



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 036-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BALÓN FARMACOLÓGICO EN
PACIENTES CON REESTENOSIS INTRASTENT EN STENT
LIBERADOR DE FÁRMACO**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Septiembre, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
3. Consuelo María Josefina Li Sing - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Guido Jean Pierre Bendezú Quispe - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
5. Juan Rodrigo Vargas Fernández - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Luis Mejía Vargas Machuca, médico especialista en Cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del balón farmacológico en pacientes con reestenosis intrastent en stent liberador de fármaco. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar se elaboró en el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), aprobada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante la Resolución N° 000136-IETSI-ESSALUD-2025. Esta ETS tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del balón farmacológico (denominado también como balón recubierto de fármaco [BRF]) en pacientes con reestenosis intrastent asociada al uso de stent liberador de fármaco (SLF).

Mediante la Nota N° 000253-DIR-INCOR-ESSALUD-2024, el Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR, solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la evaluación de la tecnología sanitaria “balón farmacológico (denominado también como balón recubierto de fármaco [BRF])” para su incorporación al petitorio de Equipos Biomédicos y Dispositivos Médicos de EsSalud. La solicitud fue respaldada por la Junta Médica y la Jefatura del Servicio de Cardiología Intervencionista del INCOR.

Luego de la revisión exhaustiva del expediente de solicitud y con el objetivo de elaborar una pregunta PICO precisa y relevante, se llevó a cabo una reunión técnica. En esta sesión participaron el Dr. Luis Mejía Vargas Machuca, médico especialista en Cardiología del INCOR, junto con los representantes del IETSI. Durante el encuentro, el Dr. Mejía Vargas Machuca explicó que las alternativas de tratamiento actuales, como la angioplastia con balón convencional, la colocación de un nuevo stent liberador de fármaco (SLF) o el manejo médico conservador, a menudo presentan limitaciones en la obtención de resultados óptimos para los pacientes con reestenosis intrastent (RIS) en EsSalud, por lo que se requiere contar con alternativas que cuenten con eficacia y seguridad y que permitan optimizar el pronóstico a largo plazo para estos pacientes. En este contexto, el especialista sugirió que el uso del BRF podría ofrecer ventajas importantes. Esta tecnología tendría, según señala el especialista, el potencial de mejorar los resultados angiográficos, reducir la incidencia de eventos adversos mayores (como infartos de miocardio y la necesidad de revascularizaciones futuras), disminuir la mortalidad y mejorar sustancialmente la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes que presentan una RIS. El médico describe que, a pesar de que en la institución se emplean SLF, tecnología utilizada para prevenir la aparición de una reestenosis, este cuadro clínico se presenta con frecuencia, lo que condiciona un uso adicional de stents “en capas”, lo cual puede incrementar la probabilidad de complicaciones relacionadas a la colocación de stents adicionales. Además, cuando a un paciente se le han implantado dos o tres stents, resulta inviable colocar uno adicional en caso de presentarse un nuevo episodio de reestenosis, debido al reducido tamaño del lumen vascular y a la complejidad técnica que implicaría una nueva colocación. En estos últimos pacientes, se indica un manejo únicamente con terapia médica de control.

Luego de la revisión de la literatura y la documentación presentada en la solicitud de evaluación, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes con reestenosis intrastent en stent liberador de fármaco
I	Balón farmacológico
C	Balón convencional, colocación de stent farmacológico o el tratamiento médico (nitratos, calcioantagonistas, betabloqueadores, estatinas)
O	<p>Eficacia: Éxito angiográfico (estenosis residual de 20% o 30%) Infarto miocárdico (incluyendo IM periprocedimiento) Mortalidad por todas las causas Mortalidad cardiovascular (incluyendo mortalidad periprocedimiento) Accidente cerebrovascular Tasa de reestenosis Requerimiento de revascularización</p> <p>Seguridad: Eventos adversos vasculares (disección, perforación, oclusión de rama, trombosis del vaso tratado) Evento hemorrágico Calidad de vida Capacidad funcional (Test de caminata 6M u otros)</p>

IM: infarto de miocardio

II. ASPECTOS GENERALES

La RIS se define como la reobstrucción del vaso sanguíneo en el lugar donde previamente se implantó un stent, debido al crecimiento excesivo de tejido dentro de la prótesis. Esta condición continúa siendo uno de los principales problemas clínicos posrevascularización coronaria percutánea a pesar del desarrollo de nuevos dispositivos médicos para el tratamiento de la estenosis coronaria. Si bien la incidencia ha disminuido de manera significativa con el uso de los SLF, se estima que aún afecta a una proporción de pacientes, con tasas que oscilan entre el 5% y el 10% en estudios de seguimiento a largo plazo (Lawton et al. 2022; Patel et al. 2025). Esta reestenosis puede manifestarse clínicamente a través de síntomas como angina de pecho o incluso un síndrome coronario agudo, comprometiendo la calidad de vida y el pronóstico del paciente (Alfonso et al. 2014).

En la práctica clínica, los pacientes que desarrollan reestenosis dentro de un SLF a menudo presentan factores de riesgo cardiovascular complejos, como diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, así como antecedente de tabaquismo (Murphy et al. 2023). Estas características no solo contribuyen a la aterosclerosis difusa¹, sino que también aumentan el riesgo de fracaso del tratamiento y de recurrencia de la lesión (Cutlip et al. 2011). La revascularización en este escenario es particularmente compleja, ya que las opciones tradicionales, como la angioplastia con balón convencional o la implantación de un nuevo stent, pueden conllevar un elevado riesgo de reestenosis, disección o trombosis del vaso tratado (Alfonso et al. 2014). En este contexto, el BRF ha surgido como una alternativa para un mayor éxito en el tratamiento de pacientes con reestenosis intrastent, así como para la disminución de complicaciones relacionadas al tratamiento de esta condición clínica. Su principal ventaja radica en la capacidad de liberar un agente antiproliferativo directamente en la lesión, sin dejar una prótesis metálica permanente (Siontis et al. 2015). Esto sería especialmente beneficioso en casos de RIS, donde la implantación de un segundo stent puede complicar futuros tratamientos (Giustino et al. 2022; Alfonso y Cuesta 2018) y generar un doble espesor de metal que incrementa el riesgo de trombosis, mala aposición², y requerimiento de una nueva angioplastia en el futuro o colocación de bypass coronario.

El BRF es un catéter de angioplastia innovador que utiliza un balón recubierto con un medicamento antiproliferativo, como el paclitaxel, para tratar la reestenosis. A diferencia de los balones tradicionales, este diseño permite la administración directa del fármaco en la pared de la arteria. El catéter, un tubo delgado y flexible, se guía hasta la arteria estrechada. Una vez en posición, el balón se infla para liberar el fármaco y un excipiente, ayudando a que el medicamento se transfiera al tejido arterial en aproximadamente 30 a 60 segundos. Esta acción inhibe el crecimiento de las células musculares lisas, que son las responsables del nuevo estrechamiento de la arteria. Finalmente, el balón se desinfla y se retira, dejando la arteria abierta. El objetivo principal del BRF es prevenir que la arteria se vuelva a cerrar después de un procedimiento de angioplastia. El uso del BRF busca optimizar la eficacia del procedimiento a través de alcanzar un éxito angiográfico, reducir la incidencia de infarto de miocardio, disminuir la mortalidad por todas las causas y cardiovascular, y reducir la necesidad de revascularizaciones futuras. Se propone que el empleo de BRF ofrecería mejores tasas de permeabilidad a largo plazo y una menor necesidad de reintervención comparado a otros tipos de balones debido a las características técnicas que incorpora el dispositivo (Siontis et al. 2015). Asimismo, el empleo de un BRF, al no ser un implante permanente (no es un dispositivo metálico que se fije en la arteria), acortaría la duración de la terapia antiplaquetaria dual, lo cual es una ventaja de este dispositivo para su uso en pacientes con alto riesgo de sangrado (Mauri et al. 2014; Helft 2016).

