2 años, máximo 6,4 años)	Localización de lesión: -descendente anterior izquierda: 43% recubierto y 46% convencional -circunfleja izquierda: 24% recubierto y 22% convencional -coronaria derecha: 33% recubierto y 32% convencional		*La tasa de eventos fue acumulada.
	Objetivo: presentar resultados clínicos a largo plazo de pacientes incluidos en ensayo PACCOATH ISR (balón recubierto de paclitaxel vs. convencional en tratamiento de la reestenosis intra-estent)	Patrón de reestenosis (clasificación Mehran): -focal (I): 20% recubierto y 25% convencional -difusa (≥II): 80% recubierto y 75% convencional		A los 5 años continuaron 47 pacientes en el grupo con BLF y 37 en el grupo convencional.

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																							
Habara y cols. (53) Japón 2011	Diseño: ECA simple ciego n pacientes: 50 Criterios de exclusión: síndrome coronario agudo, insuficiencia renal (TFG<30 ml/min), implantación estent 6 meses previos, enfermedad sistémica severa, condiciones que imposibilitan seguimiento angiográfico, longitud reestenosis <26 mm, diámetro del vaso 2,5-3,5 mm, lesión en principal izquierda, ostial, en bifurcación o totalmente ocluida. Intervención: SeQuent® Please <i>balloon catheter</i>. Concentración de paclitaxel: 3 µg/mm². Espaciador hidrofílico: iopromida n pacientes: 25 Comparador: balón convencional n pacientes: 25 Seguimiento: 6 meses Objetivo: conocer la eficacia del BLF en el tratamiento de reestenosis de estent liberador de sirolimus	Sexo (% hombres): 76% BLF y 96% convencional Edad (años) (media±DE): 69,9±11 BLF y 68,9±9,9 convencional Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 56% BLF y 68% convencional -Hiperlipidemia: 60% BLF y 64% convencional -Hipertensión: 60% BLF y 68% convencional -IAM previo: 32% BLF y 56% convencional Tipo de lesión: reestenosis en estent liberador de sirolimus Localización de lesión: -descendente anterior izquierda (64% BLF y 44% convencional) -circunfleja izquierda (8% BLF y 24% convencional) -coronaria derecha (28% BLF y 32% convencional) Patrón de reestenosis (clasificación Mehran):²: -focal (I): 52% BLF y 64% convencional -difusa (II y III): 48% BLF y 36% convencional	Angiográficos (n:47) <table><tr><th>Variable</th><th>Recubierto</th><th>Convencional</th><th>p</th></tr><tr><td>Éxito angiográfico (% pacientes)</td><td>100</td><td>100</td><td>1,00</td></tr><tr><td rowspan="2">Pérdida luminal tardía (mm)</td><td>Lesión diana</td><td>0,17±0,45</td><td>0,72±0,56</td><td>0,001</td></tr><tr><td>En el segmento</td><td>0,18±0,45</td><td>0,72±0,55</td><td>0,001</td></tr><tr><td rowspan="3">Reestenosis binaria (% pacientes)</td><td>Total</td><td>8,7 (n:23)</td><td>62,5 (n:24)</td><td>0,0001</td></tr><tr><td>Reestenosis intra-estent focal</td><td>0 (n:12)</td><td>50,0 (n:16)</td><td>0,004</td></tr><tr><td>Reestenosis intra-estent difusa</td><td>18,2 (n:11)</td><td>87,5 (n:8)</td><td>0,005</td></tr></table> Clínicos (n:50) <table><tr><th>Variable</th><th>Recubierto</th><th>Convencional</th><th>p</th></tr><tr><td rowspan="3">Revascularización lesión diana (%pacientes)*</td><td>Total</td><td>4,3 (n:23)</td><td>41,7 (n:24)</td><td>0,003</td></tr><tr><td>Reestenosis intra-estent focal</td><td>0 (n:12)</td><td>37,5 (n:16)</td><td>0,021</td></tr><tr><td>Reestenosis intra-estent difusa</td><td>9,1 (n:11)</td><td>50,0 (n:8)</td><td>0,071</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de MACE (revascularización de lesión diana, IAM o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)</td><td>96</td><td>60</td><td>0,005</td></tr><tr><td>Terapia doble antiagregación plaquetaria (% pacientes)</td><td>100%</td><td>100%</td><td>----</td></tr></table> *Considerada variable angiográfica por los autores.	Variable	Recubierto	Convencional	p	Éxito angiográfico (% pacientes)	100	100	1,00	Pérdida luminal tardía (mm)	Lesión diana	0,17±0,45	0,72±0,56	0,001	En el segmento	0,18±0,45	0,72±0,55	0,001	Reestenosis binaria (% pacientes)	Total	8,7 (n:23)	62,5 (n:24)	0,0001	Reestenosis intra-estent focal	0 (n:12)	50,0 (n:16)	0,004	Reestenosis intra-estent difusa	18,2 (n:11)	87,5 (n:8)	0,005	Variable	Recubierto	Convencional	p	Revascularización lesión diana (%pacientes)*	Total	4,3 (n:23)	41,7 (n:24)	0,003	Reestenosis intra-estent focal	0 (n:12)	37,5 (n:16)	0,021	Reestenosis intra-estent difusa	9,1 (n:11)	50,0 (n:8)	0,071	Supervivencia libre de MACE (revascularización de lesión diana, IAM o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)	96	60	0,005	Terapia doble antiagregación plaquetaria (% pacientes)	100%	100%	----	No se produce ningún fallecimiento, IAM o trombosis del estent en ambos grupos durante el periodo de seguimiento. Los casos de MACE se tratan de procesos de revascularización repetidos.
Variable	Recubierto	Convencional	p																																																								
Éxito angiográfico (% pacientes)	100	100	1,00																																																								
Pérdida luminal tardía (mm)	Lesión diana	0,17±0,45	0,72±0,56	0,001																																																							
	En el segmento	0,18±0,45	0,72±0,55	0,001																																																							
Reestenosis binaria (% pacientes)	Total	8,7 (n:23)	62,5 (n:24)	0,0001																																																							
	Reestenosis intra-estent focal	0 (n:12)	50,0 (n:16)	0,004																																																							
	Reestenosis intra-estent difusa	18,2 (n:11)	87,5 (n:8)	0,005																																																							
Variable	Recubierto	Convencional	p																																																								
Revascularización lesión diana (%pacientes)*	Total	4,3 (n:23)	41,7 (n:24)	0,003																																																							
	Reestenosis intra-estent focal	0 (n:12)	37,5 (n:16)	0,021																																																							
	Reestenosis intra-estent difusa	9,1 (n:11)	50,0 (n:8)	0,071																																																							
Supervivencia libre de MACE (revascularización de lesión diana, IAM o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)	96	60	0,005																																																								
Terapia doble antiagregación plaquetaria (% pacientes)	100%	100%	----																																																								

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en tratamiento de reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																																									
Unverdorben y cols. (56) Alemania Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease II Trial (PEPCAD II) 2009	Diseño: ECA sin ocultación de la intervención n pacientes: 131 Criterios de exclusión: IAM en las 48 h previas, insuficiencia renal (TFG <30 ml/min), hipersensibilidad o contraindicación a medicación requerida, segmento con estent >22 mm, diámetro del vaso <2,5 mm, estenosis <70%, principal izquierda no protegida, estent ramas laterales >2 mm Intervención: SeQuent® Please balloon catheter. Concentración de paclitaxel: 3 µg/mm². Espaciador hidrofílico: iopromida n pacientes: 66 Comparador: Taxus Liberté™ estent n pacientes: 65 Seguimiento: 6 meses variables angiográficas 12 meses variables clínicas Objetivo: comparar BLF de paclitaxel SeQuent Please con el estent liberador de paclitaxel Taxus Liberté	Sexo (% hombres): Balón: 72,7; Estent: 76,9 Edad (años) (media±DE): Balón: 64±9,7; Estent: 65±8,7 Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes mellitus: 33% BLF y 26% estent -Hiperlipidemia: 74,8% balón y 70,7% estent -Hipertensión: 80% balón y 83,1% estent -Angina inestable: 31,8% BLF y 18,5% estent -CI¹ multivaso (≥2 vasos): 71% BLF y 64,6% estent Tipo de lesión: reestenosis en estent metálico Localización de lesión: -descendente anterior izquierda (30,3% BLF y 43% estent) -circunfleja izquierda (36% BLF y 29% estent) -coronaria derecha (33% balón y 26% estent) Patrón de reestenosis (clasificación Mehran)²: -focal (I): 47% balón y 38% estent; -difusa (≥II): 53% BLF y 61% estent	Angiográficos <table><tr><th>Variable</th><th></th><th>Balón</th><th>Estent</th><th>P</th></tr><tr><td rowspan="2">Pérdida luminal tardía (mm)</td><td>Lesión diana</td><td>0,19±0,39</td><td>0,45±0,68</td><td>0,01</td></tr><tr><td>En el segmento</td><td>0,17±0,42</td><td>0,38±0,61</td><td>0,03</td></tr><tr><td rowspan="2">Reestenosis binaria (% pacientes)</td><td>Lesión diana</td><td>7</td><td>16,9</td><td>0,17</td></tr><tr><td>En el segmento</td><td>7 (n: 57)</td><td>20,3 (n: 59)</td><td>0,06</td></tr></table> Clínicos <table><tr><th>Variable</th><th>Balón</th><th>Estent</th><th>P</th></tr><tr><td>Revascularización de la lesión diana (TLR) (%pacientes)*</td><td>6,3</td><td>15,4</td><td>0,15</td></tr><tr><td>Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)</td><td>0</td><td>1,5</td><td>0,99</td></tr><tr><td>Mortalidad todas las causas (% pacientes)</td><td>3,0</td><td>4,6</td><td>0,98</td></tr><tr><td>Mortalidad cardiovascular (% pacientes)</td><td>1,5</td><td>0</td><td>0,99</td></tr><tr><td>Trombosis estent (% pacientes)</td><td>0</td><td>0</td><td>-----</td></tr><tr><td>MACE³ (TLR, IAM, trombosis estent o mortalidad cardiovascular) (% pacientes)</td><td>7,6</td><td>16,9</td><td>0,17</td></tr><tr><td>MACE (TLR, IAM, trombosis estent o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)</td><td>9,1</td><td>21,5</td><td>0,08</td></tr><tr><td rowspan="2">Terapia con aspirina (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>98,5</td><td>98,5</td><td>1,00</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>86,4</td><td>89,2</td><td>0,79</td></tr><tr><td rowspan="2">Terapia con clopidogrel (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>28,8</td><td>64,6</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>18,1</td><td>41,5</td><td><0,01</td></tr></table>	Variable		Balón	Estent	P	Pérdida luminal tardía (mm)	Lesión diana	0,19±0,39	0,45±0,68	0,01	En el segmento	0,17±0,42	0,38±0,61	0,03	Reestenosis binaria (% pacientes)	Lesión diana	7	16,9	0,17	En el segmento	7 (n: 57)	20,3 (n: 59)	0,06	Variable	Balón	Estent	P	Revascularización de la lesión diana (TLR) (%pacientes)*	6,3	15,4	0,15	Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	0	1,5	0,99	Mortalidad todas las causas (% pacientes)	3,0	4,6	0,98	Mortalidad cardiovascular (% pacientes)	1,5	0	0,99	Trombosis estent (% pacientes)	0	0	-----	MACE³ (TLR, IAM, trombosis estent o mortalidad cardiovascular) (% pacientes)	7,6	16,9	0,17	MACE (TLR, IAM, trombosis estent o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)	9,1	21,5	0,08	Terapia con aspirina (% pacientes)	6 meses	98,5	98,5	1,00	12 meses	86,4	89,2	0,79	Terapia con clopidogrel (% pacientes)	6 meses	28,8	64,6	<0,0001	12 meses	18,1	41,5	<0,01	En el grupo de BLF, fue necesario emplear un estent metálico en 6 pacientes debido a disección del vaso. Mientras que en el grupo tratado con estent fue necesario emplear otro en 2 pacientes. *Entre los 6 y 12 meses fue necesaria una tercera revascularización en 2 pacientes tratados con estent y otros 2 pacientes tratados con BLF mediante ACTP.
Variable		Balón	Estent	P																																																																									
Pérdida luminal tardía (mm)	Lesión diana	0,19±0,39	0,45±0,68	0,01																																																																									
	En el segmento	0,17±0,42	0,38±0,61	0,03																																																																									
Reestenosis binaria (% pacientes)	Lesión diana	7	16,9	0,17																																																																									
	En el segmento	7 (n: 57)	20,3 (n: 59)	0,06																																																																									
Variable	Balón	Estent	P																																																																										
Revascularización de la lesión diana (TLR) (%pacientes)*	6,3	15,4	0,15																																																																										
Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	0	1,5	0,99																																																																										
Mortalidad todas las causas (% pacientes)	3,0	4,6	0,98																																																																										
Mortalidad cardiovascular (% pacientes)	1,5	0	0,99																																																																										
Trombosis estent (% pacientes)	0	0	-----																																																																										
MACE³ (TLR, IAM, trombosis estent o mortalidad cardiovascular) (% pacientes)	7,6	16,9	0,17																																																																										
MACE (TLR, IAM, trombosis estent o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)	9,1	21,5	0,08																																																																										
Terapia con aspirina (% pacientes)	6 meses	98,5	98,5	1,00																																																																									
	12 meses	86,4	89,2	0,79																																																																									
Terapia con clopidogrel (% pacientes)	6 meses	28,8	64,6	<0,0001																																																																									
	12 meses	18,1	41,5	<0,01																																																																									
¹CI: cardiopatía isquémica; ²Clasificación morfológica de la reestenosis en estents farmacocativos (Mehran y cols) (105): patrón focal o I (≤10mm de longitud) que incluye IA (articulación o gap), IB (marginal), IC (cuerpo focal) e ID (multifocal); patrón difuso que incluye II o intra-estent (>10 mm de longitud), III o proliferativo (>10 mm de longitud) y IV u oclusión total; ³Eventos adversos cardíacos mayores.																																																																													

Anexo IV. Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en reestenosis intraestent

