

# El estudio AGENT IDE: Balón percutáneo recubierto por paclitaxel vs no impregnado en el tratamiento de la reestenosis coronaria, por primera vez en Estados Unidos

**Cristina Ramos Del Moral.**

MIR 3 de Farmacología Clínica en el Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

## INTRODUCCIÓN

La intervención coronaria percutánea es un procedimiento comúnmente realizado en todo el mundo y la utilización del *stent* farmacactivo una de las piedras angulares en su desarrollo. No obstante, a pesar de los múltiples avances, la reestenosis intradispositivo sigue siendo un problema, con una incidencia de entre el 5 y el 10% en Estados Unidos, debido a la hiperplasia neointimal y la neoaterosclerosis, pudiendo llevar a la reaparición del síndrome coronario en todo su espectro de presentación.

El manejo de esta complicación, hasta la fecha, consistía en la angioplastia con la colocación de otra malla adicional. Esto, pese a ser el tratamiento de elección, puede en ocasiones llegar a comprometer el diámetro del lumen del vaso. En este contexto, surge como alternativa la angioplastia con balón farmacactivo, diseñados para administrar agentes antiproliferativos a las lesiones coronarias sin necesidad de un *stent* metálico. Se trata de una alternativa de elección en estos casos de acuerdo con las guías europeas, con evidencia clase IA. No obstante, esta calificación se basa en ensayos clínicos con bajo tamaño muestral, ninguno de los cuales ha sido realizado en Estados Unidos. De hecho, hasta ahora ningún balón recubierto con fármacos ha sido aprobado para uso con esta indicación en Estados Unidos.

Surge así el ensayo clínico aleatorizado AGENT IDE (*A Clinical Trial to Assess the Agent Paclitaxel Coated PTCA Balloon Catheter for the Treatment of Subjects With In-Stent Restenosis*), publicado en JAMA en marzo de este año <sup>(1)</sup>. El objetivo del estudio es analizar la eficacia de los balones recubiertos con paclitaxel en

comparación con los balones no recubiertos para el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* coronaria, siendo el primero de su índole en Estados Unidos en tanto que orientado en evaluar y buscar la aprobación de los balones recubiertos con paclitaxel para su uso en la reestenosis del *stent*.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo *AGENT IDE* es un estudio multicéntrico, simple ciego, aleatorizado y controlado que compara la angioplastia con el balón recubierto con paclitaxel *AGENT (Boston Scientific Corp)* frente a un balón no recubierto en pacientes con reestenosis intra-*stent* coronaria. El estudio fue diseñado con la aprobación la FDA y fue patrocinado por *Boston Scientific*, el laboratorio que patenta el producto. El protocolo, elaborado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki, fue aprobado por los comités de ética de la investigación de cada centro participante.

## SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyeron pacientes con reestenosis intra-*stent* con un diámetro del vaso de referencia mayor de 2.0 mm y hasta 4.0 mm y una longitud de lesión menor de 26 mm. Aquellos candidatos debían tener una estenosis de la lesión objetivo de menos del 100% pero mayor del 50% si se trataba de pacientes sintomáticos o mayor del 70% en el caso de aquellos que no presentaran síntomas. Los criterios de exclusión incluyeron infarto de miocardio reciente con elevación del ST o con onda Q, enfermedad del tronco coronario izquierdo no protegido, enfermedad de injerto venoso o arterial, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del

25% o trombo en el vaso objetivo. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

## ALEATORIZACIÓN Y TRATAMIENTO

La proporción de aleatorización fue de 2 pacientes con balón recubierto por cada paciente no recubierto. Asimismo, se estratificó a los pacientes por centro y por el número de capas de *stent* previas en la lesión diana escogiéndose una única lesión en aquellos pacientes que presentaban varias. El ciego no aplicaba para el realizador de la técnica debido al empaquetado diferente de ambas alternativas. No obstante, el comité de eventos clínicos sí que desconocía los tratamientos asignados.

## RESULTADOS

### Características de los Pacientes

Se incluyeron un total de 600 pacientes, procedentes de 40 centros en el país entre mayo del 2021 y agosto de 2022, con unos 68 años de media. Al respecto de las minorías, un 26.2% eran mujeres y en lo relativo a la etnicidad, cabe destacar un 7% de etnia negra y un 6% de hispanos, siendo la mayoría restante caucásicos. El 95.7% de los pacientes completaron el año de seguimiento, que se mantiene con intención de llegar a los 5 años.

### Resultados por eventos

El evento final primario fue el fracaso del tratamiento en un año, definida esta como la combinación de revascularización de la lesión diana impulsada por isquemia, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana o muerte cardíaca. Los acontecimientos incluidos en la variable compuesta primaria tuvieron lugar en el 17.9% de los pacientes tratados con el balón recubierto con paclitaxel, en comparación con el 28.6% en el grupo del balón no recubierto (HR 0.59; IC 95% 0.42-0.84; P = 0.003), demostrando la superioridad del primero sobre el segundo.

Entre estos, la necesidad de revascularización de la lesión objetivo fue menor en el grupo del balón recubierto con paclitaxel (13.0% vs 24.7%; HR 0.50; IC 95% 0.34-0.74; P = 0.001). Por otro lado, el infarto de miocardio relacionado con el vaso objetivo también fue menor en el grupo del balón impregnado (5.8% vs 11.1%; HR 0.51; IC 95% 0.28-0.92; P = 0.02).