¹ Patrón en el que la placa aterosclerótica se distribuye a lo largo de segmentos arteriales extensos (continuos) o de múltiples segmentos adyacentes.

² Producido cuando las paredes del stent no quedan en contacto directo con la íntima del vaso sanguíneo, sino que permanecen separadas por un espacio lleno de sangre.

En la actualidad, EsSalud dispone para el manejo de RIS al balón convencional, el empleo de un SLF adicional o el manejo terapéutico. Según la experiencia de los especialistas de la institución, la RIS constituye una condición clínica frecuente. En este contexto, la incorporación del BRF podría resultar de gran utilidad para el tratamiento de estas lesiones complejas, al no dejar un implante permanente y permitir así optimizar tanto la eficacia angiográfica como los desenlaces clínicos y funcionales de los pacientes. Asimismo, el especialista de la institución señala que el uso del BRF podría reducir la necesidad de reintervenciones, mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional, y disminuir los eventos adversos asociados a los dispositivos metálicos, los cuales tienden a ser más frecuentes cuando se implantan capas adicionales de SLF.

En Perú, se autorizó la inscripción en el registro sanitario de un dispositivo denominados “RANGER™ OVER-THE-WIRE PACLITAXEL-COATED PTA BALLOON CATHETER.”, correspondientes a un BRF. El detalle de su registro por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Información del registro sanitario

Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
RANGER™ OVER-THE-WIRE PACLITAXEL-COATED PTA BALLOON CATHETER.	DM31045E	BOSTON SCIENTIFIC PERU S.A.C.	BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION	EEUU	14-05-2025 al 14-05-2030

Fuente: consulta del Registro Sanitario de Dispositivos Médicos de (DIGEMID), realizada el 5 de julio de 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

Según lo señalado en la solicitud de evaluación de la tecnología BRF, el costo aproximado de su implementación asciende a S/. 2,550.00 por todo el sistema requerido para su utilización. Asimismo, la institución cuenta con el recurso humano debidamente capacitado para el empleo de esta tecnología sanitaria.

Teniendo presente la importancia de brindar la mejor alternativa terapéutica disponible para el mayor beneficio clínico de los pacientes con RIS relacionada a SLF, es necesario evaluar la eficacia y seguridad del BRF en pacientes que han desarrollado una RIS posterior a la colocación de un SLF en la zona de lesión aterosclerótica. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y la seguridad del BRF en pacientes con RIS asociada al uso de SLF.

III. METODOLOGÍA

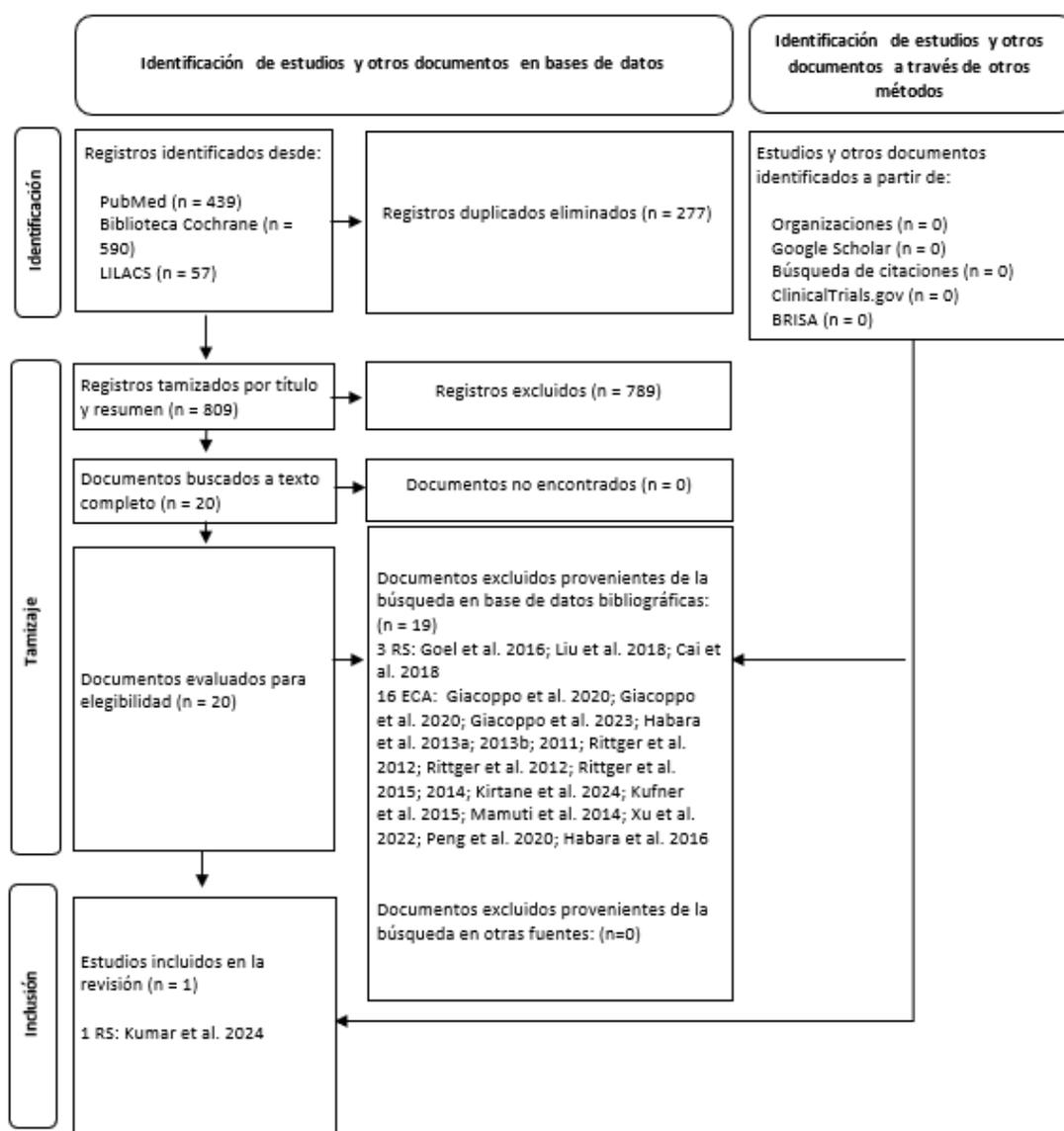
Se realizó la búsqueda de evidencia sobre la eficacia y la seguridad del BRF en pacientes con RIS asociada al uso de SLF. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos bibliográficas accesibles en los sitios web PubMed, Biblioteca Cochrane y LILACS. Asimismo, para la identificación de literatura útil para la revisión y no identificable en las bases de datos bibliográficas previamente descritas, se realizó una búsqueda en Google Scholar (20 primeras páginas de resultados, 10 resultados por página) y en las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo instituciones como el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRO), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWIG, por sus siglas en alemán) y la *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en cardiología y cirugía cardiovascular (*European Society of Cardiology* [ESC]; *American College of Cardiology* [ACC]; *American Heart Association* [AHA]; *American Association for Thoracic Surgery* [AATS]; *The Society of Thoracic Surgeons* [STS]; Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista [SOLACI]; Sociedad Interamericana de Cardiología [SIAC]; *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* [EACTS]; y Sociedad Española de Cardiología [SEC]). Por último, se realizó una búsqueda en los sitios web de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trials Registry Platform* para la identificación de estudios clínicos en curso o aún no publicados.