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																																				
Toelg y cols. (51) Alemania Hungria Letonia Francia Israel Países Bajos International real-world DELUX registry 2013	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico N pacientes: 918 Grupo reestenosis estent metálico: 499 Grupo reestenosis estent liberador fármaco: 419 Criterios de exclusión: hipersensibilidad o contraindicación a medicación requerida Intervención: Pantera Lux, 3 µg/ mm² de paclitaxel y espaciador hidrofílico butiril-3-n-hexil citrato Seguimiento: 6 y 12 meses Objetivo: evaluar la seguridad y la eficacia del balón recubierto de paclitaxel Pantera Lux en la práctica clínica habitual	Sexo (% hombres): 76 metálico y 72 farmacoactivo Edad (años) (media±DE): 66,9±10,8 metálico y 66,8±10 farmacoactivo (p<0,05) Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 30,7 metálico y 38 liberador fármaco (p<0,05) -Hiperlipidemia: 84,8 metálico y 86,2 farmacoactivo -Hipertensión: 85,8 metálico y 84,7 liberador fármaco -Angina inestable: 33,7 metálico y 31 farmacoactivo Tipo de lesión: reestenosis en estent Localización de lesión: - <i>Descendente anterior izquierda:</i> 37,2 metálico y 39,1 liberador fármaco -Circunfleja izquierda: 24,2 metálico y 20,7 farmacoactivo - <i>Coronaria derecha:</i> 37 metálico y 36,8 farmacoactivo -Bifurcación: 10,9 metálico y 15,7 liberador fármaco Patrón de reestenosis (clasificación Mehran)²: -focal (I): 29,2 metálico y 34,8 liberador fármaco -difusa (≥II): 68,8 metálico y 63,2 liberador fármaco	Clínicos	En el registro DELUX fueron incluidos pacientes con reestenosis intrastent y lesiones coronarias <i>de novo</i> . En esta tabla solo se muestran los casos de reestenosis. El patrón de reestenosis no fue determinado en 11 pacientes del subgrupo con estent metálico y en 9 pacientes del subgrupo con liberador de fármaco.																																																																				
			<table><tr><th>Variable</th><th></th><th>Estent metálico</th><th>Estent liberador fármaco</th><th>P</th></tr><tr><td rowspan="2">Revascularización lesión diana (% pacientes)</td><td>6 meses*</td><td>2,1</td><td>6,4</td><td><0,01</td></tr><tr><td>12 meses*</td><td>4,0</td><td>11,5</td><td><0,001</td></tr><tr><td rowspan="2">Revascularización vaso diana (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>3,1</td><td>7,8</td><td><0,01</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>6,3</td><td>14,8</td><td><0,001</td></tr><tr><td rowspan="2">Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>1,6</td><td>2,0</td><td>0,56</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>2,3</td><td>3,0</td><td>0,55</td></tr><tr><td rowspan="2">Mortalidad por todas las causas (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>2,5</td><td>3,4</td><td>0,40</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>4,6</td><td>5,3</td><td>0,67</td></tr><tr><td rowspan="2">Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>1,4</td><td>2,7</td><td>0,19</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>1,9</td><td>4,0</td><td>0,06</td></tr><tr><td rowspan="2">Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>0,4 (2 casos)</td><td>0,2 (1 caso)</td><td>1,00</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>0,6 (3 casos)</td><td>0,2 (1 caso)</td><td>0,63</td></tr><tr><td rowspan="2">MACE (revascularización, IAM o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>6,0</td><td>11,5</td><td><0,01</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>11,6</td><td>20,6</td><td><0,001</td></tr></table>		Variable		Estent metálico	Estent liberador fármaco	P	Revascularización lesión diana (% pacientes)	6 meses*	2,1	6,4	<0,01	12 meses*	4,0	11,5	<0,001	Revascularización vaso diana (% pacientes)	6 meses	3,1	7,8	<0,01	12 meses	6,3	14,8	<0,001	Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	6 meses	1,6	2,0	0,56	12 meses	2,3	3,0	0,55	Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	6 meses	2,5	3,4	0,40	12 meses	4,6	5,3	0,67	Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	6 meses	1,4	2,7	0,19	12 meses	1,9	4,0	0,06	Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	6 meses	0,4 (2 casos)	0,2 (1 caso)	1,00	12 meses	0,6 (3 casos)	0,2 (1 caso)	0,63	MACE (revascularización, IAM o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)	6 meses	6,0	11,5	<0,01	12 meses	11,6	20,6	<0,001
			Variable			Estent metálico	Estent liberador fármaco	P																																																																
			Revascularización lesión diana (% pacientes)		6 meses*	2,1	6,4	<0,01																																																																
					12 meses*	4,0	11,5	<0,001																																																																
			Revascularización vaso diana (% pacientes)		6 meses	3,1	7,8	<0,01																																																																
					12 meses	6,3	14,8	<0,001																																																																
			Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)		6 meses	1,6	2,0	0,56																																																																
					12 meses	2,3	3,0	0,55																																																																
			Mortalidad por todas las causas (% pacientes)		6 meses	2,5	3,4	0,40																																																																
12 meses	4,6	5,3		0,67																																																																				
Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	6 meses	1,4	2,7	0,19																																																																				
	12 meses	1,9	4,0	0,06																																																																				
Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	6 meses	0,4 (2 casos)	0,2 (1 caso)	1,00																																																																				
	12 meses	0,6 (3 casos)	0,2 (1 caso)	0,63																																																																				
MACE (revascularización, IAM o mortalidad por todas las causas) (% pacientes)	6 meses	6,0	11,5	<0,01																																																																				
	12 meses	11,6	20,6	<0,001																																																																				
*A los 6 meses, las variables fueron evaluadas en 485 pacientes con estent metálico y 409 con liberador de fármaco, mientras que a los 12 meses fueron analizados 475 y 399 pacientes respectivamente.																																																																								

En el registro DELUX fueron incluidos pacientes con reestenosis intraestent y lesiones coronarias *de novo*. En esta tabla solo se muestran los casos de reestenosis.

El patrón de reestenosis no fue determinado en 11 pacientes del subgrupo con estent metálico y en 9 pacientes del subgrupo con liberador de fármaco.

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																												
Wöhrlé y cols. (52) Alemania Pakistán Francia Sudáfrica SeQuent Please World Wide Registry 2012	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico N pacientes: 1207 (1264 lesiones) Grupo reestenosis estent metálico: 743 (782 lesiones) Grupo reestenosis estent liberador fármaco: 464 (482 lesiones) Criterios de exclusión: hipersensibilidad o contraindicación a medicación requerida o posible embarazo Intervención: SeQuent® Please 3 µg/mm ² de paclitaxel y espaciador hidrofílico de iopromida Seguimiento: 9,4±2,3 meses Objetivo: evaluar la seguridad y la eficacia del BLF SeQuent® Please en la práctica clínica habitual	Sexo (% hombres): 74,3 metálico y 71,3 liberador de fármaco Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 35,3 metálico y 37,5 liberador fármaco -Hiperlipidemia: 79,9 metálico y 84,1 farmacoactivo -Hipertensión: 89,8 metálico y 85,6 liberador fármaco -SCA: 14,7 metálico y 13,8 liberador fármaco Tipo de lesión: reestenosis en estent metálico y liberador de fármaco Localización de lesión: - <i>Descendente anterior izquierda:</i> 41 metálico y 37,7 liberador fármaco -Circunfleja izquierda: 22,9 metálico y 20,8 farmacoactivo - <i>Coronaria derecha:</i> 32 metálico y 32,6 liberador fármaco -Injerto: 10,7 metálico y 16,6 liberador fármaco (p:0,003) -Lesión ostial: 4 metálico y 8,8 liberador fármaco Patrón de reestenosis (clasificación Mehran): difusa (≥II): 53,7 metálico y 54,6 liberador fármaco	Clínicos <table><tr><th>Variable</th><th>Estent metálico</th><th>Estent liberador fármaco</th><th>P</th></tr><tr><td>Revascularización lesión diana (% pacientes)²</td><td>3,8</td><td>9,6</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Revascularización vaso diana (% pacientes)</td><td>5,2</td><td>10,1</td><td>0,002</td></tr><tr><td>Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)</td><td>1,2</td><td>3,2</td><td>0,029</td></tr><tr><td>Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)</td><td>1,1</td><td>0,7</td><td>0,0566</td></tr><tr><td>Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)</td><td>0,2 (1 caso)</td><td>0,2 (1 caso)</td><td>0,75</td></tr><tr><td>MACE³ (revascularización, IAM o mortalidad por causa cardiovascular) (% pacientes)⁴</td><td>5,3</td><td>11,6</td><td><0,001</td></tr></table> ²La existencia de SCA (p: 0,034), lesión ostial (p: 0,023) y reestenosis en estent liberador de fármaco (p<0,001) son factores de riesgo para la revascularización de la lesión diana; ³La supervivencia libre de MACE (curva Kaplan-Meier) fue menor en pacientes tratados con estent liberador de paclitaxel vs. aquellos tratados con estent metálico (p<0,001). En 389 pacientes se determinó la influencia del tipo de estent liberador de fármaco en los resultados clínicos. En 129 pacientes se empleó estent liberador de paclitaxel y en 260 estent con otro fármaco antiproliferativo. No se encontraron diferencias en ninguna de las variables clínicas evaluadas. Si se encontraron diferencias en la frecuencia de hipertensión (90,9% vs. 81,6%; p: 0,02) y lesión ostial (10,15 vs. 4,2%; p: 0,024) entre estent paclitaxel vs. no paclitaxel.	Variable	Estent metálico	Estent liberador fármaco	P	Revascularización lesión diana (% pacientes) ²	3,8	9,6	<0,001	Revascularización vaso diana (% pacientes)	5,2	10,1	0,002	Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	1,2	3,2	0,029	Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	1,1	0,7	0,0566	Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	0,2 (1 caso)	0,2 (1 caso)	0,75	MACE ³ (revascularización, IAM o mortalidad por causa cardiovascular) (% pacientes) ⁴	5,3	11,6	<0,001	En este registro fueron incluidos pacientes con reestenosis intraestent y lesiones coronarias <i>de novo</i> . En esta tabla solo se muestran los casos de reestenosis. Tras la angioplastia se observaron 29 casos de disección en grupo estent metálico y 11 liberador de fármaco, que precisaron un estent adicional en el 89,7% y 63,6% de los
Variable	Estent metálico	Estent liberador fármaco	P																													
Revascularización lesión diana (% pacientes) ²	3,8	9,6	<0,001																													
Revascularización vaso diana (% pacientes)	5,2	10,1	0,002																													
Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	1,2	3,2	0,029																													
Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	1,1	0,7	0,0566																													
Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	0,2 (1 caso)	0,2 (1 caso)	0,75																													
MACE ³ (revascularización, IAM o mortalidad por causa cardiovascular) (% pacientes) ⁴	5,3	11,6	<0,001																													

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																												
Stella y cols. (60) Países Bajos Alemania Italia Valentines I Trial 2011	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico n pacientes: 250 (265 lesiones) Criterios de exclusión: esperanza de vida <12 meses, IAM en 48 horas previas, lesión que requiere colocación de estent metálico o liberador de fármaco previa a tratamiento con balón liberador de fármaco, radioterapia en vaso diana, imposibilidad de administración de doble antiagregación plaquetaria durante al menos 3 meses y máximo de 2 lesiones por paciente. Intervención: balón liberador de fármaco DIOR® (2ª generación), 3 µg/mm² de paclitaxel disuelta en Shellac en proporción 1:1 Seguimiento: 8 meses Objetivo: evaluar la seguridad y la eficacia de la segunda generación del balón liberador de fármaco DIOR®	Sexo (% hombres): 77,2 Edad (años) (media±DE): 61,7±10,1 Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 31,6 -Hiperlipidemia: 60,4 -Hipertensión: 80,4 -Insuficiencia renal: 7,2 -Angina inestable: 32,8 -IAM previo: 46,4 -CABG previa: 9,6% Tipo de lesión: reestenosis en estent metálico (63,4%), liberador de fármaco (32,4%), estent recubierto (0,4%) o desconocido (3,8%) Localización de lesión: -Descendente anterior izquierda: 50,2 -Circunfleja izquierda: 24,5 -Coronaria derecha: 25,3 Patrón de reestenosis (clasificación Mehran): -focal (I): 21,1 -difusa (≥II): 78,9	Angiográficos (n: 250) <table><tr><td>Éxito angiográfico (% pacientes)</td><td>96,6</td></tr></table> Clínicos (n: 244) <table><tr><td>Revascularización lesión diana (% pacientes)</td><td>Intrahospitalario</td><td>0,4 (1 caso)</td></tr><tr><td></td><td>8 meses</td><td>7,4</td></tr><tr><td>Revascularización vaso diana (% pacientes)</td><td>Intrahospitalario</td><td>No estimado</td></tr><tr><td></td><td>8 meses</td><td>8,6</td></tr><tr><td>Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)</td><td>Intrahospitalario</td><td>0,8 (2 casos)</td></tr><tr><td></td><td>8 meses</td><td>1,2</td></tr><tr><td>Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)</td><td>Intrahospitalario</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>8 meses</td><td>1,2</td></tr><tr><td>Mortalidad por todas las causas (% pacientes)</td><td>Intrahospitalario</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>8 meses</td><td>0,4 (1 caso)</td></tr><tr><td>Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)</td><td>Intrahospitalario⁴</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>8 meses</td><td>0,8 (2 casos)</td></tr><tr><td>MACE⁵ (revascularización vaso diana, IAM o mortalidad por causa cardiovascular) (% pacientes)</td><td>Intrahospitalario</td><td>0,8 (2 casos)</td></tr><tr><td></td><td>8 meses⁵</td><td>11,1</td></tr></table>	Éxito angiográfico (% pacientes)	96,6	Revascularización lesión diana (% pacientes)	Intrahospitalario	0,4 (1 caso)		8 meses	7,4	Revascularización vaso diana (% pacientes)	Intrahospitalario	No estimado		8 meses	8,6	Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	Intrahospitalario	0,8 (2 casos)		8 meses	1,2	Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	Intrahospitalario	0		8 meses	1,2	Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	Intrahospitalario	0		8 meses	0,4 (1 caso)	Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	Intrahospitalario ⁴	0		8 meses	0,8 (2 casos)	MACE ⁵ (revascularización vaso diana, IAM o mortalidad por causa cardiovascular) (% pacientes)	Intrahospitalario	0,8 (2 casos)		8 meses ⁵	11,1	En el registro fueron identificados 276 pacientes con reestenosis intraestent. De estos fueron excluidos 26 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión/exclusión o falta de información sobre el procedimiento/alta hospitalaria. En el 4,9% de los pacientes fue necesario realizar rescate mediante colocación de estent.
Éxito angiográfico (% pacientes)	96,6																																															
Revascularización lesión diana (% pacientes)	Intrahospitalario	0,4 (1 caso)																																														
	8 meses	7,4																																														
Revascularización vaso diana (% pacientes)	Intrahospitalario	No estimado																																														
	8 meses	8,6																																														
Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	Intrahospitalario	0,8 (2 casos)																																														
	8 meses	1,2																																														
Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	Intrahospitalario	0																																														
	8 meses	1,2																																														
Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	Intrahospitalario	0																																														
	8 meses	0,4 (1 caso)																																														
Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	Intrahospitalario ⁴	0																																														
	8 meses	0,8 (2 casos)																																														
MACE ⁵ (revascularización vaso diana, IAM o mortalidad por causa cardiovascular) (% pacientes)	Intrahospitalario	0,8 (2 casos)																																														
	8 meses ⁵	11,1																																														
⁴ No se indica el tipo de reestenosis, ⁵ Incluye los casos que se producen durante la hospitalización.																																																
Se observó una tasa de TLR del 5,1% en grupo con estent metálico (n: 157) y del 10,8% en liberador de fármaco (n: 83). El porcentaje de IAM fue del 1,2% en ambos grupos. Se registró un caso de trombosis definitiva en cada grupo. La tasa de mortalidad cardiovascular fue el 1,2% en ambos grupos.																																																
Los pacientes diabéticos (n: 78) presentaron una TLR del 11,5% vs. 5,4% de no diabéticos. En este grupo se registraron un 1,8% de IAM, 1,2% de trombosis definitiva, 1,8% de mortalidad cardiovascular y por todas las causas del 0,6% (1 caso). En el grupo de diabéticos no se produjeron otros eventos.																																																