No obstante, pese a los hallazgos anteriores, no hubo una diferencia significativa en la tasa de muerte cardíaca entre los dos grupos (2.9% en el grupo recubierto vs 1.6% en el grupo no recubierto; HR 1.75; IC 95% 0.49-6.28; P = 0.38).

## DISCUSIÓN

El estudio *AGENT IDE* demuestra que el tratamiento con un balón recubierto con paclitaxel es superior al tratamiento con un balón no recubierto para la reestenosis intra-stent coronaria en términos de reducción del fracaso sobre la lesión diana, la necesidad de revascularización y el infarto de miocardio relacionado con el vaso objetivo, si bien a priori no parece suponer ventajoso en lo relativo a la mortalidad relacionada con el evento cardiovascular al menos, durante el primer año de seguimiento, a falta de los cuatro restantes. Se trata por tanto de resultados consistentes con estudios previos realizados en Europa, con las implicaciones que ello tiene para su introducción en Estados Unidos.

No obstante, a pesar de la evidencia disponible y de la extensión de su uso a nivel internacional, hasta la fecha, no se habían propuesto para regulación los balones recubiertos en Estados Unidos, por varios motivos. En primer lugar, la ya mencionada falta de estudios de potencia adecuada y realización local. En segundo lugar, el hecho de que la innovación hasta la fecha se había centrado en el *stent* farmacológico y no ha sido hasta la aparición de un nicho terapéutico adecuado, como es el caso de aquellos pacientes que han precisado más de un *stent* en la misma lesión (y en los que la colocación de capas subsecuentes supone más riesgo que en el secundario) que no se ha planteado las posibilidades que el balón impregnado, de forma aislada, podría ofrecer.

En lo relativo a las limitaciones, aunque los pacientes y los evaluadores de eventos no conocían el tratamiento asignado, los operadores no estaban cegados debido a la diferente apariencia de los balones recubiertos de paclitaxel frente a los no recubiertos. Además, el estudio se realizó en centros de gran volumen, desconociéndose si los resultados podrían diferir en centros con menor volumen asistencial. Por otro lado, una estrategia de tratamiento con un balón recubierto de fármaco se basa en la consecución de una angioplastia convencional satisfactoria sin disección ni limitación del flujo (es decir, un resultado que puede ser duradero sin el andamiaje que proporciona un *stent*).

Asimismo, un diseño alternativo podría haber evaluado la no inferioridad del balón recubierto de paclitaxel frente a un *stent* liberador de fármacos, de forma análoga a lo realizado en el estudio ISAR-DESIRE 3 en el que el balón impregnado demuestra no inferioridad con respecto del *stent* farmacoactivo en mortalidad, infarto de miocardio y trombosis de la lesión <sup>(2)</sup>. Este estudio, realizado en Alemania, forma parte del sustento teórico sobre el que asienta la equiparación del balón recubierto con el *stent* farmacoactivo en la reestenosis<sup>(3)</sup>. La justificación que proponen es la optimización del posicionamiento terapéutico, de modo que los pacientes en los que se plantea el uso de esta tecnología es en aquellos en aquellos que a priori eran tan solo candidatos a angioplastia convencional si bien, aunque refieren preferir aquellos con varias capas de *stent*, esto último no constituía uno de los criterios de inclusión definidos, tan solo un rasgo a tener en cuenta. Sería no obstante interesante la realización de un estudio de la misma índole en Estados Unidos para valorar nuevos ámbitos de aplicación en caso de que el producto fuera aprobado.

Por último, el estudio no tenía potencia suficiente para examinar las diferencias en el efecto del tratamiento en subgrupos potencialmente importantes y en acontecimientos de baja frecuencia como es la trombosis del *stent*.

## CONCLUSIÓN

Entre los pacientes que se someten a angioplastia coronaria para la reestenosis intra-*stent*, el uso de un balón recubierto con paclitaxel es superior al uso de un balón no recubierto con respecto al punto final compuesto de fracaso del tratamiento en la lesión diana. Los balones recubiertos con paclitaxel se presentan así como una opción de tratamiento efectiva para los pacientes con reestenosis intra-*stent* coronaria, ofreciendo una alternativa viable y posiblemente preferible a la colocación de *stents* adicionales, sobre todo en aquellos pacientes solo candidatos a angioplastia convencional. Bajo esta premisa, se pretende así asentar las bases para la regularización de estos dispositivos en el manejo de dicha patología, con el consiguiente posicionamiento terapéutico que ello conlleva.

## REGISTRO DEL ENSAYO

El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT04647253.

## REFERENCIAS

1. Yeh RW, Shlofmitz R, Moses J, *et al*. Paclitaxel-Coated Balloon vs Uncoated Balloon for Coronary In-Stent Restenosis: The AGENT IDE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(12):1015–1024. doi:10.1001/jama.2024.1361
2. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A; ISAR-DESIRE 3 investigators. 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 Feb 9;381(9865):461-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3. Epub 2012 Dec 1. PMID: 23206837.
3. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>