Los descriptores, estrategias de búsqueda y resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen, utilizando el aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai>). En caso de conflicto en esta fase, se revisó conjuntamente y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para decidir la inclusión del estudio. En la segunda fase, el evaluador encargado realizó una revisión a texto completo de los registros seleccionados en la primera fase y efectuó la selección final de los estudios. El proceso de selección de la evidencia incluida en este dictamen se ilustra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Se priorizó la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre la eficacia y seguridad del BRF en pacientes con RIS relacionado a SLF. Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó la herramienta AMSTAR para evaluar la calidad metodológica de las RS. Además, se evaluaron y presentan de forma narrativa las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los registros, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de la evidencia



BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; GPC: Guía de Práctica Clínica; RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorio; EO: estudio observacional. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica con fecha 03 de julio de 2025, se incluyó como evidencia una revisión sistemática (Kumar et al. 2024). Si bien se identificaron otras tres revisiones sistemáticas, es importante señalar que la revisión de Kumar et al. incluyó los ECA considerados como evidencia en dichas revisiones y que, además, se ajustan a la pregunta PICO de la presente evaluación de esta ETS. Los motivos por los cuales estas tres revisiones sistemáticas no fueron consideradas como parte de la evidencia en la presente ETS son los siguientes: la RS de Goel *et al.* (Goel et al. 2016) presentó resultados combinados de estudios observacionales y ECA, sin proporcionar metaanálisis específicos para ECA; la RS de Liu *et al.* (Liu et al. 2018) incluyó estudios que no se restringieron exclusivamente a pacientes con RIS en SLF; y la RS de Cai *et al.* (Cai et al. 2018) incorporó estudios que consideraban pacientes con RIS en stents convencionales, sin incluir investigaciones que evaluaran únicamente a pacientes con RIS en SLF ni resultados específicos para este subgrupo.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Revisión sistemática con metaanálisis

La RS de Kumar *et al.* (Kumar et al. 2024) tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los BRF frente a los SLF en el tratamiento de la reestenosis intrastent (RIS) ocurrida en SLF. Para ello, los autores realizaron una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed y Embase, desde su concepción hasta abril de 2024, con el fin de identificar ECA que compararan ambas intervenciones en esta población. El protocolo de la RS se desarrolló conforme a las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) y se evaluó su calidad metodológica mediante AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews-2*). Los criterios de inclusión contemplaron: pacientes mayores de 18 años, diagnóstico de RIS asociada a SLF y tratamiento con BRF o SLF. Se excluyeron los estudios que evaluaban RIS en stents metálicos convencionales (también denominados stents planos o no liberadores de fármacos), así como aquellos que no proporcionaban análisis específicos de subgrupos para RIS en SLF.

En esta RS, la selección de artículos y la extracción de datos fueron realizadas de forma independiente por dos autores, resolviéndose las discrepancias mediante la intervención de un tercer evaluador. Para el análisis estadístico se utilizó el método de Mantel-Haenszel bajo un modelo de efectos aleatorios, calculándose los riesgos relativos (RR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo y la heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 . Los desenlaces primarios fueron la mortalidad por todas las causas³, la revascularización de la lesión diana (TLR, por sus siglas en inglés)⁴, y la

³ Muerte por cualquier causa durante el periodo de seguimiento del estudio, independientemente si fue de tipo cardiovascular o no.

⁴ Necesidad de repetir una intervención de angioplastia o nueva colocación de stent específicamente en el sitio donde se produjo la reestenosis intrastent).

revascularización del vaso diana (TVR, por sus siglas en inglés)⁵. Los desenlaces secundarios incluyeron muerte cardíaca, muerte no cardíaca, infarto de miocardio (IM), IM del vaso diana, trombosis de la lesión diana, accidente cerebrovascular (ACV) y cirugía de revascularización coronaria.

Se incluyeron cinco ECA con un total de 1,100 pacientes (577 en el grupo de BRF y 523 en el grupo de SLF) (Wong et al. 2018; Xu et al. 2016; Giacoppo et al. 2023; Jensen et al. 2018; Alfonso et al. 2018), con un tiempo de seguimiento promedio de 42 meses. Para el desenlace primario (TLR) se observó un riesgo 36% mayor en el grupo tratado con BRF en comparación con el grupo con SLF (riesgo relativo [RR] = 1.36; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.06–1.75; $p = 0.020$). Este hallazgo es estadísticamente significativo ($p < 0.05$) y se ubica en el rango de evidencia moderada (p entre 0.01 y 0.05). Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otros desenlaces primarios, como la mortalidad por cualquier causa (RR = 0.78; IC 95%: 0.46-1.34; $p = 0.370$) ni en la TVR (RR = 1.53; IC 95%: 0.80–2.91; $p = 0.200$). Del mismo modo, los desenlaces secundarios tampoco mostraron diferencias significativas entre BRF y SLF: infarto de miocardio (IM) (RR = 1.04; IC 95%: 0.59-1.83; $p = 0.890$), ACV (RR = 0.19; IC 95%: 0.02-1.64; $p = 0.130$), trombosis de la lesión diana (RR = 0.83; IC 95%: 0.29-2.38; $p = 0.740$) e IM del vaso diana (RR = 0.88; IC 95%: 0.34-2.24; $p = 0.780$).

La calidad metodológica de la RS y metaanálisis de Kumar *et al.* fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR-2. En cuanto a fortalezas, la búsqueda de literatura fue exhaustiva, realizada en PubMed y Embase siguiendo las directrices PRISMA, con criterios de elegibilidad claramente definidos: se incluyeron pacientes mayores de 18 años con RIS en SLF tratados con BRF o SLF, y se excluyeron estudios que evaluaban únicamente RIS en stents metálicos convencionales o aquellos que no presentaban análisis de subgrupos específicos. La selección de estudios se realizó por revisores independientes, y los datos fueron analizados con métodos estadísticos adecuados (modelo de efectos aleatorios de Mantel–Haenszel, cálculo de RR y heterogeneidad mediante I^2). Además, el riesgo de sesgo de los estudios primarios se valoró con la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB 2) de la Colaboración Cochrane, lo que aporta mayor robustez a la interpretación de los resultados. No obstante, se identificaron limitaciones relevantes. La revisión no registró un protocolo previo en PROSPERO ni en otra base pública, lo que genera un riesgo crítico de sesgo al no poder verificarse la definición prospectiva de métodos y desenlaces. Asimismo, no se presentó un listado detallado de los estudios excluidos con sus respectivas razones, lo que limita la transparencia del proceso. Finalmente, no se evaluó el sesgo de publicación, ya que no se aplicaron análisis formales (*funnel plot* ni pruebas estadísticas).