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en reestenosis intraestent (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados				Notas																																																								
Vaquerizo y cols. (59) España Spanish DIOR registry 2011	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico N pacientes: 126 Grupo reestenosis estent metálico: 65 Grupo reestenosis estent liberador fármaco: 61 Criterios de exclusión: IAM o shock cardiogénico previo Criterio de inclusión: -Pequeño vaso: 54 metálico y 53,1 liberador fármaco -Bifurcación: 23,1 metálico y 34,4 liberador fármaco -Contraindicación DAPT: 4,6 metálico y 1,6 liberador fármaco Intervención: BLF DIOR® 1ª (69%) y 2ª generación, 3 µg/mm² de paclitaxel cargado en la superficie de microporo del balón o disuelta en polímero Shellac en proporción 1:1 respectivamente Seguimiento: 6,5±2,1 meses en variables angiográficas Objetivo: determinar la seguridad y la eficacia del balón DIOR® en el tratamiento de reestenosis en una población no seleccionada	Sexo (% hombres): 78,5 metálico y 88,5 farmacoactivo Edad (años) (media±DE): 66±11,9 metálico y 64±10 liberador fármaco Factores riesgo (% pacientes): -Diabetes: 27,7 metálico y 39,3 liberador fármaco -Dislipemia: 60 metálico y 77 liberador fármaco (p: 0,04) -Hipertensión: 69,2 metálico y 80,3 liberador fármaco -SCA: 66,2 metálico y 34,4 liberador fármaco (p<0,001) -IAM previo: 49,2 metálico y 47,5 liberador fármaco -CABG previa: 6 metálico y 11 liberador fármaco Tipo de lesión: reestenosis en estent Localización de lesión: -Descendente anterior izquierda (media+proximal): 37 metálico y 34 farmacoactivo -Coronaria derecha: 25,3 Patrón de reestenosis (clasificación Mehran): -focal (I): 59 metálico y 58,3 liberador fármaco; -difusa (≥II): 41 metálico y 41,7 liberador fármaco	Angiográficos				*Se proporcionan resultados agrupados para reestenosis en estent metálico y en liberador de fármaco.																																																								
			<table><tr><th>Variable</th><th>Estent metálico</th><th>Estent liberador fármaco</th></tr><tr><td>Éxito angiográfico (% pacientes)</td><td>98,4</td><td>93,2</td></tr><tr><td>Pérdida luminal tardía (mm) (n: 34)*</td><td colspan="2">0,31±0,28</td></tr><tr><td>Reestenosis binaria (% pacientes) (n: 34)*</td><td colspan="2">17,6</td></tr></table>		Variable	Estent metálico		Estent liberador fármaco	Éxito angiográfico (% pacientes)	98,4	93,2	Pérdida luminal tardía (mm) (n: 34)*	0,31±0,28		Reestenosis binaria (% pacientes) (n: 34)*	17,6																																															
Variable	Estent metálico	Estent liberador fármaco																																																													
Éxito angiográfico (% pacientes)	98,4	93,2																																																													
Pérdida luminal tardía (mm) (n: 34)*	0,31±0,28																																																														
Reestenosis binaria (% pacientes) (n: 34)*	17,6																																																														
Clínicos																																																															
<table><tr><th>Variable</th><th></th><th>Estent metálico</th><th>Estent liberador fármaco</th><th>P</th></tr><tr><td rowspan="2">Revascularización lesión diana (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>9,2</td><td>11,5</td><td>----</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>9,2</td><td>14,8</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>0</td><td>4,9</td><td>----</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>1,5</td><td>6,6</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>1,5</td><td>4,9</td><td>----</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>1,5</td><td>6,6</td><td>NS</td></tr><tr><td rowspan="2">Mortalidad por todas las causas (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>3,1</td><td>4,9</td><td>----</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>3,2</td><td>8,6</td><td>----</td></tr><tr><td rowspan="2">Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>0</td><td>0</td><td>----</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>0</td><td>1,5</td><td>----</td></tr><tr><td rowspan="2">MACE (revascularización lesión diana, IAM o mortalidad cardiovascular) (% pacientes)</td><td>6 meses</td><td>10,8</td><td>14,8</td><td>----</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>12,3</td><td>21,3</td><td>NS</td></tr></table>		Variable		Estent metálico	Estent liberador fármaco	P	Revascularización lesión diana (% pacientes)	6 meses	9,2	11,5	----	12 meses	9,2	14,8	NS	Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	6 meses	0	4,9	----	12 meses	1,5	6,6	NS	Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	6 meses	1,5	4,9	----	12 meses	1,5	6,6	NS	Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	6 meses	3,1	4,9	----	12 meses	3,2	8,6	----	Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	6 meses	0	0	----	12 meses	0	1,5	----	MACE (revascularización lesión diana, IAM o mortalidad cardiovascular) (% pacientes)	6 meses	10,8	14,8	----	12 meses	12,3	21,3	NS			
Variable		Estent metálico	Estent liberador fármaco	P																																																											
Revascularización lesión diana (% pacientes)	6 meses	9,2	11,5	----																																																											
	12 meses	9,2	14,8	NS																																																											
Infarto agudo de miocardio (IAM) (% pacientes)	6 meses	0	4,9	----																																																											
	12 meses	1,5	6,6	NS																																																											
Mortalidad por causa cardiovascular (% pacientes)	6 meses	1,5	4,9	----																																																											
	12 meses	1,5	6,6	NS																																																											
Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	6 meses	3,1	4,9	----																																																											
	12 meses	3,2	8,6	----																																																											
Trombosis estent (definitiva) (% pacientes)	6 meses	0	0	----																																																											
	12 meses	0	1,5	----																																																											
MACE (revascularización lesión diana, IAM o mortalidad cardiovascular) (% pacientes)	6 meses	10,8	14,8	----																																																											
	12 meses	12,3	21,3	NS																																																											
*Cardiopatía isquémica; *Clasificación de la distribución morfológica de la reestenosis en estents farmacoactivos (Mehran y cols) (105): patrón focal o I (≤10mm de longitud) que incluye IA (articulación o gap), IB (marginal), IC (cuerpo focal) e ID (multifocal); patrón difuso que incluye II o intra-estent (>10 mm de longitud), III o proliferativo (>10 mm de longitud que se extiende fuera del estent) y IV u oclusión total; *Eventos adversos cardíacos mayores.																																																															

Anexo V. Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en lesiones *de novo*

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																					
Ali y cols. (46) Malasia Tailandia PEPCAD IV 2011	Diseño: ECA bicéntrico Simple ciego 84 pacientes (128 esperados) Intervención (I): BLF de paclitaxel SeQuent® Please seguido de estent metálico cc (Coroflex® Blue) n: 45 pacientes Comparador (C): Estent recubierto de Paclitaxel (Taxus Liberté™) con balón convencional. 39 pacientes Seguimiento: 9 meses <i>variables angiográficas</i> 9, 12 y 36 meses <i>variables clínicas</i> Objetivo: comparar parámetros angiográficos y clínicos entre los dos brazos del estudio en estenosis coronaria nativa de pacientes diabéticos	Sexo (% hombres): <u>Grupo I:</u> 68,9; <u>Grupo C:</u> 84,6 Edad: (media±DS): <u>Grupo I:</u> 62,9±8,1 <u>Grupo C:</u> 58,4±9,8 (p: 0,03) Factores riesgo cardiovascular: <u>Grupo I:</u> anti diabéticos (oral 91,1% - insulina 8,9%), IAM previo (NR), intervención coronaria previa (NR), HTA (93,3%), hiperlipidemias (82,2%), fumador actual (28,9%), exfumador (20%), nunca (51,1%). <u>Grupo C:</u> anti diabéticos (oral 79,5 – insulina 20,5%), IAM previo (NR), intervención coronaria previa (NR), HTA (74,4%) (p: 0,03 vs. BLF), hiperlipidemias (66,7%), fumador actual (23,1%), exfumador (23,1%), nunca (53,8%) Cardiopatía: <i>Angina inestable:</i> <u>Grupo I:</u> 17,8%, <u>Grupo C:</u> 5,1% (ns) <i>1 vaso, 2 vasos, 3 vasos (%):</i> <u>Grupo I:</u> 33,3, 37,8, 28,9 <u>Grupo C:</u> 56,4, 30,8, 12,8 Localización de lesiones: <i>Descendente anterior izquierda:</i> <u>Grupo I:</u> 53,6, <u>Grupo C:</u> 51,7 <i>Circunfleja:</i> <u>Grupo I:</u> 17,9, <u>Grupo C:</u> 10,4 <i>Coronaria derecha:</i> <u>Grupo I:</u> 28,5, <u>Grupo C:</u> 37,9	Angiográficos <table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>BLF en estent metálico (n= 39)</th><th>Estent recubierto+balón convencional(n=36)</th></tr><tr><td rowspan="2">Pérdida luminal tardía (mm) 6 meses</td><td>Intra-Estent</td><td>0,51±0,61</td><td>0,53±0,67</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>0,37±0,59</td><td>0,35±0,63</td></tr><tr><td rowspan="2">Reestenosis binaria n (%) 6 meses</td><td>Intra-Estent</td><td>5 (12,8)</td><td>4 (11,1)</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>5 (12,8)</td><td>5 (13,9)</td></tr></table> Clínicos (9 meses) <table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>BLF en estent metálico (n= 45)</th><th>ST recubierto +balón convencional (n=39)</th></tr><tr><td rowspan="2">Mortalidad n (%)</td><td>No cardiaca</td><td>1 (2,2)</td><td>0</td></tr><tr><td>Cardiaca</td><td>2 (4,4)</td><td>0</td></tr><tr><td>IAM n (%)</td><td></td><td>1 (2,2)</td><td>1 (2,6)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana n (%)</td><td></td><td>3 (8,9)</td><td>4 (10,3)</td></tr><tr><td>Revascularización vaso diana n (%)</td><td></td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Trombosis estent n (%)</td><td></td><td>0</td><td>1 (2,6)</td></tr><tr><td>MACE (muerte todas las causas, IAM, trombosis estent y revascularización lesión diana n (%))</td><td></td><td>7 (15,6)</td><td>6 (15,4)</td></tr><tr><td>MACE (muerte cardiaca, IAM, trombosis estent y revascularización lesión diana n (%))</td><td></td><td>6 (13,3)</td><td>6 (15,4)</td></tr></table> No existen diferencias significativas en resultados clínicos ni angiográficos en el seguimiento. La predilatación con balón convencional en el grupo estent fue mayor que en el grupo BLF (97,4% vs 31,1% p<0,0001). El porcentaje de estenosis post ICP fue inferior en el grupo de estent (p: 0,0002).	Variable		BLF en estent metálico (n= 39)	Estent recubierto+balón convencional(n=36)	Pérdida luminal tardía (mm) 6 meses	Intra-Estent	0,51±0,61	0,53±0,67	Intra-Segmento	0,37±0,59	0,35±0,63	Reestenosis binaria n (%) 6 meses	Intra-Estent	5 (12,8)	4 (11,1)	Intra-Segmento	5 (12,8)	5 (13,9)	Variable		BLF en estent metálico (n= 45)	ST recubierto +balón convencional (n=39)	Mortalidad n (%)	No cardiaca	1 (2,2)	0	Cardiaca	2 (4,4)	0	IAM n (%)		1 (2,2)	1 (2,6)	Revascularización lesión diana n (%)		3 (8,9)	4 (10,3)	Revascularización vaso diana n (%)		NR	NR	Trombosis estent n (%)		0	1 (2,6)	MACE (muerte todas las causas, IAM, trombosis estent y revascularización lesión diana n (%))		7 (15,6)	6 (15,4)	MACE (muerte cardiaca, IAM, trombosis estent y revascularización lesión diana n (%))		6 (13,3)	6 (15,4)	Análisis por intención de tratar realizado. ECA finalizado prematuramente debido a la lentitud en inclusión de pacientes. El IAM en grupo estent fue en vaso diana, pero no en BLF. Pérdidas en Seguimiento: 9 pacientes (10,7%) (6 en grupo BLF y 3 en grupo estent).
Variable		BLF en estent metálico (n= 39)	Estent recubierto+balón convencional(n=36)																																																						
Pérdida luminal tardía (mm) 6 meses	Intra-Estent	0,51±0,61	0,53±0,67																																																						
	Intra-Segmento	0,37±0,59	0,35±0,63																																																						
Reestenosis binaria n (%) 6 meses	Intra-Estent	5 (12,8)	4 (11,1)																																																						
	Intra-Segmento	5 (12,8)	5 (13,9)																																																						
Variable		BLF en estent metálico (n= 45)	ST recubierto +balón convencional (n=39)																																																						
Mortalidad n (%)	No cardiaca	1 (2,2)	0																																																						
	Cardiaca	2 (4,4)	0																																																						
IAM n (%)		1 (2,2)	1 (2,6)																																																						
Revascularización lesión diana n (%)		3 (8,9)	4 (10,3)																																																						
Revascularización vaso diana n (%)		NR	NR																																																						
Trombosis estent n (%)		0	1 (2,6)																																																						
MACE (muerte todas las causas, IAM, trombosis estent y revascularización lesión diana n (%))		7 (15,6)	6 (15,4)																																																						
MACE (muerte cardiaca, IAM, trombosis estent y revascularización lesión diana n (%))		6 (13,3)	6 (15,4)																																																						

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados				Notas																																																						
Belkacemi y cols. (50) Países Bajos Italia DEB-AMI 2012	Diseño: ECA Bicéntrico simple ciego 3 brazos 150 pacientes	Sexo (% hombres): <u>Grupo A:</u> 82,4; <u>Grupo B:</u> 82; <u>Grupo C:</u> 83,7 Edad: (media±DS): <u>Grupo A:</u> 59,9±10,9; <u>Grupo B:</u> 59,7±9,9; <u>Grupo C:</u> 55,9±9,7	Angiográficos				No hubo diferencias significativas en éxito del procedimiento (dispositivo+angiografía). Pérdida de Seguimiento: 23 pacientes (15%). Se realizó predilatación con balón convencional en el 100% del grupo estent metálico y en el 60% del grupo balón (p <0,01). En el grupo C se predilató en el 100% de los casos. El diámetro luminal mínimo previo fue significativamente mayor en el grupo de estent recubierto.																																																						
	Intervención: <u>Grupo B:</u> Balón recubierto de Paclitaxel DIOR® (2ªGeneración) seguido de estent metálico 50 pacientes	Factores riesgo cardiovascular: <u>Grupo A:</u> diabetes (11,8%), IAM previo (0), intervención coronaria previa (ICP 2%; CABG 0), HTA (35,3%), hiperlipidemias (21,6%), fumador actual (56,9%). <u>Grupo B:</u> diabetes (6%), IAM previo (2%), intervención coronaria previa (ICP 2%; CABG 0), HTA (34%), hiperlipidemias (26%), fumador actual (38%). <u>Grupo C:</u> diabetes (4,1%), IAM previo (4,1%), intervención coronaria previa (ICP 4,1%; CABG 0), HTA (30,6%), hiperlipidemias (32,7%), fumador actual (57,1%).																																																											
	Comparador/es: <u>Grupo A:</u> Estent metálico (cobalto-cromo) no recubierto (<i>Genius Magic estent, Eurocor</i>) 51 pacientes <u>Grupo C:</u> Estent recubierto de Paclitaxel (<i>Taxus Liberté™</i>) 49 pacientes																																																												
	Seguimiento: 6 meses																																																												
	Objetivo: comparar parámetros de imagen, angiográficos y clínicos en los 3 brazos de intervención																																																												
		Cardiopatía: SCACEST Localización del infarto (%): <u>Anterior:</u> <u>Grupo A:</u> 37,3; <u>Grupo B:</u> 46; <u>Grupo C:</u> 34,7 <u>Inferior:</u> <u>Grupo A:</u> 49; <u>Grupo B:</u> 44; <u>Grupo C:</u> 49 <u>Lateral:</u> <u>Grupo A:</u> 5,9; <u>Grupo B:</u> 6; <u>Grupo C:</u> 8,2 <u>Posterior:</u> <u>Grupo A:</u> 5,9; <u>Grupo B:</u> 4; <u>Grupo C:</u> 8,2	Clínicos																																																										
			<table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>ST metálico (n=51) A</th><th>Balón+ST metálico (n=50) B</th><th>ST recub. (n=49) C</th></tr><tr><td rowspan="2">Muerte (Cardiaca) (%)</td><td>1m</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>6 m (acum.)</td><td>3,9</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td rowspan="2">IAM (%)</td><td>1 m</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td>6 m (acum.)</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td rowspan="2">Revascularización lesión diana (%)</td><td>1 m</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td>6 m (acum.)</td><td>17,6</td><td>20</td><td>2</td></tr><tr><td rowspan="2">Revascularización Vaso diana (%)</td><td>1 m</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>6 m (acum.)</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td rowspan="2">Trombosis estent (%)</td><td>1 m</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td>6 m (acum.)</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td>MACE (%) (muerte, IAM y revascularización vaso diana)</td><td>6 m (acum.)</td><td>23,5</td><td>20</td><td>4,1</td></tr></table>				Variable		ST metálico (n=51) A	Balón+ST metálico (n=50) B	ST recub. (n=49) C	Muerte (Cardiaca) (%)	1m	2	0	0	6 m (acum.)	3,9	0	0	IAM (%)	1 m	0	4	0	6 m (acum.)	0	4	0	Revascularización lesión diana (%)	1 m	0	4	0	6 m (acum.)	17,6	20	2	Revascularización Vaso diana (%)	1 m	0	0	0	6 m (acum.)	2	2	2	Trombosis estent (%)	1 m	0	4	0	6 m (acum.)	0	4	0	MACE (%) (muerte, IAM y revascularización vaso diana)	6 m (acum.)	23,5	20	4,1
Variable		ST metálico (n=51) A	Balón+ST metálico (n=50) B	ST recub. (n=49) C																																																									
Muerte (Cardiaca) (%)	1m	2	0	0																																																									
	6 m (acum.)	3,9	0	0																																																									
IAM (%)	1 m	0	4	0																																																									
	6 m (acum.)	0	4	0																																																									
Revascularización lesión diana (%)	1 m	0	4	0																																																									
	6 m (acum.)	17,6	20	2																																																									
Revascularización Vaso diana (%)	1 m	0	0	0																																																									
	6 m (acum.)	2	2	2																																																									
Trombosis estent (%)	1 m	0	4	0																																																									
	6 m (acum.)	0	4	0																																																									
MACE (%) (muerte, IAM y revascularización vaso diana)	6 m (acum.)	23,5	20	4,1																																																									

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados				Notas
Latib y cols. (47) Italia BELLO 2012	Diseño: ECA multicéntrico Simple ciego 182 pacientes	Sexo (% hombres): <u>Grupo I:</u> 80, <u>Grupo C:</u> 77,2 Edad: (media±DS): <u>Grupo I:</u> 64,8±8,5, <u>Grupo C:</u> 66,4±9	Angiográficos				Análisis por intención de tratar realizado. En diabéticos la pérdida luminal tardía fue favorable en grupo balón (p: 0,001) y pacientes con vaso pequeño (<2,25 mm) (p: 0,006). También en grupo BLF vs grupo BLF con estent metálico (p<0,001). El estent metálico fue requerido en 20,2% de lesiones.
	Intervención (I): <i>tras predilatación con balón convencional</i> BLF de paclitaxel (IN.PACT™ Falcon). En caso necesario seguido de estent metálico (no descrito)	Factores riesgo cardiovascular: <u>Grupo I:</u> diabetes (43%, de ellos insulina 17,8%), IAM previo (51%), ACTP (57,8%); CABG (10%), HTA (80%), hiperlipidemias (78,9%), <u>Grupo C:</u> diabetes (38%, IAM previo (35,9%), ACTP (42%); CABG (13%), HTA (81%), hiperlipidemias (79,3%)	Variable		BLF (n pacientes/ lesiones: 78/81)	Estent recubierto (n pacientes/ lesiones: 76/82)	
	90 pacientes/94 lesiones	Cardiopatía: <i>Angina inestable:</i> <u>Grupo I:</u> 24 %, <u>Grupo C:</u> 21,7% <i>Enfermedad multivaso:</i> <u>Grupo I:</u> 62%, <u>Grupo C:</u> 60,9% El tamaño de vaso diana en grupo balón fue inferior al grupo estent (2,1±0,2 vs 2,2±0,2 mm; p 0,004)	Diámetro luminal mínimo (mm)	Intra-estent/balón	1,48±0,4	1,68±0,51 (p: 0,006) vs I	
				Intra-segmento	1,4±0,4	1,52±0,50	
	Comparador (C): <i>predilatación con balón convencional discrecional</i> . Estent recubierto de Paclitaxel (Taxus Libertè™)	Localización de lesiones: <i>Descendente anterior izquierda:</i> <u>Grupo I:</u> 10,6; <u>Grupo C:</u> 11,5 <i>Diagonal:</i> <u>Grupo I:</u> 17, <u>Grupo C:</u> 8,2 <i>Circunfleja:</i> <u>Grupo I:</u> 10,6; <u>Grupo C:</u> 16,5 <i>Marginal obtusa/ramus:</i> <u>Grupo I:</u> 26,6, <u>Grupo C:</u> 32 <i>Coronaria derecha:</i> <u>Grupo I:</u> 8,5; <u>Grupo C:</u> 9,3 <i>Descendente posterior/ Posterolateral:</i> <u>Grupo I:</u> 26, <u>Grupo C:</u> 21,6	Porcentaje del diámetro con estenosis (%±DE)	Intra-estent/balón	32,3±16,6	26,69±20,38	
				Intra-segmento	34,9±15,9	33,33±19,99	
	92 pacientes/98 lesiones	Seguimiento: variables angiográficas: 6 meses variables clínicas: 1 y 6 meses	Pérdida luminal tardía (mm)	Intra-estent/balón	0,08±0,38 (p 0,001) vs c	0,29±0,44	
				Intra-segmento	0,05±0,37	0,17±0,45	
	Objetivo: evaluar eficacia y seguridad de BLF frente a estent de paclitaxel en estenosis nativa de pequeño vaso (< 2,8 mm por estimación visual)		Reestenosis binaria n (%)	Intra-estent/balón	8 (10)	10 (12,4)	
Intra-segmento				8 (10)	12 (14,6)		
Clínicos							
		Variable	BLF		Estent recubierto		
		Mortalidad n (%)	1 mes	0	0		
			6 meses acm	1 (1,1)	1 (1,1)		
		IAM n (%)	1 mes	1 (1,1)	4 (4,4)		
			6 meses acm	1 (1,1)	5 (5,5)		
		Revascularización lesión diana n (%)	1 mes	1 (1,1)	0		
			6 meses acm	4 (4,4)	7 (7,6)		
		Revascularización vaso diana n (%)	1 mes	2 (2,2)	0		
			6 meses acm	7 (7,8)	10 (11)		
		MACE (revascularización vaso diana, IAM o muerte) n (%)	1 mes	2 (2,2)	4 (4,3)		
			6 meses acm	9 (10)	15 (16,3)		

Tablas de evidencia: ECAs que valoran la seguridad y eficacia del BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																																																																						
López Mínguez y cols. (61) España BABILON 2014	Diseño: ECA multicéntrico Simple ciego 108 pacientes (190 estimados) Intervención (I): <i>Predilatación con balón convencional</i> BLF de Paclitaxel SeQuent® Please en rama secundaria y principal de bifurcación con posterior estent metálico (<i>Coroflex® Blue Co-Cr</i>) en rama principal. Técnica de "kissing balloon" final discrecional 52 pacientes Comparador (C): <i>Predilatación con balón convencional</i> Estent recubierto de Everolimus (Xience V®) en rama principal. Técnica de "kissing balloon" final discrecional 56 pacientes Seguimiento: Variables angiográficas: 9 meses Variables clínicas: 36 meses Objetivo: Eficacia y seguridad de pretratamiento con BLF en lesiones bifurcadas.	Sexo (% hombre): <u>Grupo I:</u> 63,5; <u>Grupo C:</u> 66 Edad: (media±DS): <u>Grupo I:</u> 63,9±11; <u>Grupo C:</u> 65,6±11 Factores riesgo cardiovascular: <u>Grupo I:</u> diabetes (26,9%), IAM previo (28,8%), intervención coronaria previa (ICP 23,1%), HTA (61,5%), hiperlipidemias (69,2%), fumador actual (48,1%), Otros factores: AIT/Ictus (3,8%) <u>Grupo C:</u> diabetes (35,7%), IAM previo (21,4%), intervención coronaria previa (ICP 12,5%), HTA (62,5%), hiperlipidemias (58,9%), fumador actual (51,8%), <i>Otros factores:</i> AIT/Ictus (5,4%) Cardiopatía: SCASEST: <u>Grupo I:</u> 44,2%; <u>Grupo C:</u> 42,9% Síndrome coronario agudo global: 68,5% Resto de pacientes angina estable/ inestable e isquemia silente. Tipo/Localización de lesiones: <i>Coronaria derecha:</i> <u>Grupo I:</u> 9,6%; <u>Grupo C:</u> 10,7% <i>Descendente anterior izquierda:</i> <u>Grupo I:</u> 61,5%; <u>Grupo C:</u> 66,1% <i>Circunfleja:</i> <u>Grupo I:</u> 28,8%; <u>Grupo C:</u> 23,2%	Angiográficos <table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>BLF+ estent metálico (n=43)</th><th>Estent recubierto (n=43)</th></tr><tr><td rowspan="6">Pérdida luminal tardía (mm) (media±DS)</td><td colspan="3">Rama principal</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>0,31±0,48</td><td>0,16±0,38</td></tr><tr><td>Intra-Estent</td><td>0,35±0,46</td><td>0,27±0,47</td></tr><tr><td>Proximal</td><td>0,25±0,48</td><td>0,25±0,49</td></tr><tr><td>Distal</td><td>0,18±0,44</td><td>0,05±0,35</td></tr><tr><td>Rama secundaria</td><td>-0,04±0,76</td><td>-0,03±0,51</td></tr><tr><td rowspan="6">Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)</td><td colspan="3">Rama principal</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>1,67±0,56</td><td>1,86±0,51</td></tr><tr><td>Intra-Estent</td><td>1,94±0,64</td><td>2,08±0,59</td></tr><tr><td>Proximal</td><td>2,47±0,6</td><td>2,43±0,58</td></tr><tr><td>Distal</td><td>1,98±0,57</td><td>2,07±0,42</td></tr><tr><td>Rama secundaria</td><td>1,97±0,4</td><td>2,02±0,46</td></tr><tr><td rowspan="6">Porcentaje del diámetro con estenosis (%±DS)</td><td colspan="3">Rama principal</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>46,7±16</td><td>38,65±16,2</td></tr><tr><td>Intra-Estent</td><td>37,9±17</td><td>31,24±17,38</td></tr><tr><td>Proximal</td><td>20,5±17,8</td><td>19,71±15,7</td></tr><tr><td>Distal</td><td>36±16</td><td>30,69±14,57</td></tr><tr><td>Rama secundaria</td><td>35±13</td><td>33,2±12,7</td></tr></table> Clínicos <table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>BLF+estent metálico</th><th>Estent recubierto</th></tr><tr><td colspan="2">Mortalidad n (%) 24 meses</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="2">IAM no fatal n (%) 24 meses</td><td>2 (3,8)</td><td>2 (3,6)</td></tr><tr><td colspan="2">Revascularización vaso diana n (%) 24 meses</td><td>9 (17,3)</td><td>2 (3,6) <i>p: 0,018 vs I</i></td></tr><tr><td colspan="2">Revascularización lesión diana n (%) 24 meses</td><td>8 (15,4)</td><td>2 (3,6) <i>p 0,045 vs I</i></td></tr><tr><td rowspan="4">Reestenosis n (%) 24 meses</td><td>Global</td><td>9 (17,3)</td><td>3 (5,4) <i>p: 0,048 vs I</i></td></tr><tr><td>Rama principal</td><td>7 (13,5)</td><td>1 (1,8) <i>p: 0,027 vs I</i></td></tr><tr><td>Rama secundaria</td><td>3 (5,8)</td><td>2 (3,6)</td></tr><tr><td>Oclusión</td><td>1 (1,9)</td><td>1 (1,8)</td></tr><tr><td colspan="2">MACE ingreso/seguimiento n (%)</td><td>9 (17,3)</td><td>7 (12,5)</td></tr><tr><td colspan="2">MACE (muerte, IAM y revascularización de la lesión diana) n (%) 24 meses</td><td>9 (17,3)</td><td>4,(7,1)</td></tr></table>	Variable		BLF+ estent metálico (n=43)	Estent recubierto (n=43)	Pérdida luminal tardía (mm) (media±DS)	Rama principal			Intra-Segmento	0,31±0,48	0,16±0,38	Intra-Estent	0,35±0,46	0,27±0,47	Proximal	0,25±0,48	0,25±0,49	Distal	0,18±0,44	0,05±0,35	Rama secundaria	-0,04±0,76	-0,03±0,51	Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)	Rama principal			Intra-Segmento	1,67±0,56	1,86±0,51	Intra-Estent	1,94±0,64	2,08±0,59	Proximal	2,47±0,6	2,43±0,58	Distal	1,98±0,57	2,07±0,42	Rama secundaria	1,97±0,4	2,02±0,46	Porcentaje del diámetro con estenosis (%±DS)	Rama principal			Intra-Segmento	46,7±16	38,65±16,2	Intra-Estent	37,9±17	31,24±17,38	Proximal	20,5±17,8	19,71±15,7	Distal	36±16	30,69±14,57	Rama secundaria	35±13	33,2±12,7	Variable		BLF+estent metálico	Estent recubierto	Mortalidad n (%) 24 meses		0	0	IAM no fatal n (%) 24 meses		2 (3,8)	2 (3,6)	Revascularización vaso diana n (%) 24 meses		9 (17,3)	2 (3,6) <i>p: 0,018 vs I</i>	Revascularización lesión diana n (%) 24 meses		8 (15,4)	2 (3,6) <i>p 0,045 vs I</i>	Reestenosis n (%) 24 meses	Global	9 (17,3)	3 (5,4) <i>p: 0,048 vs I</i>	Rama principal	7 (13,5)	1 (1,8) <i>p: 0,027 vs I</i>	Rama secundaria	3 (5,8)	2 (3,6)	Oclusión	1 (1,9)	1 (1,8)	MACE ingreso/seguimiento n (%)		9 (17,3)	7 (12,5)	MACE (muerte, IAM y revascularización de la lesión diana) n (%) 24 meses		9 (17,3)	4,(7,1)	Estudio parado por reclutamiento lento. Análisis por intención de tratar realizado. La técnica de <i>kissing balloon</i> se realizó en más ocasiones en grupo estent (35,7% vs 15,7% <i>p</i>: 0,019). Se empleó estent metálico de rescate en rama secundaria en el 8% de pacientes en ambos grupos. Pérdidas en Seguimiento: 9 pacientes con BLF y 13 estent.
Variable		BLF+ estent metálico (n=43)	Estent recubierto (n=43)																																																																																																							
Pérdida luminal tardía (mm) (media±DS)	Rama principal																																																																																																									
	Intra-Segmento	0,31±0,48	0,16±0,38																																																																																																							
	Intra-Estent	0,35±0,46	0,27±0,47																																																																																																							
	Proximal	0,25±0,48	0,25±0,49																																																																																																							
	Distal	0,18±0,44	0,05±0,35																																																																																																							
	Rama secundaria	-0,04±0,76	-0,03±0,51																																																																																																							
Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)	Rama principal																																																																																																									
	Intra-Segmento	1,67±0,56	1,86±0,51																																																																																																							
	Intra-Estent	1,94±0,64	2,08±0,59																																																																																																							
	Proximal	2,47±0,6	2,43±0,58																																																																																																							
	Distal	1,98±0,57	2,07±0,42																																																																																																							
	Rama secundaria	1,97±0,4	2,02±0,46																																																																																																							
Porcentaje del diámetro con estenosis (%±DS)	Rama principal																																																																																																									
	Intra-Segmento	46,7±16	38,65±16,2																																																																																																							
	Intra-Estent	37,9±17	31,24±17,38																																																																																																							
	Proximal	20,5±17,8	19,71±15,7																																																																																																							
	Distal	36±16	30,69±14,57																																																																																																							
	Rama secundaria	35±13	33,2±12,7																																																																																																							
Variable		BLF+estent metálico	Estent recubierto																																																																																																							
Mortalidad n (%) 24 meses		0	0																																																																																																							
IAM no fatal n (%) 24 meses		2 (3,8)	2 (3,6)																																																																																																							
Revascularización vaso diana n (%) 24 meses		9 (17,3)	2 (3,6) <i>p: 0,018 vs I</i>																																																																																																							
Revascularización lesión diana n (%) 24 meses		8 (15,4)	2 (3,6) <i>p 0,045 vs I</i>																																																																																																							
Reestenosis n (%) 24 meses	Global	9 (17,3)	3 (5,4) <i>p: 0,048 vs I</i>																																																																																																							
	Rama principal	7 (13,5)	1 (1,8) <i>p: 0,027 vs I</i>																																																																																																							
	Rama secundaria	3 (5,8)	2 (3,6)																																																																																																							
	Oclusión	1 (1,9)	1 (1,8)																																																																																																							
MACE ingreso/seguimiento n (%)		9 (17,3)	7 (12,5)																																																																																																							
MACE (muerte, IAM y revascularización de la lesión diana) n (%) 24 meses		9 (17,3)	4,(7,1)																																																																																																							
Periprocedimiento ocurrieron 3 IAM no Q (2,8%) y una trombosis del estent en grupo estent recubierto. En el seguimiento un paciente del grupo balón tuvo un ictus (1,9%). Se realizó CABG en 1 paciente del grupo balón y en 1 del grupo estent recubierto (1,9% y 1,8% respectivamente) Remodelado positivo en ambos grupos en rama secundaria.																																																																																																										