La calidad metodológica de los estudios primarios incluidos fue evaluada mediante la herramienta RoB 2. La RS presentó el diagrama de flujo PRISMA, documentando de

⁵ Necesidad de reintervención en cualquier segmento del vaso coronario donde estaba ubicado el stent previo, no necesariamente en la lesión original.

manera transparente el proceso de selección y exclusión de artículos, junto con las razones correspondientes. La extracción de datos se efectuó de forma independiente por dos revisores, y un tercer evaluador verificó el proceso para garantizar su precisión.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 , clasificándola como baja ($\leq 50\%$), moderada (50-75%) o alta ($\geq 75\%$). No obstante, la revisión no menciona de forma explícita la aplicación de un funnel plot ni de la prueba de *Egger* para valorar el sesgo de publicación, lo que representa una limitación en la evaluación de la robustez de los hallazgos. Finalmente, los autores declararon no tener conflictos de interés en la realización de la revisión, lo que contribuye a la transparencia del estudio.

La revisión sistemática de Kumar *et al.* presenta fortalezas importantes, entre ellas la claridad en la pregunta de investigación, la inclusión de ensayos clínicos aleatorizados y la aplicación de la herramienta RoB 2 para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios primarios. No obstante, también se identificaron limitaciones relevantes: la ausencia de un protocolo registrado (p. ej., en PROSPERO), la falta de un análisis formal del sesgo de publicación, y la dependencia de estudios primarios con riesgo de sesgo moderado o alto, lo que reduce la certeza global de la evidencia. En relación con el sesgo de publicación, la RS no realizó su evaluación. Si bien ello puede considerarse consistente con las recomendaciones metodológicas, dado que con un número reducido de estudios (cinco en este caso) los métodos convencionales carecen de potencia estadística adecuada, la posibilidad de sesgo de publicación no puede descartarse. El *Cochrane Handbook* y la declaración PRISMA sugieren que, cuando se incluyen menos de 10 estudios, debe mencionarse la imposibilidad de realizar una evaluación formal del sesgo de publicación, ya que la asimetría en un funnel plot podría deberse al azar o a la heterogeneidad clínica o metodológica, y no necesariamente a un sesgo real (Cochrane 2024; Page *et al.* 2021). En consecuencia, aunque la ausencia de análisis formal del sesgo de publicación en la RS de Kumar *et al.* es metodológicamente justificable, debe reconocerse que este sesgo podría estar presente y considerarse al momento de interpretar los resultados y conclusiones del estudio.

En este contexto, y considerando que la revisión sistemática de Kumar *et al.* incluyó estudios primarios con riesgos de sesgo clasificados como “algunas preocupaciones”, resulta pertinente realizar una descripción detallada de los principales sesgos metodológicos identificados en los ECA incluidos, a fin de proporcionar un mayor contexto para la interpretación de los hallazgos y de la solidez de la evidencia disponible.

En la evaluación metodológica de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática de Kumar *et al.*, y valorada con la herramienta RoB 2, se observa que en general los ensayos presentan limitaciones que condicionan la solidez de la evidencia. El RESTORE (Wong *et al.*, 2018) fue interrumpido de forma prematura y reportó pérdidas relevantes en el seguimiento angiográfico; además, al ser un ensayo abierto sin evaluadores cegados, existe un riesgo importante de sesgo por desviaciones y

desgaste. El RIBS IV (Alfonso *et al.*, 2018) mostró un diseño sólido en la aleatorización y contó con evaluadores clínicos y angiográficos cegados, lo que disminuye el sesgo de detección; sin embargo, fue un estudio abierto para operadores y pacientes, no estuvo potenciado para desenlaces clínicos y dependió de financiamiento de la industria, lo que introduce riesgos adicionales. En el PEPCAD China ISR (Xu *et al.*, 2016), aunque se mantuvo un seguimiento adecuado, el cegamiento fue parcial (simple ciego: pacientes cegados, operadores no) y el estudio se centró en desenlaces angiográficos, lo que limita su aplicabilidad clínica. Por su parte, el ISAR-DESIRE 3 (Giacoppo *et al.*, 2023) fue un ensayo abierto con comité independiente cegado para la adjudicación de eventos, lo que mitiga parcialmente el sesgo de detección; no obstante, los análisis extendidos no preespecificados incrementan el riesgo de sesgo por selección de resultados.

El ensayo con mayor preocupación metodológica fue el BIOLUX (Jensen *et al.*, 2018). Su aleatorización se realizó en proporción 2:1 tras el cruce de la guía, es decir, no al inicio del procedimiento, sino únicamente después de confirmar que el vaso era técnicamente tratable con ambos dispositivos. Esta estrategia excluyó de facto a los pacientes más complejos (en quienes la guía no pudo cruzar la lesión), sesgando la muestra hacia casos técnicamente más favorables. Además, al aleatorizar tardíamente, los operadores ya conocían las características angiográficas, lo que podría haber influido indirectamente en la inclusión de participantes. A ello se suman el seguimiento incompleto y la ausencia de cegamiento en pacientes, operadores y evaluadores, factores que incrementan el riesgo de sesgo de selección y de detección. En conjunto, la calidad metodológica de los estudios incluidos se clasifica predominantemente como de “algunas preocupaciones”, con un estudio (BIOLUX) en alto riesgo de sesgo, lo que limita la certeza de los hallazgos disponibles.

Ensayos clínicos aleatorizados

La descripción detallada de todos los ECA incluidos en la revisión sistemática de Kumar *et al.* se presenta en la Tabla 4 del Material Suplementario. La evidencia más robusta incluida en la RS con metaanálisis de Kumar *et al.* proviene del ECA RIBS IV (Alfonso *et al.*, 2018). RIBS IV aportó la cohorte con mayor número de pacientes incluidos en el metaanálisis (309, casi un tercio del total) y el seguimiento clínico más prolongado (de hasta 3 años). Sus hallazgos fueron consistentes con la conclusión global del metaanálisis: los BRF se asociaron con un mayor riesgo de TLR en comparación con los SLF, sin que se observaran diferencias significativas en desenlaces de seguridad como mortalidad, infarto de miocardio u otros eventos clínicos relevantes. Por ello, el ensayo RIBS IV se describe a continuación con mayor detalle.