Anexo VI. Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en lesiones *de novo*

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																			
Zeymer y cols. (48) Asia y Europa Registro estrategia BLF solo en pequeño vaso “de novo” 2014	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico 479 pacientes Intervención: <i>Predilatación con balón convencional</i> BLF de Paclitaxel SeQuent® Please BMS de rescate (<i>disección o resultados insatisfactorios</i>) Seguimiento: 9 meses Objetivo: eficacia y seguridad de BLF en lesiones <i>de novo</i> en pequeño vaso (2-2,75 mm) en la práctica clínica habitual.	Sexo (% hombres): Total: 72; BLF: 71,9 y +BMS: 81 Edad: (media±DS): Total: 66±10,9; BLF: 66±10,9 y +BMS: 63,7±11 Factores riesgo cardiovascular: Total: diabetes (36,7%), IAM previo (NR), intervención coronaria previa (ICP 53,2% CABG 9,8%), HTA (80,5%), hiperlipidemias (68,9%), insuficiencia renal (9,8%), fibrilación auricular (9,2%) Cardiopatía: SCA global: 23,5% SCACEST: 9,2% SCASEST: 14,3% Resto de pacientes angina estable/inestable e isquemia silente. Tipo/Localización de lesiones: <i>Coronaria derecha:</i> 20% <i>Descendente anterior izquierda:</i> 41% <i>Circunfleja:</i> 26,8% <i>Ramus intermedius:</i> 4% <i>Otras:</i> 8,9%	Clínicos <table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>Global (n=384)</th><th>BLF (n=359)</th><th>+BMS rescate (n=25)</th></tr><tr><td rowspan="4">30 días</td><td>MACE (muerte, IAM y revascularización de lesión diana n (%))</td><td>1 (0,3)</td><td>1 (0,3)</td><td>0</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana n (%)</td><td>1 (0,3)</td><td>1 (0,3)</td><td>0</td></tr><tr><td>IAM n (%)</td><td>1 (0,3)</td><td>1 (0,3)</td><td>0</td></tr><tr><td>Mortalidad cardiaca n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td rowspan="7">9 meses</td><td>MACE</td><td>18 (4,7)</td><td>17 (4,7)</td><td>1 (4)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana n (%)</td><td>14 (3,6)</td><td>13 (3,6)</td><td>1 (4)</td></tr><tr><td>IAM n (%)</td><td>7 (1,8)</td><td>7 (1,9)</td><td>0</td></tr><tr><td>Mortalidad cardiaca n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Trombosis vaso n (%)</td><td>3 (0,8)</td><td>2 (0,6)</td><td>1 (4,2)</td></tr><tr><td>Lesión diana n(%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Vaso diana n (%)</td><td>2 (0,5)</td><td>1 (0,3) <i>p 0,012</i></td><td>1 (4)</td></tr></table> El éxito de la técnica por dispositivo usado fue del 99% (<i>global, 98,9% en balón solo y 100% en grupo que necesitó estent metálico</i>). Un 2,5% de los pacientes tuvieron una complicación de sangrado menor periprocedimiento. La duración de la terapia antiagregante doble con AAS y Clopidogrel fue significativamente menor en el grupo de balón solo frente al grupo que precisó estent metálico de rescate (4 semanas 63,1% vs 7,4% <i>p</i> <0,001). No hubo diferencias significativas en MACE entre diabéticos y no diabéticos (<i>p</i>: 0,12).	Variable		Global (n=384)	BLF (n=359)	+BMS rescate (n=25)	30 días	MACE (muerte, IAM y revascularización de lesión diana n (%))	1 (0,3)	1 (0,3)	0	Revascularización lesión diana n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	IAM n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	Mortalidad cardiaca n (%)	0	0	0	9 meses	MACE	18 (4,7)	17 (4,7)	1 (4)	Revascularización lesión diana n (%)	14 (3,6)	13 (3,6)	1 (4)	IAM n (%)	7 (1,8)	7 (1,9)	0	Mortalidad cardiaca n (%)	0	0	0	Trombosis vaso n (%)	3 (0,8)	2 (0,6)	1 (4,2)	Lesión diana n(%)	0	0	0	Vaso diana n (%)	2 (0,5)	1 (0,3) <i>p 0,012</i>	1 (4)	Potencia 80%. Sin diferencias en la población que recibió BLF solo y BMS de rescate salvo en el SCACEST, significativamente mayor en grupo de rescate (se utilizaba más BMS probablemente por situación de SCACEST). Pérdidas en Seguimiento: 63/447 (14%).
Variable		Global (n=384)	BLF (n=359)	+BMS rescate (n=25)																																																			
30 días	MACE (muerte, IAM y revascularización de lesión diana n (%))	1 (0,3)	1 (0,3)	0																																																			
	Revascularización lesión diana n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	0																																																			
	IAM n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	0																																																			
	Mortalidad cardiaca n (%)	0	0	0																																																			
9 meses	MACE	18 (4,7)	17 (4,7)	1 (4)																																																			
	Revascularización lesión diana n (%)	14 (3,6)	13 (3,6)	1 (4)																																																			
	IAM n (%)	7 (1,8)	7 (1,9)	0																																																			
	Mortalidad cardiaca n (%)	0	0	0																																																			
	Trombosis vaso n (%)	3 (0,8)	2 (0,6)	1 (4,2)																																																			
	Lesión diana n(%)	0	0	0																																																			
	Vaso diana n (%)	2 (0,5)	1 (0,3) <i>p 0,012</i>	1 (4)																																																			

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																																					
Waksman y cols. (45) Europa, Asia, USA Valentines II 2013	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico 103 pacientes/109 lesiones Intervención: <i>Predilatación con balón convencional recomendada</i> BLF de Paclitaxel DIOR® (2ª generación) en lesiones de <i>novo</i> BMS de rescate discrecional (disección o resultados insatisfactorios) Seguimiento: variables clínicas: 6 a 9 meses (media: 7,5 meses) variables angiográficas: 6 a 9 meses Objetivo: Eficacia y seguridad de balón medicado con balón convencional en lesiones <i>de novo</i>	Sexo (% hombres): 79,6 Edad: (media±DS): 62,6±10,2 Factores riesgo cardiovascular: <u>Total:</u> diabetes (28,2%-7,8% DMID-), IAM previo (27,2%), intervención coronaria previa (CABG 6,8%), HTA (83,5%), hiperlipidemias (59,2%), Insuficiencia renal (1%), patología vascular periférica (7,8%) Cardiopatía: <i>Angina estable:</i> 41,7% <i>Angina inestable:</i> 38,8% <i>Test funcional:</i> 19,4% Tipo/Localización de lesiones: <i>Coronaria derecha:</i> 33,9% <i>Descendente anterior izquierda:</i> 26,6% <i>Circunfleja:</i> 39,4%	Angiográficos <table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>PACIENTES+LESIONES (n=35)</th></tr><tr><td rowspan="2">Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)</td><td>Intra-balón</td><td>0,57±0,56</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>1,52±0,58</td></tr><tr><td rowspan="2">Porcentaje del diámetro con estenosis (%±DS)</td><td>Intra-balón</td><td>33,65±17,71</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>36,25±17,60</td></tr><tr><td rowspan="2">Pérdida Luminal Tardia (mm) (media±DS)</td><td>Intra-balón</td><td>0,38±0,39</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>0,38±0,39</td></tr><tr><td rowspan="2">Reestenosis binaria n (%)</td><td>Intra-balón</td><td>5 (14,3)</td></tr><tr><td>Intra-Segmento</td><td>6 (17,1)</td></tr></table> Clínicos <table><tr><th>Variable</th><th>n=103 pacientes</th></tr><tr><td colspan="2">Periprocedimiento/ingreso</td></tr><tr><td>Mortalidad todas las causas n (%)</td><td>0</td></tr><tr><td>IAM por cierre agudo n (%)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión/vaso diana n (%)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>MACE (muerte, IAM, revascularización del vaso diana y trombosis del vaso) n (%)</td><td>2 (2)</td></tr><tr><td>Estancia hospitalaria (días) (media±DS)</td><td>3,8±3,5</td></tr><tr><td colspan="2">7,5 meses</td></tr><tr><td>Mortalidad todas las causas n (%)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Mortalidad cardíaca n (%)</td><td>0</td></tr><tr><td>IAM n (%)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana n (%)</td><td>3 (2,9)</td></tr><tr><td>Revascularización vaso diana n (%)</td><td>7 (6,9)</td></tr><tr><td>Trombosis vaso n (%)</td><td>0</td></tr><tr><td>MACE acumulado (incluye periprocedimiento) n (%)</td><td>9 (8,7)</td></tr></table>	Variable		PACIENTES+LESIONES (n=35)	Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)	Intra-balón	0,57±0,56	Intra-Segmento	1,52±0,58	Porcentaje del diámetro con estenosis (%±DS)	Intra-balón	33,65±17,71	Intra-Segmento	36,25±17,60	Pérdida Luminal Tardia (mm) (media±DS)	Intra-balón	0,38±0,39	Intra-Segmento	0,38±0,39	Reestenosis binaria n (%)	Intra-balón	5 (14,3)	Intra-Segmento	6 (17,1)	Variable	n=103 pacientes	Periprocedimiento/ingreso		Mortalidad todas las causas n (%)	0	IAM por cierre agudo n (%)	1 (1)	Revascularización lesión/vaso diana n (%)	1 (1)	MACE (muerte, IAM, revascularización del vaso diana y trombosis del vaso) n (%)	2 (2)	Estancia hospitalaria (días) (media±DS)	3,8±3,5	7,5 meses		Mortalidad todas las causas n (%)	1 (1)	Mortalidad cardíaca n (%)	0	IAM n (%)	1 (1)	Revascularización lesión diana n (%)	3 (2,9)	Revascularización vaso diana n (%)	7 (6,9)	Trombosis vaso n (%)	0	MACE acumulado (incluye periprocedimiento) n (%)	9 (8,7)	Pérdida en Seguimiento: 1% (1/103) El éxito del dispositivo (sólo balón) fue del 87,2% y del procedimiento del 99%. No hubo predilatación con balón en el 15%. Se requirió estent metálico en el 11,9% de las lesiones. Las diferencias en MACE, TLR y TVR entre pacientes diabéticos y no diabéticos no resultaron significativas.
		Variable		PACIENTES+LESIONES (n=35)																																																					
Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)	Intra-balón	0,57±0,56																																																							
	Intra-Segmento	1,52±0,58																																																							
Porcentaje del diámetro con estenosis (%±DS)	Intra-balón	33,65±17,71																																																							
	Intra-Segmento	36,25±17,60																																																							
Pérdida Luminal Tardia (mm) (media±DS)	Intra-balón	0,38±0,39																																																							
	Intra-Segmento	0,38±0,39																																																							
Reestenosis binaria n (%)	Intra-balón	5 (14,3)																																																							
	Intra-Segmento	6 (17,1)																																																							
Variable	n=103 pacientes																																																								
Periprocedimiento/ingreso																																																									
Mortalidad todas las causas n (%)	0																																																								
IAM por cierre agudo n (%)	1 (1)																																																								
Revascularización lesión/vaso diana n (%)	1 (1)																																																								
MACE (muerte, IAM, revascularización del vaso diana y trombosis del vaso) n (%)	2 (2)																																																								
Estancia hospitalaria (días) (media±DS)	3,8±3,5																																																								
7,5 meses																																																									
Mortalidad todas las causas n (%)	1 (1)																																																								
Mortalidad cardíaca n (%)	0																																																								
IAM n (%)	1 (1)																																																								
Revascularización lesión diana n (%)	3 (2,9)																																																								
Revascularización vaso diana n (%)	7 (6,9)																																																								
Trombosis vaso n (%)	0																																																								
MACE acumulado (incluye periprocedimiento) n (%)	9 (8,7)																																																								

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados				Notas	
Unverdorben y cols. (49) Alemania PEPCAD I 2010	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico 118 pacientes Intervención: Balón recubierto de Paclitaxel SeQuent® Please <i>Estent metálico de rescate</i> (disección o retroceso elástico) Seguimiento: variables clínicas: 12 meses variables angiográficas: 6 meses Objetivo: Eficacia y seguridad de balón medicado en lesiones <i>de novo</i> en pequeño vaso (2,25-2,8 mm)	Sexo (% hombres): 72 Edad: (media±DS): 68,1±7,9 Factores riesgo cardiovascular: Diabetes (33,1%-10,2% DMID-), IAM previo (NR), intervención coronaria previa (NR), HTA (87,3%), hiperlipidemias (80,5%) Cardiopatía: 1 vaso: 38,1% 2 vasos: 38,1% 3 vasos: 23,7% Angina estable o inestable, test funcional anormal. Tipo/Localización de lesiones: <i>Coronaria derecha:</i> 17,8% <i>Descendente anterior izquierda:</i> 37,3% <i>Circunfleja:</i> 44,9%	Angiográficos				Análisis por intención de tratar realizado (resultados mostrados) El error geográfico en posición del estent resultó predictor en el análisis multivariante para reestenosis Pérdidas en Seguimiento: 13 pacientes (11%) Una trombosis de estent metálico y un SCASEST periprocedimiento.	
			Variable		Total n= 105	BLF (n= 73)		Balón + Estent de rescate (n=29)
			Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)	Intra-Lesión	1,57±0,5	1,68±0,34 p 0,002		1,35±0,72
				Intra-Segmento	1,51±0,50	1,63±0,32 p 0,0006		1,28±0,71
			Ganancia luminal neta (mm) (media±DS)	Intra-Lesión	0,87±0,51	0,98±0,38 p 0,002		0,64±0,48
				Intra-Segmento	0,81±0,51	0,93±0,37 p 0,0009		0,57±0,68
			Pérdida luminal tardía (mm) (media±DS)	Intra-Lesión	0,32±0,56	0,18±0,38 p<0,0001		0,73±0,74
				Intra-Segmento	0,28±0,53	0,16±0,38 p<0,0001		0,62±0,73
			Reestenosis binaria n (%)	Intra-Lesión	18 (17,1)	4 (5,5) p<0,0001		12 (41,3)
				Intra-Segmento	19 (18,1)	4 (5,5) p<0,0001		13 (44,8)
			Clínicos					
			Variable		Total n=118	BLF (n= 82)		Balón+Estent de rescate (n=32)
			Mortalidad n (%)		0	0		0
			IAM n (%)		2 (1,7)	1 (1,3)		1 (3,1)
			Revascularización lesión diana n (%)		14 (11,9)	4 (4,9) p 0,0005		9 (28,1)
			Trombosis que requirió ICP n (%)		2 (1,7)	0		2 (6,3)
			MACE (muerte, IAM, revascularización lesión diana o trombosis estent) n (%)		18 (15,3)	5 (6,1) p<0,0001		12 (37,5)