RIBS IV

RIBS IV (Alfonso *et al.*, 2018), fue un ECA, multicéntrico, abierto y con cegamiento en la adjudicación de desenlaces. Este estudio comparó un BRF con paclitaxel (BRF, SeQuent Please) con un SLF de everolimus (SLF, Xience Prime) en pacientes con RIS relacionado a SLF previo. Se reclutaron 309 pacientes en 23 hospitales universitarios españoles entre 2010 y 2013, asignados 1:1 a BRF (n = 154) o SLF (n = 155). Los

criterios de inclusión requerían lesiones con estenosis >50% en un stent previo, asociadas a angina o isquemia objetiva. Se excluyeron vasos ≤ 2.0 mm, lesiones difusas >30 mm y oclusiones totales. El desenlace primario fue el diámetro luminal mínimo (DLM)⁶ en el segmento tratado a seguimiento angiográfico (6-9 meses), evaluado en un laboratorio central independiente y cegado. El seguimiento clínico se extendió hasta los 3 años, con adjudicación de eventos por un comité independiente

Resultados angiográficos

En el seguimiento angiográfico, el DLM fue significativamente mayor en el grupo tratado con SLF en comparación con el grupo con BRF (2.03 ± 0.7 mm vs. 1.80 ± 0.6 mm; $p < 0.01$), lo que indica que el SLF mantuvo una luz vascular más amplia. Este resultado alcanza un nivel fuerte de evidencia estadística ($p < 0.01$), con una baja probabilidad de que la diferencia observada se deba al azar. El DLM constituye una medida angiográfica del calibre arterial en el segmento tratado; un valor mayor refleja una luz vascular más amplia y, en consecuencia, un menor grado de reestenosis. En este desenlace, el grupo tratado con SLF presentó un resultado más favorable en comparación con el grupo de BRF. De forma consistente, el porcentaje de estenosis residual⁷ fue significativamente menor con SLF que con BRF (23% vs. 30%; $p = 0.009$). En cambio, no se observaron diferencias significativas en la LLL⁸ entre ambos grupos (0.18 vs. 0.30 mm; $p = 0.06$).

Resultados clínicos

En el seguimiento a 3 años, los pacientes tratados con SLF presentaron menores TLR y TLV. La tasa de TLR fue 7.1% con SLF vs. 15.6% con BRF (hazard ratio [HR] = 0.43; IC 95%: 0.21 a 0.87; $p = 0.015$), y la de TVR fue de 11% en pacientes sometidos a SLF vs. 20.8% en el grupo BRF (HR = 0.50; IC 95%: 0.28 a 0.90; $p = 0.017$). Asimismo, el desenlace combinado de muerte cardíaca, IM y TLR fue significativamente inferior en el grupo SLF (12.3% vs. 20.1%; HR = 0.57; IC 95%: 0.34 a 0.96; $p = 0.040$). En contraste, no se observaron diferencias significativas entre grupos en desenlaces como mortalidad total (7.8% en SLF vs. 7.1% en BRF; $p = 0.820$), muerte cardíaca (3.2% en SLF vs. 3.9% en BRF; $p = 0.780$), IM (4.5% en SLF vs. 2.6% en BRF; $p = 0.350$) ni en la trombosis del vaso (2.6% en SLF vs. 1.3% en BRF; $p = 0.400$).

Evaluación de la calidad metodológica

El ensayo RIBS IV puede clasificarse globalmente como de “algunas preocupaciones” según la herramienta RoB 2. Entre sus principales fortalezas metodológicas destaca un proceso de aleatorización sólido, que incorporó estratificación por longitud y localización de la reestenosis intrastent (RIS), lo cual favorece un adecuado balance entre los grupos de comparación. Asimismo, los desenlaces angiográficos fueron evaluados en un laboratorio central independiente y cegado, mientras que los eventos clínicos fueron

⁶ El diámetro más estrecho de la luz arterial dentro del segmento tratado.

⁷ Definido como la proporción de reducción del diámetro luminal respecto al diámetro de referencia del vaso.

⁸ Calculada como la diferencia entre el DLM inmediatamente posterior a la intervención y el DLM en el seguimiento angiográfico.

adjudicados por un comité también cegado, reduciendo así el riesgo de sesgo de detección. Otro aspecto favorable es que el análisis se realizó bajo el principio de intención a tratar (ITT)⁹, garantizando que los pacientes permanecieran en el grupo originalmente asignado, incluso en casos de cruce o de decisiones clínicas posteriores, lo que refuerza la validez interna de los resultados.

No obstante, como limitación relevante, el estudio fue abierto para operadores y pacientes, lo que introduce un riesgo de sesgo de desempeño, particularmente en decisiones relacionadas con la preparación de la lesión o la indicación de procedimientos adicionales. Aunque el protocolo estableció la predilatación sistemática y el uso de balones no complacientes a alta presión, las decisiones operatorias individuales pudieron generar variabilidad técnica. Si bien esta heterogeneidad refleja la práctica clínica real, reduce en cierta medida la robustez metodológica del ensayo. Sin embargo, este riesgo de sesgo se ve parcialmente mitigado por el hecho de que la evaluación de los desenlaces angiográficos fue realizada en un laboratorio central independiente y cegado, y los eventos clínicos fueron adjudicados por un comité igualmente cegado, disminuyendo la influencia de potenciales sesgos en la medición de resultados. En conjunto, estas consideraciones justifican la clasificación global del ensayo dentro de la categoría de “algunas preocupaciones” según la herramienta RoB 2.

Interpretación en el contexto del metaanálisis

En el metaanálisis de Kumar *et al.*, que incluyó cinco ECA con un total de 1,100 pacientes, el RIBS IV destacó como el estudio de mayor tamaño muestral (309 pacientes, casi un tercio del total) y con el seguimiento clínico más prolongado (3 años). Su peso estadístico y metodológico fue decisivo para las conclusiones globales del metaanálisis. Los hallazgos de RIBS IV fueron consistentes con la síntesis de Kumar *et al.*, mostrando que los SLF ofrecen un beneficio angiográfico más duradero y una reducción significativa en la necesidad de reintervenciones (TLR y TVR) en comparación con los BRF. No obstante, de manera concordante con el conjunto de estudios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces de seguridad, tales como mortalidad total, muerte cardíaca, infarto de miocardio o trombosis del vaso. En consecuencia, se puede concluir de este ECA que, en el escenario de RIS relacionado a SLF previos, los SLF mantienen una ventaja en desenlaces clínicos, aunque no necesariamente en términos de seguridad, frente a los BRF. Su peso en el metaanálisis refuerza la validez externa de los resultados y orienta las recomendaciones clínicas hacia el uso preferente de SLF en este contexto.

Análisis final

La RS con metaanálisis de Kumar *et al.* (2024) no identificó diferencias estadísticamente significativas entre BRF y SLF en los desenlaces de mortalidad por todas las causas, IM ni TVR. Estos hallazgos indican que los BRF mantienen un perfil de eficacia y seguridad

⁹ Todos los participantes se analizan en el grupo al que fueron asignados al inicio, aunque después no hayan seguido el tratamiento como estaba planeado.

comparable al de los SLF en términos de eventos clínicos mayores, aunque sin demostrar superioridad.

En contraste, el metaanálisis evidenció un incremento significativo en la TLR en los pacientes tratados con BRF. Este hallazgo implica una mayor necesidad de reintervenciones, con el consiguiente aumento del riesgo de complicaciones, del impacto negativo en la calidad de vida y de los costos sanitarios en comparación con la estrategia de implantar un nuevo SLF. La TLR constituye un desenlace clínico crítico, pues refleja la durabilidad de la intervención y se asocia directamente con la recurrencia de reestenosis y la necesidad de nuevas revascularizaciones (Cutlip et al. 2007). Cada TLR evitada significa una intervención menos, con menor exposición a contraste, menor tiempo de sala y reducción de potenciales complicaciones, lo que se traduce en un beneficio clínico y económico relevante. En consecuencia, aun en ausencia de diferencias en mortalidad o en IM en el corto y mediano plazo, el incremento en TLR observado con BRF frente a SLF adquiere importancia clínica sustancial. Estos resultados sugieren que, en pacientes con reestenosis intrastent relacionada a SLF, el uso de BRF no aporta beneficios clínicos adicionales relevantes y, por el contrario, se asocia a una desventaja consistente en términos de eficacia, lo que podría incluso generar un mayor daño en la población estudiada.

El uso de BRF ha sido propuesto como una estrategia que permitiría evitar riesgos teóricos asociados a la implantación de capas adicionales de stents, tales como malaposición, trombosis tardía o alteración de la vasorreactividad, en concordancia con el principio de *leave nothing behind* planteado para lesiones de novo y vasos pequeños. Sin embargo, en el contexto específico de la RIS en SLF, la evidencia clínica disponible no confirma este beneficio (Alfonso et al. 2018; Byrne et al. 2013; Rittger et al. 2015). Por el contrario, los resultados del metaanálisis muestran que evitar nuevas capas metálicas mediante BRF no se traduce en una reducción de mortalidad, infarto de miocardio o eventos trombóticos, y, además, se asocia a un incremento en la tasa de TLR. De este modo, la ventaja teórica de no implantar más stents carece de respaldo empírico en este escenario clínico. Asimismo, una revisión de los estudios primarios incluidos, junto con la literatura disponible, no identificó evidencia proveniente de estudios clínicos que respalde un beneficio del no empleo de capas adicionales de stents en pacientes con RIS. Esto resalta la necesidad de desarrollar investigaciones que evalúen de manera específica este potencial beneficio en dicho contexto.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) En EsSalud, el manejo de la RIS en SLF contempla actualmente el uso de balón convencional, SLF o el manejo terapéutico, en los casos en que el paciente ya no sea candidato a alguna de las alternativas previas; ii) la angioplastia con BRF no ha demostrado, de acuerdo con la evidencia clínica disponible, ventajas consistentes frente a la implantación de un nuevo SLF en pacientes con RIS en SLF. En el metaanálisis de Kumar *et al.*, que incluyó cinco ECA con un total de 1,100 pacientes, el RIBS IV, el mayor ensayo incluido, con 309 pacientes y un seguimiento clínico de 3 años, tuvo un peso estadístico y metodológico

decisivo en las conclusiones globales. Dicho ensayo, junto con la síntesis del metaanálisis, mostró que los SLF proporcionan un beneficio angiográfico más sostenido y una reducción significativa en la necesidad de reintervenciones (TLR y TVR) en comparación con BRF; iii) el beneficio de evitar capas adicionales de stent mediante BRF, en contraste con la implantación de un nuevo SLF, no se tradujo en reducciones de mortalidad, infarto de miocardio ni eventos trombóticos en RIBS IV ni en el conjunto de estudios analizados. Por lo tanto, este beneficio teórico carece de respaldo empírico en este escenario clínico, lo que limita su aplicabilidad en la práctica; iv) la revisión de los estudios primarios incluidos en la RS, así como de la literatura disponible, no identificó evidencia clínica robusta que respalde un beneficio tangible derivado del empleo de una capa adicional de stent en pacientes con RIS en SLF. En conjunto, la evidencia disponible, liderada por el ensayo RIBS IV y reforzada por el metaanálisis de Kumar *et al.*, no muestra un beneficio claro del BRF y, por el contrario, sugiere una desventaja en términos de eficacia frente al SLF en este contexto clínico.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, no aprueba el uso del balón farmacológico en pacientes con reestenosis intrastent en stent liberador de fármaco.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfonso, Fernando, Robert A. Byrne, Fernando Rivero, y Adnan Kastrati. 2014. «Current Treatment of In-Stent Restenosis». *Journal of the American College of Cardiology* 63 (24): 2659-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.545>.
- Alfonso, Fernando, y Javier Cuesta. 2018. «The Therapeutic Dilemma of Recurrent In-Stent Restenosis». *Circulation: Cardiovascular Interventions* 11 (8): e007109. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007109>.
- Alfonso, Fernando, María José Pérez-Vizcayno, Javier Cuesta, et al. 2018. «3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents». *JACC. Cardiovascular Interventions* 11 (10): 981-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.02.037>.
- Byrne, Robert A., Franz-Josef Neumann, Julinda Mehilli, et al. 2013. «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 (London, England)* 381 (9865): 461-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3).
- Cai, Jin-Zan, Yong-Xiang Zhu, Xin-Yu Wang, et al. 2018. «Comparison of New-Generation Drug-Eluting Stents versus Drug-Coated Balloon for in-Stent Restenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials». *BMJ Open* 8 (2): e017231. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017231>.
- Cochrane. 2024. «Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version)». <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current>.
- Cutlip, Donald E., Gaku Nakazawa, Mitchell W. Krucoff, et al. 2011. «Autopsy Validation Study of the Academic Research Consortium Stent Thrombosis Definition». *JACC. Cardiovascular Interventions* 4 (5): 554-59. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.01.011>.
- Cutlip, Donald E., Stephan Windecker, Roxana Mehran, et al. 2007. «Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions». *Circulation* 115 (17): 2344-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313>.
- Giacoppo, Daniele, Fernando Alfonso, Bo Xu, Bimmer E. P. M. Claessen, Tom Adriaenssens, Christoph Jensen, María J. Pérez-Vizcayno, Do-Yoon Kang, Ralf Degenhardt, Leos Pleva, Jan Baan, Javier Cuesta, Duk-Woo Park, Pavel Kukla, et al. 2020. «Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis». *Journal of the American College of Cardiology* 75 (21): 2664-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.006>.
- Giacoppo, Daniele, Fernando Alfonso, Bo Xu, Bimmer E. P. M. Claessen, Tom Adriaenssens, Christoph Jensen, María J. Pérez-Vizcayno, Do-Yoon Kang, Ralf Degenhardt, Leos Pleva, Jan Baan, Javier Cuesta, Duk-Woo Park, Heribert Schunkert, et al. 2020. «Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty vs. Drug-Eluting Stenting for the Treatment of Coronary in-Stent Restenosis: A Comprehensive, Collaborative, Individual Patient Data Meta-Analysis of 10 Randomized Clinical Trials (DAEDALUS Study)». *European Heart Journal* 41 (38): 3715-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz594>.
- Giacoppo, Daniele, Hector A Alvarez-Covarrubias, Tobias Koch, et al. 2023. «Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-

- eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial». *European Heart Journal* 44 (15): 1343-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad026>.
- Giustino, Gennaro, Antonio Colombo, Anton Camaj, et al. 2022. «Coronary In-Stent Restenosis». *JACC* 80 (4): 348-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.017>.
- Goel, Sachin S., Rama Dilip Gajulapalli, Ganesh Athappan, et al. 2016. «Management of Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 87 (6): 1080-91. <https://doi.org/10.1002/ccd.26151>.
- Habara, Seiji, Masashi Iwabuchi, Naoto Inoue, et al. 2013a. «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». *American Heart Journal* 166 (3): 527-33. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.002>.
- Habara, Seiji, Masashi Iwabuchi, Naoto Inoue, et al. 2013b. «Abstract 14548: 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». *Circulation* 128 (suppl_22): A14548-A14548. https://doi.org/10.1161/circ.128.suppl_22.A14548.
- Habara, Seiji, Kazushige Kadota, Takenori Kanazawa, et al. 2016. «Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Compared with Drug-Eluting Stent for Drug-Eluting Stent Restenosis in Routine Clinical Practice». *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11 (10): 1098-105. https://doi.org/10.4244/EIJY15M02_09.
- Habara, Seiji, Kazuaki Mitsudo, Kazushige Kadota, et al. 2011. «Effectiveness of Paclitaxel-Eluting Balloon Catheter in Patients with Sirolimus-Eluting Stent Restenosis». *JACC. Cardiovascular Interventions* 4 (2): 149-54. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.012>.
- Helft, Gérard. 2016. «Dual antiplatelet therapy duration after drug-eluting stents: how long?» *Journal of Thoracic Disease* 8 (8): E844-46. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.07.45>.
- Jensen, Christoph J., Gert Richardt, Ralph Tölg, et al. 2018. «Angiographic and Clinical Performance of a Paclitaxel-Coated Balloon Compared to a Second-Generation Sirolimus-Eluting Stent in Patients with in-Stent Restenosis: The BIOLUX Randomised Controlled Trial». *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 14 (10): 1096-103. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-01079>.
- Kirtane, Ajay J., Richard A. Shlofmitz, Jeffrey W. Moses, et al. 2024. «Efficacy and safety of the agent paclitaxel-coated balloon in multi-layer in-stent restenosis - a subgroup analysis of the agent ide randomized trial». *JACC* 83 (13_Supplement): 801-801. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(24\)02791-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(24)02791-8).
- Kufner, Sebastian, Salvatore Cassese, Marco Valeskini, et al. 2015. «Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial». *JACC. Cardiovascular Interventions* 8 (7): 877-84. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.01.031>.
- Kumar, Manoj, Nomesh Kumar, Mobeen Haider, et al. 2024. «Comparison of Drug-Coated Balloons With Drug-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis». *The American Journal of Cardiology* 227 (septiembre): 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.06.028>.
- Lawton, Jennifer S., Jacqueline E. Tamis-Holland, Sripal Bangalore, et al. 2022. «2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines». *Circulation* 145 (3): e4-17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>.
- Liu, Shuangbo, Mali Worme, Bobby Yanagawa, et al. 2018. «Treatment of Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis With Drug-Eluting Balloons: A Systematic Review and Meta-Analysis». *The Journal of Invasive Cardiology* 30 (10): 360-66.
- Mamuti, Wahafu, Abulimiti Jiamali, Fang Rao, et al. 2014. «Drug-Coated Balloon Angioplasty for Drug-Eluting Stent Restenosis: Insight from Randomized Controlled Trials». *Annals of Medicine* 46 (8): 679-83. <https://doi.org/10.3109/07853890.2014.952329>.
- Mauri, Laura, Dean J. Kereiakes, Robert W. Yeh, et al. 2014. «Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-eluting Stents». *The New England journal of medicine* 371 (23): 2155-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>.
- Murphy, Greg, Ailish Naughton, Rory Durand, et al. 2023. «Long-term Outcomes for Drug-eluting Balloons versus Drug-eluting Stents in the Treatment of Small Vessel Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis». *Interventional Cardiology: Reviews, Research, Resources* 18 (abril): e14. <https://doi.org/10.15420/icr.2022.26>.
- Page, Matthew J., Joanne E. McKenzie, Patrick M. Bossuyt, et al. 2021. «The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews». *Research Methods & Reporting. BMJ* 372 (marzo): n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Patel, Akash H., Mark W. Abdelnour, y Antonio H. Frangieh. 2025. «Drug-Coated Balloons for Coronary Interventions: A Focused Review». *Methodist DeBakey Cardiovascular J* 21 (4). <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1607>.
- Peng, Nina, Wei Liu, Zongzhuang Li, et al. 2020. «Drug-Coated Balloons versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis: A Pair-Wise Meta-Analysis of Randomized Trials». *Cardiovascular Therapeutics* 2020: 1042329. <https://doi.org/10.1155/2020/1042329>.
- Rittger, Harald, Johannes Brachmann, Anil-M. Sinha, et al. 2012. «A Randomized, Multicenter, Single-Blinded Trial Comparing Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty with Plain Balloon Angioplasty in Drug-Eluting Stent Restenosis: The PEPCAD-DES Study». *Journal of the American College of Cardiology* 59 (15): 1377-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.015>.
- Rittger, Harald, Johannes Brachmann, Matthias Waliszewski, Ralf Birkemeyer, Christoph Garlichs, y Jochen Wöhrle. 2012. «TCT-69 PEPCAD-DES: A randomized, multicenter, single blinded trial comparing paclitaxel coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting-stent restenosis – 12 months results». *JACC* 60 (17_Supplement): B22-B22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.081>.
- Rittger, Harald, Matthias Waliszewski, Johannes Brachmann, et al. 2015. «Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-Eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter)». *JACC. Cardiovascular Interventions* 8 (13): 1695-700. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.023>.
- Rittger, Harald, Matthias Waliszewski, Christian Schlundt, Stephan Achenbach, Johannes Brachmann, y Jochen Wöhrle. 2014. «TCT-266 PEPCAD-DES: A randomized, multicenter, single blinded trial comparing paclitaxel coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting-stent restenosis – 3 year results». *JACC* 64 (11_Supplement): B77-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.310>.
- Siontis, George C. M., Giulio G. Stefanini, Dimitris Mavridis, et al. 2015. «Percutaneous Coronary Interventional Strategies for Treatment of In-Stent Restenosis: A

- Network Meta-Analysis». *Lancet (London, England)* 386 (9994): 655-64.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60657-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60657-2).
- Wong, Yiu Tung Anthony, Do-Yoon Kang, Jin Bae Lee, et al. 2018. «Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial». *American Heart Journal* 197 (marzo): 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.11.008>.
- Xu, Bo, Jie Qian, Junbo Ge, et al. 2016. «Two-Year Results and Subgroup Analyses of the PEPCAD China in-Stent Restenosis Trial: A Prospective, Multicenter, Randomized Trial for the Treatment of Drug-Eluting Stent in-Stent Restenosis». *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 87 (S1): 624-29.
<https://doi.org/10.1002/ccd.26401>.
- Xu, Kai, GuoSheng Fu, Qian Tong, et al. 2022. «Biolimus-Coated Balloon in Small-Vessel Coronary Artery Disease: The BIO-RISE CHINA Study». *JACC. Cardiovascular Interventions* 15 (12): 1219-26.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.024>.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

TABLA 1: Descriptores, Estrategias de Búsqueda y Resultados - PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 3 de julio de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Coronary Stenosis[Mesh] OR Coronary Stenos*[tiab] OR Coronary-Artery Stenos*[tiab] OR Coronary Restenos*[tiab] OR In-Stent Restenos*[tiab] OR Instent Restenos*[tiab] OR Binary Restenos*[tiab] AND ((Angioplasty, Balloon, Coronary[Mesh] OR Balloon*[tiab] OR Percutaneous Transluminal[tiab] OR PTCA[tiab]) AND (Paclitaxel[tiab] OR Drug Coated[tiab])) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Control* Trial*[tiab] OR "Randomized Trial"[tiab:~3] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	439