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																																												
Toelg y cols. (51) Internacional Registro internacional DELUX 2013	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico 105 pacientes/111 lesiones (1064 pacientes/1137 lesiones en total en el registro) Intervención: Predilatación con balón convencional recomendada. Balón recubierto de Paclitaxel Pantera Lux Estent metálico o farmacoactivo de rescate, discrecional (disección o retroceso elástico) Seguimiento: v. clínicas: 1,6 y 12 meses sin variables angiográficas Objetivo: Eficacia y seguridad de balón medicado en pacientes con lesiones reestenóticas y <i>de novo</i>	Sexo (% hombres): 70,5 Edad: (media±DS): 64,5±11,9 Factores riesgo cardiovascular: Diabetes (36,2%), IAM previo (32,4%), intervención coronaria previa (NR), HTA (77,1%), hiperlipidemias (66,7%), hª fumador (67,6%) Otros factores: Insuficiencia renal (5,7%), Insuficiencia cardíaca (21%) hª de ictus/AIT (10,5%) Cardiopatía: Angina estable: 52,4% <i>Angina inestable:</i> 29,5% Isquemia silente: 17,1% Tipo/Localización de lesiones: <i>Coronaria derecha:</i> 27,9% <i>Descendente anterior izquierda:</i> 45% <i>Circunfleja:</i> 25,2% <i>Tronco principal izquierdo:</i> 1,8% Lesiones bifurcadas: 26,1%	Clínicos <table><thead><tr><th>Variable</th><th>Tasa de eventos</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="10">6 meses n:100 pacientes</td><td>MACE (muerte por todas las causas, IAM no fatal y revascularización del vaso diana por clínica) n (%)</td><td>7 (7)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana n (%)</td><td>2 (2)</td></tr><tr><td>Revascularización vaso diana n (%)</td><td>2 (2)</td></tr><tr><td>Fallo lesión diana n (%)</td><td>4 (4)</td></tr><tr><td>IAM n (%)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>IAM vaso diana n (%)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Muerte cardíaca n (%)</td><td>2 (2)</td></tr><tr><td>Muerte global n (%)</td><td>5 (5)</td></tr><tr><td>Trombosis del estent definitiva n (%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Trombosis del estent probable n (%)</td><td>1 (0,9)</td></tr><tr><td rowspan="10">12 meses n: 96 paciente</td><td>MACE n (%)</td><td>9 (9,4)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana n (%)</td><td>3 (3,1)</td></tr><tr><td>Revascularización vaso diana n (%)</td><td>3 (3,1)</td></tr><tr><td>Fallo lesión diana n (%)</td><td>5 (5,2)</td></tr><tr><td>IAM n (%)</td><td>2 (2,1)</td></tr><tr><td>IAM vaso diana n (%)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Muerte cardíaca n (%)</td><td>2 (2,1)</td></tr><tr><td>Muerte global n (%)</td><td>5 (5,2)</td></tr><tr><td>Trombosis del estent definitiva n (%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Trombosis del estent probable n (%)</td><td>1 (1)</td></tr></tbody></table> El éxito del dispositivo fue del 97,4%. Se requirió estent en el 22,5% de los pacientes (18 lesiones con estent metálico, 6 lesiones con estent farmacoactivo, y una con ambos tipos de estent). Sin diferencias significativas con el grupo de reestenosis salvo en tasa de revascularización del vaso diana a los 12 meses, en la que el grupo <i>de novo</i> resultó favorecido (3,1% vs. 14,8% y 6,3% en DES-ISR y BMS-ISR respectivamente, p <0,05)	Variable	Tasa de eventos	6 meses n:100 pacientes	MACE (muerte por todas las causas, IAM no fatal y revascularización del vaso diana por clínica) n (%)	7 (7)	Revascularización lesión diana n (%)	2 (2)	Revascularización vaso diana n (%)	2 (2)	Fallo lesión diana n (%)	4 (4)	IAM n (%)	1 (1)	IAM vaso diana n (%)	1 (1)	Muerte cardíaca n (%)	2 (2)	Muerte global n (%)	5 (5)	Trombosis del estent definitiva n (%)	0	Trombosis del estent probable n (%)	1 (0,9)	12 meses n: 96 paciente	MACE n (%)	9 (9,4)	Revascularización lesión diana n (%)	3 (3,1)	Revascularización vaso diana n (%)	3 (3,1)	Fallo lesión diana n (%)	5 (5,2)	IAM n (%)	2 (2,1)	IAM vaso diana n (%)	1 (1)	Muerte cardíaca n (%)	2 (2,1)	Muerte global n (%)	5 (5,2)	Trombosis del estent definitiva n (%)	0	Trombosis del estent probable n (%)	1 (1)	Dentro del registro al comparar la población <i>de novo</i> frente a reestenosis la población <i>de novo</i> tenía menos edad, % hombres, hipertensión, hiperlipidemia, IAM previos y mayor status isquémico, todo ello de forma significativa. Pérdidas en el Seguimiento: 4/105 (4,2%).
	Variable	Tasa de eventos																																														
	6 meses n:100 pacientes	MACE (muerte por todas las causas, IAM no fatal y revascularización del vaso diana por clínica) n (%)	7 (7)																																													
Revascularización lesión diana n (%)		2 (2)																																														
Revascularización vaso diana n (%)		2 (2)																																														
Fallo lesión diana n (%)		4 (4)																																														
IAM n (%)		1 (1)																																														
IAM vaso diana n (%)		1 (1)																																														
Muerte cardíaca n (%)		2 (2)																																														
Muerte global n (%)		5 (5)																																														
Trombosis del estent definitiva n (%)		0																																														
Trombosis del estent probable n (%)		1 (0,9)																																														
12 meses n: 96 paciente	MACE n (%)	9 (9,4)																																														
	Revascularización lesión diana n (%)	3 (3,1)																																														
	Revascularización vaso diana n (%)	3 (3,1)																																														
	Fallo lesión diana n (%)	5 (5,2)																																														
	IAM n (%)	2 (2,1)																																														
	IAM vaso diana n (%)	1 (1)																																														
	Muerte cardíaca n (%)	2 (2,1)																																														
	Muerte global n (%)	5 (5,2)																																														
	Trombosis del estent definitiva n (%)	0																																														
	Trombosis del estent probable n (%)	1 (1)																																														

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																				
Wöhrle y cols. (52) Internacional Registro Mundial SeQuent Please 2012	Diseño: Registro prospectivo multicéntrico 572 pacientes (2095 pacientes/2234 lesiones en total en el registro) Intervención: Balón recubierto de Paclitaxel SeQuent® Please <i>BMS de rescate (disección, retroceso elástico, estenosis residual)</i> Seguimiento: <i>v. clínicas:</i> 9 y 24 meses <i>Sin variables angiográficas</i> Objetivo: Eficacia y seguridad de balón medicado en pacientes con lesiones reestenóticas y <i>de novo</i>	Sexo (% hombres): <u>Balón solo:</u> 76,4 <u>+BMS:</u> 80,2 Edad (media±DS): No recogida Factores riesgo cardiovascular: <u>Balón solo:</u> diabetes (34,6%), IAM previo (NR), intervención coronaria previa (NR), HTA (85,1%), hiperlipidemias (71,5%), hª fumador (38,3%) Otros factores: Diálisis (3,9%) <u>+BMS:</u> diabetes (30,7%), IAM previo (NR), intervención coronaria previa (NR), HTA (76,2%), hiperlipidemias (69,3%), hª fumador (42,6%) <i>Otros factores:</i> Diálisis (3%) Cardiopatía: SCA balón solo: 24,4% SCA +BMS: 22,8% Tipo/Localización de lesiones: <i>Coronaria derecha:</i> <u>Balón:</u> 20%; <u>+BMS:</u> 18,9% <i>Descendente anterior izquierda:</i> <u>Total:</u> 42,1%; <u>+BMS:</u> 50% <i>Circunfleja:</i> <u>Total:</u> 33,5%; <u>+BMS:</u> 26,4% <i>Injerto:</i> <u>Total:</u> 4,4%; <u>+BMS:</u> 4,7%	Clínicos <table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>Balón solo (n= 390)</th><th>+BMS de rescate (n= 101)</th></tr><tr><td rowspan="5">9 meses</td><td>MACE (muerte cardíaca, IAM y revascularización de la lesión diana)</td><td>10 (2,6)</td><td>2 (2,4)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana (%)</td><td>4 (1)</td><td>2 (2,4)</td></tr><tr><td>Revascularización vaso diana (%)</td><td>4 (1)</td><td>3 (3,6)</td></tr><tr><td>IAM (%)</td><td>3 (0,7)</td><td>0 <i>P: 0,04</i></td></tr><tr><td>Muerte cardíaca (%)</td><td>4 (1)</td><td>1 (1,2)</td></tr></table> El éxito de la técnica fue del 96,9% en balón solo y 97,1% en grupo que necesitó estent metálico). No hubo diferencias significativas entre balón y grupo con estent de rescate (20,6%) en los resultados salvo en IAM (p 0,04). Globalmente en el registro (ISR + De novo) se observó un 5,2% de revascularización de la lesión diana, la tasa de MACE fue del 6,7%. La muerte cardíaca fue del 1,8%, el IAM del 0,8%, la revascularización del vaso diana del 6,2% y los eventos trombóticos en la lesión fueron del 0,1%.	Variable		Balón solo (n= 390)	+BMS de rescate (n= 101)	9 meses	MACE (muerte cardíaca, IAM y revascularización de la lesión diana)	10 (2,6)	2 (2,4)	Revascularización lesión diana (%)	4 (1)	2 (2,4)	Revascularización vaso diana (%)	4 (1)	3 (3,6)	IAM (%)	3 (0,7)	0 <i>P: 0,04</i>	Muerte cardíaca (%)	4 (1)	1 (1,2)	Sexo femenino y diabetes fueron predictores significativos para la revascularización de la lesión diana (p 0,043 y p 0,023 respectivamente). Pérdidas en Seguimiento: 81/572 (14,16%).
Variable		Balón solo (n= 390)	+BMS de rescate (n= 101)																					
9 meses	MACE (muerte cardíaca, IAM y revascularización de la lesión diana)	10 (2,6)	2 (2,4)																					
	Revascularización lesión diana (%)	4 (1)	2 (2,4)																					
	Revascularización vaso diana (%)	4 (1)	3 (3,6)																					
	IAM (%)	3 (0,7)	0 <i>P: 0,04</i>																					
	Muerte cardíaca (%)	4 (1)	1 (1,2)																					

Tablas de evidencia: Estudios observacionales que valoran la seguridad y efectividad de los BLF en lesiones *de novo* (continuación)

Estudio	Características estudio	Características población	Resultados	Notas																		
Vos y cols. (62) Holanda PAPPA 2014 (realizado entre 2010 y 2011)	Diseño: Registro prospectivo 100 pacientes Intervención: Balón recubierto de Paclitaxel Pantera Lux <i>BMS de rescate (disección tipo C-F, estenosis residual>50%)</i> Seguimiento: <i>v. clínicas:</i> 1,6 y 12 meses <i>Sin variables angiográficas</i> Objetivo: Seguridad y viabilidad de balón liberador de fármaco sin estent sistemático en la ICP primaria	Sexo (% masc): 74 Edad (media±DS): 60±12 Factores riesgo cardiovascular: diabetes (11%), IAM previo (6%), intervención coronaria, percutánea previa (2%), HTA (29%), hiperlipidemias (10%), h ⁺ fumador (51%) <i>Otros factores:</i> Angina previa (26%), CABG (0) Cardiopatía: SCACEST Tipo/Localización de lesiones: <i>Coronaria derecha:</i> 40% <i>Descendente anterior izquierda:</i> 50% <i>Circunfleja:</i> 10%	Clínicos <table><tr><th>Variable</th><th>n 100 pacientes n clínico 12 meses: 98 pacientes n (%)</th></tr><tr><td>Estent metálico de rescate</td><td>41 (41)</td></tr><tr><td>Trombosis del estent</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Sangrado mayor</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>MACE^a</td><td>5 (5)</td></tr><tr><td>Revascularización lesión diana^a (%)</td><td>3 (3)</td></tr><tr><td>IAM (%)</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>Muerte cardíaca (%)</td><td>2 (2)</td></tr></table> a) MACE, resultado primario, definido como muerte cardíaca o cuyo origen no se pudiese relacionar con otra causa, IAM recurrente y revascularización de la lesión diana. b) Los dos pacientes fallecidos fueron tratados con balón solo. c) 1 TLR se realizó en paciente que requirió estent de rescate, otra en paciente con balón sólo, y otra no se especifica. <table><tr><th>Pérdidas en el seguimiento (clínico)</th></tr><tr><td>2/100 2%</td></tr></table> Causas no especificadas	Variable	n 100 pacientes n clínico 12 meses: 98 pacientes n (%)	Estent metálico de rescate	41 (41)	Trombosis del estent	1 (1)	Sangrado mayor	0 (0)	MACE ^a	5 (5)	Revascularización lesión diana ^a (%)	3 (3)	IAM (%)	0 (0)	Muerte cardíaca (%)	2 (2)	Pérdidas en el seguimiento (clínico)	2/100 2%	El proceso de inclusión de pacientes fue selectivo debido a los criterios de exclusión angiográficos. La estenosis residual significativa tras aspiración de trombo fue el único predictor de la necesidad para el rescate con estent (OR 2,69 IC95% [1,13-6,39, p=0,026]). No se presentaron datos de comparación de subgrupos.
Variable	n 100 pacientes n clínico 12 meses: 98 pacientes n (%)																					
Estent metálico de rescate	41 (41)																					
Trombosis del estent	1 (1)																					
Sangrado mayor	0 (0)																					
MACE ^a	5 (5)																					
Revascularización lesión diana ^a (%)	3 (3)																					
IAM (%)	0 (0)																					
Muerte cardíaca (%)	2 (2)																					
Pérdidas en el seguimiento (clínico)																						
2/100 2%																						