TABLA 2: Descriptores, Estrategias de Búsqueda y Resultados – Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 3 de julio de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Coronary Stenosis	163
	#2 (Coronary NEAR/2 Stenos*):ti,ab,kw	2304
	#3 (Coronary NEAR/2 Restenos*):ti,ab,kw	1513
	#4 (In-Stent NEAR/2 Restenos*):ti,ab,kw	1302
	#5 (Instent NEAR/2 Restenos*):ti,ab,kw	1292
	#6 (Binary NEAR/2 Restenos*):ti,ab,kw	487
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4714
	#8 MH Angioplasty, Balloon, Coronary	95
	#9 Balloon*:ti,ab,kw	14343
	#10 (Percutaneous NEAR/1 Transluminal):ti,ab,kw	2450
	#11 PTCA:ti,ab,kw	1193
	#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11	15433
	#13 Paclitaxel:ti,ab,kw	13545
	#14 (Drug NEAR/1 Coated):ti,ab,kw	868
	#15 #13 OR #14	14012
	#16 #12 AND #15	1496
	#17 #7 AND #16	590

TABLA 3: Descriptores, Estrategias de Búsqueda y Resultados - LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 3 de julio de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(coronary stenosis) OR (coronary stenos*) OR (estenosis coronaria*) OR (estenose coronária*) OR (coronary-artery stenos*) OR (estenosis de arteria coronaria) OR (estenose da artéria coronária) OR (coronary restenos*) OR (reestenosis coronaria) OR (reestenose coronaria) OR (in-stent restenos*) OR (reestenosis intrastent) OR (reestenose intra-stent) OR (instent restenos*) OR (binary restenos*) OR (reestenosis binaria) OR (reestenose binária)) AND ((mh:(angioplasty, balloon, coronary) OR (balloon*) OR (balon) OR (globo) OR (balão) OR (percutaneous transluminal) OR (transluminal percutâneo) OR (ptca)) AND ((paclitaxel) OR (drug coated) OR (recubierto de fármaco) OR (revestido com medicamento)))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	57

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática de Kumar *et al.*

Nombre y año	País	Contexto	Edad promedio (BRF/SLF)	Sexo (H%/M%)	Intervención	Comparador	Tamaño por brazo (BRF/DES)	Tipo de análisis	Evaluación de la calidad (RoB 2)
RESTORE (Wong <i>et al.</i> , 2018)	Corea del Sur	M	67±10 / 66±9	BRF: 70.9%/29.1%; SLF: 72.1%/27.9%	BRF (paclitaxel)	SLF (limus)	86 / 86	ITT	<ul style="list-style-type: none"> - Cegamiento: abierto (open-label) → decisiones clínicas podrían verse influidas por la asignación. - Desviaciones de la intervención: cruces permitidos y preparación de lesión a discreción del operador → riesgo de cointervenciones desbalanceadas. - Datos faltantes: seguimiento angiográfico subóptimo (43% global; 44.2% BRF vs 41.9% SLF) → posible sesgo de desgaste/selección en el endpoint angiográfico. - Medición del desenlace: no se declara cegamiento del laboratorio central independiente (evaluador de imágenes); potencial leve de sesgo de detección. - Selección del resultado informado: estudio interrumpido prematuramente por bajo reclutamiento y subpotenciado para desenlaces clínicos → imprecisión.
RIBS IV (Alfonso <i>et al.</i> , 2018)	España	M	66±10 / 66±10	BRF: 82%/18%; SLF: 84%/16%	BRF (paclitaxel)	SLF (limus)	154 / 155	ITT	<ul style="list-style-type: none"> - Cegamiento: abierto para operadores y pacientes, evaluadores cegados → existe riesgo de que las decisiones clínicas se vean influenciadas por la asignación; sin embargo, el cegamiento de los evaluadores de eventos mitiga el sesgo en la valoración de desenlaces objetivos. - Desviaciones de la intervención: uso de algunas decisiones a discreción del operador (imagen, posdilatación) → variabilidad de procedimiento. - Datos faltantes: no

									<ul style="list-style-type: none"> - Medición del desenlace: desenlace primario angiográfico → puede limitar aplicabilidad clínica directa. - Selección del resultado informado: no potenciado para desenlaces clínicos (riesgo de imprecisión); financiación por parte de B. Braun y Abbott
PEPCAD China ISR (Xu <i>et al.</i> , 2016)	China	M	61.8±9.3 / 62.1±9.3	BRF: 80.7%/19.3%; SLF: 81.1%/18.9%	BRF (paclitaxel)	SLF (paclitaxel)	109 / 106	ITT	<ul style="list-style-type: none"> - Cegamiento: ensayo simple ciego (pacientes), operadores sabían la asignación → susceptibilidad a sesgo de desempeño. - Desviaciones de la intervención: no se reporta protocolo de cegamiento del operador ni restricciones estrictas intraprocedimiento - Datos faltantes: no se identifican pérdidas relevantes para el desenlace primario. - Medición del desenlace: estudio con potencia para un desenlace angiográfico, no para eventos clínicos → posible imprecisión/menor robustez clínica. - Selección del resultado informado: patrocinio de industria (B. Braun); posible sesgo por financiación (aunque autores declaran no tener).
ISAR-DESIRE 3 (Giacoppo <i>et al.</i> , 2023)	Alemania	M	67.7±10.4 / 68.8±10	BRF: 77%/23%; SLF: 67%/33%	BRF (paclitaxel)	SLF (paclitaxel)	137 / 131	ITT	<ul style="list-style-type: none"> - Cegamiento: ensayo abierto → posibilidad de influir decisiones clínicas o de revascularización. - Desviaciones de la intervención: angiografía sistemática a 6–8 meses (no solo guiada por clínica) puede aumentar detección de reestenosis y reintervenciones (aunque simétrica entre brazos). - Datos faltantes: sin indicios de pérdidas relevantes. - Medición del desenlace: comité de eventos cegado - Selección del resultado informado: análisis extendido a 10 años no preespecificado en el protocolo original → riesgo de análisis post hoc

BIOLUX (Jensen <i>et al.</i> , 2018)	Alemania / Letonia	M	67.2±9.9 / 69.4±8.8	BRF: 77.7% / 22.3%; SLF: 68.05% / 31.9%	BRF (paclitaxel)	SLF (sirolimus)	91 / 45	ITT	<ul style="list-style-type: none"> - Cegamiento: asignación 2:1 y después de cruzar la guía → posibilidad de selección de lesiones que logran cruce (sesgo de selección). - Aleatorización: abierto (open-label) → decisiones clínicas podrían verse influidas por la asignación. - Desviaciones de la intervención: decisiones periprocedimiento en parte a discreción del operador (ej., posdilatación) → potencial de coinervenciones no balanceadas. - Datos faltantes: angiografía de seguimiento incompleta (78% BRF, 76% SLF) para el desenlace primario. - Medición del desenlace: laboratorio independiente (evaluador de imágenes) no cegado y Comité de eventos clínicos no cegado a la asignación → riesgo de sesgo de detección/adjudicación. - Selección del resultado informado: desenlace primario angiográfico con seguimiento clínico relativamente corto → aplicabilidad clínica limitada del desenlace primario.
---	--------------------	---	---------------------	--	------------------	-----------------	---------	-----	--

ITT: análisis por intención a tratar; M: estudio multicéntrico; BRF: Balón recubierto de fármaco; SLF: Stent liberador de fármaco