Anexo VII. Artículos excluidos

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Revisiones sistemáticas/metanálisis	
Navarese EP, Austin D, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, James S, Buffon A, Kozinski M, Obonska K, Bliden K, Jeong YH, Kubica J, Kunadian V. Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Cardiol. 2013; 102 (4): 279-87.	El objetivo fue diferente al fijado para la presente revisión. Solo evaluaron la eficacia y seguridad de los BLF en reestenosis intraestent.
Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, Meier P. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart. 2013; 99 (5): 327-33.	El objetivo fue diferente al fijado para la presente revisión. Solo evaluaron la eficacia y seguridad de los BLF en reestenosis intraestent.
Yu CM, Kwong JS, Sanderson JE. Drug-eluting balloons for coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2013; 168 (1): 197-206.	El criterio de inclusión de estudios fue diferente al fijado para la presente revisión. Solo incluyeron ensayos clínicos aleatorizados.
Lupi A, Rognoni A, Secco GG, Porto I, Nardi F, Lazzeri M, Rossi L, Parisi R, Fattori R, Genoni G, Rosso R, Stella PR, Sheiban I, Bolognese L, Liistro F, Bongo AS, Agostoni P. Drug eluting balloon versus drug eluting stent in percutaneous coronary interventions: insights from a meta-analysis of 1462 patients. Int J Cardiol. 2013; 168 (5): 4608-16.	El criterio de inclusión de estudios fue diferente al fijado para la presente revisión. Solo incluyeron estudios donde el comparador fue el estent liberador de fármaco.
Zhang T, Sun S, Shen L, He B. Drug-eluting balloons for <i>de novo</i> coronary artery disease: a meta-analysis of angiographic and clinical data. Catheter Cardiovasc Interv. 2013; 82 (7): 1021-30.	Tanto el objetivo como el criterio de inclusión de pacientes fueron diferentes al fijado para la presente revisión. Solo evaluaron ECAs en pacientes con lesiones coronarias <i>de novo</i> .
Fröhlich GM, Lansky AJ, Ko DT, Archangelidi O, De Palma R, Timmis A, Meier P. Drug eluting balloons for <i>de novo</i> coronary lesions - a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2013; 11: 123.	Tanto el objetivo como el criterio de inclusión de pacientes fueron diferentes al fijado para la presente revisión. Solo evaluaron ECAs en pacientes con lesiones coronarias <i>de novo</i> .
National Institute for Health and Clinical Excellence. SeQuent Please <i>balloon catheter</i> for in-stent coronary restenosis. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Medical Technologies Guidance 1. 2010	El criterio de inclusión de estudios fue diferente al fijado para la presente revisión. Solo se evalúa una de las marcas comerciales de balones liberadores de fármacos disponibles en el mercado.
Hintringer K, Warmuth M. Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit drug-eluting balloon (DEB) – 1. Update 2013. [Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with paclitaxel-coated drug-eluting balloon (DEB). Update 2013] Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Decision Support Document 24 / Update. 2013	El criterio de inclusión de estudios fue diferente al fijado para la presente revisión. Solo incluyeron ensayos clínicos aleatorizados.
Ghazali IMM, Fang KS, Bakri R. Drug eluting balloon (DEB) for coronary heart disease- Un updated. Putrajaya: Malaysian Health Technology Assessment Sention (MaHTAS). 2012.	No emplearon el Sistema GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia y elaboración de recomendaciones.

Artículos excluidos (continuación)

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Ensayos	
Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated <i>balloon catheter</i> . N Engl J Med. 2006; 355 (20): 2113-24	Resultados incluidos en artículos publicados posteriormente, con mayor seguimiento (Scheller y cols., 2012)
Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated <i>balloon catheter</i> . Clin Res Cardiol 2008; 97: 773-781	Resultados incluidos en artículos publicados posteriormente, con mayor seguimiento (Scheller y cols., 2012)
Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomized clinical trial. The PICCOLETO study. Heart. 2010; 96 (16): 1291-6	El balón utilizado es el de primera generación, sin matriz hidrofílica. Actualmente se encuentra en el mercado el de segunda generación, ya con matriz.
Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, Nathoe H, Dens J, Naber C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2012; 80 (7): 1138-46	El balón utilizado es el de primera generación, sin matriz hidrofílica. Actualmente se encuentra en el mercado el de segunda generación, ya con matriz.
Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ducci K, Falsini G, et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of <i>de novo</i> coronary stenosis: a randomized trial. Am Heart J. 2013; 166(5):920-6	El balón utilizado fue retirado del mercado. Sin matriz hidrofílica.
Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, Duckers H, Regar E, et al. Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of <i>de novo</i> coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomized trial, balloon first vs. stent first. EuroIntervention. 2011;7(6):711-22	Compara una estrategia de uso del balón farmacoactivo (antes o después de un estent metálico).
Kaul U, Unverdorben M, Degenhardt R, Seth A, Bahl VK, Hiremath SMS, et al. The Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with a cobalt-chromium stent in two different sequences to treat <i>de novo</i> coronary artery lesions: An angiographic follow up study. Indian Heart Journal 2013; 65: 510-517	Compara una estrategia de uso del balón farmacoactivo (antes o después de un estent metálico).
Clever YP, Cremers B, Speck U, Dietz U, Böhm M, Scheller B. Influence of a paclitaxel coated balloon in combination with a bare metal stent on restenosis and endothelial function: comparison with a drug eluting stent and a bare metal stent. Catheter Cardiovasc Interv. 2014; 84:232-331	Subgrupo de un estudio mayor Sólo valora variables que miden la funcionalidad del vaso.
Wohrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha A, Miljak T, et al. Prospective randomized trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for <i>de novo</i> coronary artery disease. Heart. 2011; 97(16):1338-42	Se valora una terapia combinada de BLF con células progenitoras.

Artículos excluidos (continuación)

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Herdeg C, Gohring-Frischholz K, Haase KK, Geisler T, Zurn C, Hartmann U, et al. Catheter-based delivery of fluid paclitaxel for prevention of restenosis in native coronary artery lesions after stent implantation. <i>Circ Cardiovasc Interv.</i> 2009; 2 (4):294-301	Utiliza otro tipo de dispositivo para la liberación de Paclitaxel.
Observacionales	
Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, Olivecrona GK, Ventsanos D, Harnek J. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. <i>Eurointervention</i> 2012;8:444-449	Retrospectivo. Resultados de intervenciones sobre reestenosis y lesiones <i>de novo</i> no se dan por separado.
Hehrein C, Dietz U, Kubica J, Jorgensen E, Hoffmann E, Naber C, et al. Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2012;13(5):260-4	Tamaño muestral inferior al fijado para series de casos.
Almallá M, Schröder J, Pross V, Marx N, Hoffmann R. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for treatment of drug-eluting stent restenosis. <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions.</i> 2014; 83 (6): 881-7	Tamaño muestral inferior al fijado para series de casos. Se combina el BLF con balón convencional.
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. <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2013; 6 (6): 569-76	Tamaño muestral inferior al fijado para series de casos. Solo se valora la restauración del flujo funcional, reserva del flujo funcional y recuperación del vaso.
Calé R, et al. Eventos cardiovasculares maior após intervenção coronária percutânea com balão eluidor de fármaco: Resultados a um ano de um registro prospectivo multicêntrico. <i>Rev Port Cardiol.</i> 2013; 32 (5): 361-369	Resultados de intervenciones sobre reestenosis y lesiones <i>de novo</i> no se dan por separado.
Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: The PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. <i>EuroIntervention.</i> 2011; 7(SUPPL. K): K61-K5	Tamaño muestral inferior al fijado para series de casos.
Mieres J, Fernandez-Pereira C, Risau G, Solorzano L, Pauletto R, Rodriguez-Granillo AM. One-year outcome of patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with three different revascularization strategies: results from the Diabetic Argentina Registry (DEAR). <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2012; 13 (5): 265-71	Comparador cohorte histórica. Tamaño muestral del grupo tratado con BLF fue inferior a 100 pacientes (n: 92). El BLF se empleó después del BMS en el 96% de pacientes.
Wohrle J, Werner GS. Paclitaxel-coated balloon with bare-metal stenting in patients with chronic total occlusions in native coronary arteries. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2013; 81 (5): 793-9	Comparador cohorte histórica. Tamaño muestral del grupo tratado con BLF fue inferior a 100 pacientes (n: 48). El BLF se empleó después del BMS.
Fischer D, Scheller B, Schafer A, Klein G, Bohm M, Clever Y, et al. Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in <i>de novo</i> lesions: an IVUS study. <i>EuroIntervention.</i> 2012; 8 (4): 450-5	Subgrupo de un estudio mayor. Sólo valora variables que miden la funcionalidad del vaso.

Artículos excluidos (continuación)

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Briguori C, Virmani R, Kolodgie F , Byrne RA, Steigerwald K, Orlowski M, Joner M; From bench to bedside: initial experience with the PRIMUS Drug-Coated Balloon catheter. Minerva Cardiológica. 2012.; 60 (5): 507-515	Tamaño muestral inferior al fijado para series de casos.
Hehrlein C, Richardt G, Wiemer M, Schneider H, Naber C, Hoffmann E, Dietz. Description of Pantera Lux paclitaxel-releasing balloon and preliminary quantitative coronary angiography (QCA) results at six months in patients with coronary in-stent restenosis. EuroIntervention. 2011;7 Suppl K: K119-24	Tamaño muestral inferior al fijado para series de casos. Pacientes incluidos en el PEPPER trial, estudio también excluido (Hehrlein y cols. 2012).
Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, Doevendans PA. Safety and Efficacy of Drug-Eluting Balloons in Percutaneous Treatment of Bifurcation Lesions: The DEBUT (Drug-Eluting Balloon in Bifurcation UTrecht) Registry. Catheterization and Cardiovascular Interventions.2008; 71: 629–635	Tamaño muestral inferior al fijado para series de casos. Datos preclínicos. Datos clínicos y metodología no suficiente para análisis

Anexo VIII. Revisiones sistemáticas/ metanálisis sobre la seguridad y eficacia de los BLF en el tratamiento de reestenosis intraestent y lesiones coronarias *de novo*

Autor / año publicación	Escenario de intervención-comparador (es)	Criterios de inclusión nº estudios incluidos (N)	Conclusiones y recomendaciones de los autores
			Observaciones
Navarese y cols. (2012) (29)	Reestenosis intraestent de estent liberador de fármaco o metálico Balón recubierto (BLF) de paclitaxel vs balón convencional (3 ECAs) o estent liberador de fármaco (1 ECA)	-Ensayos clínicos aleatorizados, originales y resúmenes adecuados sobre reestenosis -No limitación de idioma -Se excluyeron estudios <i>de novo</i> N= 4 ECAs (399 pacientes) (sin subgrupos)	BLF parecen efectivos al reducir la revascularización de lesión diana y posiblemente del IAM vs balón convencional y/o estent liberador de fármacos en el manejo de la reestenosis intraestent.
			<i>La heterogeneidad de los estudios en variables angiográficas fue moderada-alta (I2= 39% reestenosis binaria y 60% pérdida luminal tardía).</i>
Indermuehle y cols. (2013) (28)	Reestenosis intraestent de estent liberador de fármaco o metálico Balón recubierto de paclitaxel vs balón convencional (2 ECAs) o estent liberador de fármaco (3 ECAs)	-Ensayos clínicos aleatorizados -No limitación de idioma -Se excluyeron estudios <i>de novo</i> N= 5 ECAs (801 pacientes) (2 subgrupos según comparador —en 1 variable— y total)	Los BLF reducen el riesgo de MACE (al reducir la necesidad de revascularización de lesión diana y de la mortalidad) al compararse con balón convencional o con estent liberador de paclitaxel en la reestenosis intraestent.
			<i>Heterogeneidad alta en varias variables (máxima I2= 86,1%)</i>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010) (106) Informe de Evaluación de Tecnologías sanitarias	Reestenosis intraestent y enfermedad de vaso pequeño BLF paclitaxel (SeQuent® Please) vs. estent liberador de paclitaxel Incluye evaluación del impacto económico	-Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y estudios de evaluación económica N: 3 ECAs, 2 series de casos prospectivas y 4 estudios de evaluación económica	NICE recomienda que el uso de BLF debería ser considerado en pacientes con reestenosis intraestent en estent metálico y en pacientes con otros tipos de estent cuando existen razones clínicas para acortar el tratamiento con Clopidogrel (reducir coágulos sanguíneos) También podría ser considerado como una opción en pacientes en los cuales resulta técnicamente imposible la implantación de sucesivos estents. Además recomienda que se realicen más estudios para comparar el BLF SeQuent® Please con otros tipos de estent o catéteres liberadores de fármacos.
			<i>No realiza metanálisis.</i>

Revisiones sistemáticas/metanálisis sobre la seguridad y eficacia de los BLF en el tratamiento de reestenosis intraestent y lesiones coronarias *de novo* (continuación)

Autor / año publicación	Escenario de intervención-comparador (es)	Criterios de inclusión nº estudios incluidos (N)	Conclusiones y recomendaciones de los autores
			Observaciones
Hintringer y cols. (2013) (107) Informe de evaluación de tecnologías sanitarias Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)	Reestenosis intraestent, lesiones <i>de novo</i> y enfermedad de vaso pequeño BLF paclitaxel vs. balón convencional o estent liberador de fármaco (5 ECAs) en reestenosis BLF paclitaxel vs. estent liberador de fármaco en vaso pequeño (1 ECA) y lesiones <i>de novo</i> (1 ECA)	-Ensayos clínicos aleatorizados N: 7 ECAs	Actualmente, la inclusión de la ACTP con BLF en el catálogo hospitalario no está recomendada. La evidencia disponible es insuficiente para evaluar la eficacia y seguridad de la ACTP con BLF en comparación con la ACTP con balón convencional o implantación de estent liberador de fármaco. Se recomienda una reevaluación en el 2016.
			<i>No realiza metanálisis. Valoración de la calidad de evidencia con GRADE</i>
Health Technology Assessment Section (MaHTAS) (2012) (108) Informe de evaluación de tecnologías sanitarias	Reestenosis intraestent, enfermedad de vaso pequeño y lesiones en bifurcación BLF paclitaxel vs. balón convencional o estent liberador de paclitaxel	-Revisiones sistemáticas, metanálisis, estudios observacionales y estudios de evaluación económica N: 1 revisión sistemática (guía NICE), 4 ECAs y 5 series de casos	Los BLF podrían ser considerados para pacientes con reestenosis intraestent. Se recomienda la realización de más estudios con resultados a largo plazo e información sobre la revascularización en reestenosis sucesivas. También se precisa de más evidencia sobre la efectividad de los BLF en lesiones en bifurcación y enfermedad de vaso pequeño.
			<i>No realiza metanálisis.</i>
Yu y cols. (2013) (34)	Reestenosis intraestent y lesiones <i>de novo</i> Balón recubierto de paclitaxel asociado o no a estent metálico vs balón convencional o estent metálico o estent liberador de fármaco	-Ensayos clínicos aleatorizados -No limitación de idioma N= 5 ECAs (349 pacientes) (2 subgrupos según comparador y total)	Los hallazgos apoyan la recomendación para reestenosis intraestent. Se precisan estudios grandes y bien diseñados para determinar la utilidad del BLF en otras lesiones además de la seguridad y eficacia dispositivo específica.
			<i>Heterogeneidad alta en varias variables (máxima I2= 85%)</i>

Revisiones sistemáticas/metanálisis sobre la seguridad y eficacia de los BLF en el tratamiento de reestenosis intraestent y lesiones coronarias *de novo* (continuación)

Autor / año publicación	Escenario de intervención-comparador (es)	Criterios de inclusión nº estudios incluidos (N)	Conclusiones y recomendaciones de los autores
			Observaciones
Lupi y cols. (2013) (33)	Reestenosis intraestent y lesiones <i>de novo</i> Balón recubierto de paclitaxel (SeQuent Please, DIOR, IN.PACT) asociado o no a estent metálico vs estent liberador de fármacos (sirolimus o paclitaxel)	-Ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes N= 7 ECAs y una cohorte (serie prospectiva con controles históricos) (1463 pacientes) (1 subgrupo en 2 variables según marca de balón y total)	Comparado con el DES, los resultados de eficacia eran similares. Alternativa razonable al DES para el tratamiento de enfermedad coronaria en situaciones clínicas seleccionadas.
			<i>Heterogeneidad alta en varias variables (máx. I2=94%)</i>
Zhang y cols. (2013) (36)	Lesiones <i>de novo</i> Balón recubierto de paclitaxel (IN.PACT, DIOR I y II, Elutax) con estent metálico de forma sistemática o de rescate vs estent metálico o liberador de fármacos como el Taxus (paclitaxel), Xience (everolimus) y Cypher (sirolimus)	-Ensayos clínicos aleatorizados en lesiones <i>de novo</i> -Análisis por intención de tratar realizado -12 meses de seguimiento N=7 ECAs (1264 pacientes) (3 subgrupos, según comparador y según tipo de lesión y total)	Los datos actuales no apoyan la utilización de los BLF en lesiones <i>de novo</i> , especialmente en lesiones simples.
			<i>Heterogeneidad moderada-alta en algunas variables (I2=50%; 83%).</i>
Fröhlich y cols. (2013) (35)	Lesiones <i>de novo</i> Balón recubierto de paclitaxel (DIOR I y II, SeQuent Please+ PERFECT Stent, SeQuent Please, IN.PACT Falcon, GENIE Acrostak) con estent metálico de forma sistemática o de rescate vs estent metálico (Liberté BMS, Multilink BMS, Perfect Stent o Euroscore BMS) o liberador de fármaco como el Taxus (paclitaxel), Cypher (sirolimus)	-Ensayos clínicos aleatorizados en lesiones <i>de novo</i> -Desde 2005 N= 8 ECAs (1706 pacientes) (2 subgrupos según comparador y total)	Globalmente los BLF no son superiores a las terapias actuales (estents metálicos o a los estents liberadores de fármacos) aunque tienden a ser superiores a estent metálico. La heterogeneidad entre los estudios incluidos es una limitación. Además se utilizan diferentes BLF.
			<i>Heterogeneidad moderada-alta en algunas variables (I2=50%; 88%).</i> <i>Uno de los estudios se incluyó a pesar de que su población estaba excluida en el resto.</i> <i>Uno de los estudios metanalizados analiza un sistema de liberación de paclitaxel distinto a balón recubierto (GENIE Acrostak).</i>

Anexo IX. Principales características de los estudios en marcha sobre BLF de paclitaxel

Nombre del estudio, del balón y diseño	Tipo de lesión	Intervención	Comparador	Pacientes estimados/ resultado primario	Fecha resultado primario/ finalización
AGENT-ISR <i>Agent™</i> ECA simple ciego 1:1	Reestenosis de estent BMS* o DES*	BLF* paclitaxel Agent™	BLF paclitaxel SeQuent® Please	N: 122 Pérdida luminal tardía a los 6 meses con QCA	Septiembre 2015/Marzo 2018
DEBREST <i>Danubio</i> Serie multicéntrica-prospectiva	Reestenosis de estent BMS o DES	BLF paclitaxel Danubio tras predilatación con balón convencional	No procede	N: 44 Pérdida luminal tardía a los 6 meses con QCA	Julio 2013/ Julio 2014
DEBSIDE <i>Danubio</i> Serie prospectiva	Rama secundaria en bifurcación de lesiones <i>de novo</i>	BMS en rama principal + BLF en rama secundaria	No procede	N: 52 Pérdida luminal tardía a los 6 meses con QCA en rama secundaria	Julio 2013/ Julio 2014
Hehrlein et al <i>IN.Pact™Falcon</i> ECA abierto 1:1	Enfermedad de pequeño vaso (<i>de novo</i>)	BLF	Balón convencional (Sprinter® Legend)	N: 30 Tasa de MACE (muerte, IAM y TLR) a los 12 meses	Marzo 2014/ Julio 2014
RAMSES <i>IN.Pact™Falcon</i> ECA simple ciego 1:1 <i>Incluye estudio de costes^b</i>	Enfermedad de pequeño vaso (<i>de novo</i>)	BLF+BMS de rescate	Estent recubierto zotarolimus (Resolute Integrity®)	N: 290 Fallo del dispositivo en el vaso diana: cualquier revascularización debida a IAM (Q o no Q) o muerte cardíaca a 12 meses MACE ^a : 30 días, 6 y 12 meses	Enero 2014/ Enero 2015
BIOLUX-RCT <i>Pantera Lux</i> ECA abierto 1:1	Reestenosis de BMS o DES	BLF	Estent recubierto sirolimus (Orsiro)	N: 210 (140 en balón y 70 en estent) Pérdida luminal tardía a los 6 meses con QCA	Diciembre 2014/Julio 2016

Principales características de los estudios en marcha
sobre BLF de paclitaxel (continuación)

Nombre del estudio, del balón y diseño	Tipo de lesión	Intervención	Comparador	Pacientes estimados/ resultado primario	Fecha resultado primario/ finalización
ISAR-DESIRE 4 <i>Pantera Lux</i> ECA abierto 1:1	Reestenosis de DES de 2ª generación	BLF +balón de corte o “scoring” balón (de tanteo)	Balón medicado	N: 250 Porcentaje de diámetro estenosado a 6-8 meses	Junio 2014/ Diciembre 2015
PEBSI <i>Pantera Lux</i> ECA abierto 1:1	Pacientes con SCACEST (<i>de novo</i>)	BLF tras estent metálico (Prokinetik Energy R)	BMS (PROkinetic Energy®)	N: 220 Pérdida luminal tardía a los 9 meses con QCA	Octubre 2014/ Octubre 2014
DARE <i>SeQuent® Please</i> ECA simple ciego 1:1	Reestenosis de BMS o DES	BLF	DES everolimus (Xience Prime™)	N: 270 (135 en cada brazo) Diámetro luminal mínimo a los 6 meses con QCA	Diciembre 2014/ Diciembre 2019
BASKET SMALL2 <i>SeQuent® Please</i> ECA abierto 1:1 Incluye estudio coste-efectividad	Enfermedad de pequeño vaso (<i>de novo</i>)	BLF	DES paclitaxel (Taxus™ Element™)	N: 649 Tasa de MACE (muerte cardíaca, IAM no fatal y TVR) a los 12 meses	Marzo 2014/ Marzo 2016
DEB-ONLY <i>SeQuent® Please</i> Serie prospectiva	Enfermedad de pequeño vaso (<i>de novo</i>)	BLF	No procede	N: 1000 Pérdida luminal tardía y reestenosis binaria a los 8-10 meses con QCA	Junio 2015/ Junio 2015
PEPCAD-BIF <i>SeQuent® Please</i> ECA abierto 1:1	Rama secundaria de lesiones bifurcaciones (<i>de novo</i>)	BLF	Balón convencional	N: 120 Pérdida luminal tardía en rama secundaria a los 9 meses con QCA	Noviembre 2012/No recogida
PEPCAD NSTEMI <i>SeQuent® Please</i> ECA abierto 1:1	Pacientes con SCASEST (<i>de novo</i>)	BLF+ BMS provisional	BMS	N: 1000 Tasa de MACE (muerte cardíaca, IAM recurrente, TLR) a los 9 m	Septiembre 2015/ Diciembre 2018

Principales características de los estudios en marcha sobre BLF de paclitaxel (continuación)

Nombre del estudio, del balón y diseño	Tipo de lesión	Intervención	Comparador	Pacientes estimados/ resultado primario	Fecha resultado primario/ finalización
SEQUENT 1000 <i>SeQuent® Please</i> ECA simple ciego 1:1	Vasos de 2,25-3,5mm (<i>de novo</i>)	BLF tras BMS (Coroflex blue)	DES paclitaxel (Coroflex® Please)	N: 1000 Tasa de MACE (fallo vaso diana, muerte cardíaca, IAM, TVR) a los 9 meses	Febrero 2013/ Abril 2015
RESTORE <i>SeQuent® Please</i> ECA abierto 1:1	Reestenosis de DES	BLF	Estent recubierto everolimus (Xience prime™ o Xpedition™)	N: 260 Pérdida luminal tardía a los 9 meses con QCA	Enero 2015/ Abril 2015
SEDUCE <i>SeQuent® Please</i> ECA abierto 1:1	Reestenosis de BMS	BLF	Estent recubierto everolimus (Xience V®)	N: 50 Cobertura y posición de la estructura del estent a los 9 meses con OCT	Diciembre 2010/ Diciembre 2015
DEBFirst <i>SeQuent® Please</i> ECA abierto 1:1	Vasos de 2,5-4 mm (<i>de novo</i>)	BLF + Stent metálico posterior (Coroflex Blue)	DES zotarolimus (Endeavor® Sprint)	N: 180 Pérdida luminal tardía en el segmento a los 9 meses con QCA	Agosto 2014/ Octubre 2014
TIS ECA abierto 1:1	Reestenosis de BMS o DES	BLF	DES everolimus	N: 120 Pérdida luminal tardía a los 12meses con QCA	Enero 2015/ Junio 2015
*BLF: balón liberador de fármaco, BMS: estent metálico desnudo, DES: estent liberador de fármaco. ^a MACE incluye muerte cardíaca, IAM (Q o no Q), revascularización en vaso diana u oclusión del mismo; ^b Coste efectividad, coste utilidad con QUALYs y costes directos.					

Anexo X. Tablas de riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane

ESTUDIO: Xu y cols. 2014 (54)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de bajo riesgo o alto riesgo
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente para permitir una evaluación de bajo riesgo o alto riesgo. No se describe el método de ocultación
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo de sesgo	Se trata de un ECA a simple ciego
<i>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	La evaluación angiográfica fue realizada por un laboratorio central experimentado. Este desconocía el grupo de tratamiento asignado Un comité de eventos clínicos independiente constituido por 3 participantes no procedentes de los centros participantes en el estudio evaluaron eventos potencialmente adversos relacionados con el procedimiento o el dispositivo o eventos adversos serios
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo de sesgo	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Moderado riesgo	

ESTUDIO: Scheller y cols. 2012 (55)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de bajo riesgo o alto riesgo
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Solo tras la inclusión de los pacientes en el estudio, se abrieron los sobres con el tipo de catéter-balón seleccionado
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Los investigadores no fueron informados sobre las diferencias visuales de ambos balones La diferencia en la apariencia de ambos balones pudo provocar al menos teóricamente, una falta de cegamiento en algunos pacientes durante la realización del estudio
<i>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	La angiografía coronaria cuantitativa fue realizada por un laboratorio independiente” Los investigadores y el laboratorio central permanecían cegados hasta que la base de datos estuvo cerrada
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo de sesgo	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Bajo riesgo	

ESTUDIO: Byrne y cols. 2013 (43)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Empleo de secuencia generada por ordenador
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Empleo de sobres opacos y sellados que contienen la secuencia
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo de sesgo	Los pacientes e investigadores no estuvieron cegados al tratamiento asignado (ensayo abierto)
<i>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Los eventos fueron adjudicados y clasificados por un comité clínico que desconocía el tratamiento asignado Los angiogramas fueron evaluados por personal de un laboratorio central experimentado que desconocía el tratamiento asignado
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo de sesgo	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Bajo riesgo	

ESTUDIO: Unverdorben y cols. 2009 (56)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de bajo riesgo o alto riesgo
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	Se emplean sobres de asignación pero no se indica si son opacos y están numerados de forma secuencial o cerrados
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo de sesgo	Se trata de un ensayo sin cegamiento
<i>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</i>	Riesgo poco claro	El análisis de las imágenes angiográficas coronarias fue realizado por un laboratorio central independiente. Las variables de resultado y los eventos adversos fueron adjudicados por un comité clínico independiente. En ambos no se indica si hay ocultación del tratamiento asignado
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo de sesgo	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Moderado riesgo	

ESTUDIO: Rittger y cols. 2012 (57)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de bajo riesgo o alto riesgo
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente para permitir una evaluación de bajo riesgo o alto riesgo
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo de sesgo	Los autores indican que se trata de un ensayo a simple ciego
<i>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	La evaluación angiográfica fue realizada por un laboratorio central que desconocía el tratamiento asignado
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo de sesgo	No hay datos de resultado incompletos
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Moderado riesgo	

ESTUDIO: Habara y cols. 2013 (44)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización fue realizada mediante un sistema de automatizado por ordenador que genera bloques de 3-6 pacientes combinados al azar
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	La asignación del tratamiento fue realizado por el centro de inscripción
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Un comité de eventos clínicos independiente y que desconocía el tratamiento asignado adjudicó todos los fallecimientos, IAM, trombosis del estent y procedimientos de revascularización No se indicó si los participantes estaban cegados
<i>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	La evaluación angiográfica fue realizada por un laboratorio central independiente que desconocía el tratamiento asignado
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo de sesgo	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Alto riesgo de sesgo	En el ensayo se indica que el seguimiento clínico se realiza a 1, 3 y 6 meses aunque solo se muestran los resultados del último intervalo de seguimiento
CONCLUSIÓN	Bajo riesgo	

ESTUDIO: Habara y cols. 2011 (53)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se empleó una secuencia de aleatorización generada por ordenador
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se emplearon sobres sellados
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo de sesgo	Los pacientes desconocían el tratamiento asignado durante el estudio Los autores indican que se trata de un ensayo a simple ciego
<i>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Los angiogramas fueron analizados en una secuencia aleatorizada por dos especialistas experimentados que desconocían las características clínicas de los pacientes
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Bajo riesgo de sesgo	No hay datos de resultado incompletos
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo de sesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Bajo riesgo	

ESTUDIO: Latib y cols. (BELLO 2013) (47)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo	Secuencia de aleatorización generada por ordenador
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo	Asignación a tratamiento en sobres sellados y opacos
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo	ECA simple ciego
<i>Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo	Resultados QCA y clínicos evaluados por operadores y comités independientes.
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Riesgo poco claro	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar pero se presenta sólo por protocolo
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Moderado riesgo	

ESTUDIO: Ali y cols. (PEPCAD IV 2011) (46)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente acerca de la generación
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente acerca de la ocultación
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo	ECA simple ciego
<i>Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo	Resultados QCA evaluados por dos operadores en laboratorio independiente
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Alto riesgo	Aunque el análisis de los datos fue realizado por intención de tratar el estudio fue parado prematuramente, alcanzándose un 65% de la muestra requerida inicial
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
<i>Otros sesgos</i>	Alto riesgo	Introducción de cambios en el protocolo inicial para selección de pacientes por inclusión lenta
CONCLUSIÓN	Alto riesgo	

ESTUDIO: López-Mínguez y cols. (BABILON 2014) (61)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo	Generación de la secuencia mediante tabla de aleatorización, por persona independiente
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Riesgo poco claro	No hay información suficiente acerca de la ocultación
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo	ECA simple ciego
<i>Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo	Evaluación independiente de los datos y de QCA
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Riesgo poco claro	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar pero se presenta sólo por protocolo
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Moderado riesgo	

ESTUDIO: Belkacemi y cols. (DEB-AMI 2012) (50)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<i>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo	Secuencia de aleatorización generada por ordenador
<i>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</i>	Bajo riesgo	Asignación a tratamiento en sobres sellados y opacos
<i>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</i>	Alto riesgo	ECA simple ciego
<i>Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)</i>	Bajo riesgo	Evaluación independiente de los datos y de QCA
<i>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</i>	Riesgo poco claro	El análisis de los datos fue realizado por intención de tratar pero se presenta sólo por protocolo
<i>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</i>	Bajo riesgo	Se analizaron las variables primarias y secundarias predefinidas en la metodología
CONCLUSIÓN	Moderado riesgo	

