

PRASUGREL: rol en la terapéutica

PRASUGREL: rol en la terapéutica

Dra.
Elisa Martínez, Dr. Jorge Moreale.

Las enfermedades

cardiovasculares, incluidos los síndromes coronarios agudos (SCA) con elevación del ST y sin elevación del ST (SCASEST), son la principal causa de mortalidad.

El tratamiento con antiagregantes plaquetarios ha demostrado reducir dicha mortalidad, por lo que la CHEST,

AHA y NICE recomiendan en sus guías de práctica clínica utilizar antiagregación dual con ácido acetilsalicílico (AAS) en

combinación con clopidogrel para prevenir la recurrencia de SCA y luego de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Dado que la respuesta al tratamiento con clopidogrel presenta gran variabilidad individual debido a polimorfismos genéticos en su metabolismo e interacciones farmacológicas (siendo la más relevante con los inhibidores de la bomba de protones, tratado en el Boletín Farmacológico: Volúmen 2, Número 1 / Abril

2011), surge prasugrel como posible alternativa terapéutica.

Prasugrel

es un antiagregante plaquetario del grupo de las tienopiridinas, junto a ticlopidina y clopidogrel, que actúa por bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂ plaquetario. Es un profármaco, biotransformado a su metabolito activo por isoenzimas del citocromo P450, de las cuales las más importantes son CYP3A4 y CYP2B6. Tiene elevada unión de su metabolito

activo a proteínas plasmáticas (98%). Se elimina por la orina (68%) y en las heces (27%) como metabolitos inactivos. El metabolito activo tiene una vida media de 7,4 horas. Se debe tener precaución en su uso en pacientes mayores de 75 años, peso menor de 60 kilos, insuficiencia hepática y renal leves a moderada, riesgo de sangrado, tratamientos con medicamentos que aumenten el riesgo de sangrados como anticoagulantes, AINEs, fibrinolíticos, etc. Se clasifica dentro de la categoría B para su uso durante el embarazo. Está contraindicado en pacientes con sangrados activos, antecedentes personales de accidente isquémico transitorio (AIT) y/o stroke, insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal severa.

Prasugrel

fue aprobado por FDA (como Effient®) y por EMA (como Efient®) en julio y febrero del 2009 respectivamente, para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA sometidos a ACTP primaria o aplazada, junto a AAS. Se administra por vía oral y se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis única de carga de 60 mg y continuar con 10 mg día.

La eficacia de prasugrel se evaluó en el estudio “Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38”

(TRITON-TIMI 38), un ensayo clínico controlado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, que incluyó 13.608 pacientes con SCA con ACTP programada, con una duración de 15 meses. Se comparó prasugrel a una dosis de 10 mg/día (previa dosis carga de 60 mg) versus clopidogrel 75 mg/día (previa dosis carga de 300 mg), ambos administrados conjuntamente con AAS (75 a 162 mg/día). La variable principal compuesta de eficacia fue: mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y stroke no fatal. Prasugrel mostró un 19% de reducción del riesgo relativo en la variable principal en comparación con clopidogrel. Esta diferencia entre ambos grupos se atribuyó a una incidencia de IAM no fatal significativamente menor en el grupo de prasugrel, sin haber encontrado diferencias en la mortalidad por todas las causas. Se observó una reducción en la incidencia de trombosis del stent en un 52% de los pacientes tratados con prasugrel. En un subanálisis, estratificando los pacientes diabéticos (3146 diabéticos de los cuales 776 eran insulino dependientes), se encontró mayor beneficio clínico neto respecto de la variable principal en el grupo de prasugrel, con mayor relevancia en los diabéticos insulino dependientes.

En cuanto a su seguridad, el principal efecto adverso fueron los sangrados. En este estudio, un mayor número de pacientes tratados con prasugrel tuvo sangrados mayores, con un aumento significativo en sangrados no-fatales y fatales. No hubo aumento significativo de hemorragias intracraneales en el grupo de prasugrel, excepto en pacientes con antecedentes personales de stroke o AIT. Otros efectos adversos menos frecuentes fueron trombocitopenia y neutropenia.

Se encuentra en curso un ensayo clínico fase III (TRILOGY ACS, NCT00699998) en el cual se está evaluando la eficacia y seguridad de prasugrel (y AAS) en comparación con clopidogrel (y AAS) en pacientes con SCASEST que reciben tratamiento médico, y que no son candidatos a ACTP.

Del estudio TRITON-TIMI 38 destacamos las siguientes limitaciones metodológicas: seguimiento de corta duración (15 meses) para las variables de eficacia evaluadas, utilización de la mitad de la dosis carga de clopidogrel recomendada, mayor tiempo entre dosis carga de clopidogrel y ACTP que prasugrel y uso de una variable de eficacia combinada. Prasugrel, junto a AAS, ha demostrado prevenir el IAM y la trombosis del stent en pacientes con SCA sometidos a ACTP con mayor eficacia que clopidogrel, a expensas de un aumento del riesgo de sangrados mayores (incremento en 50% de sangrados mayores no fatales y aumento de 4 veces el riesgo de sangrados mayores fatales). El mayor beneficio de prasugrel en la variable principal compuesta de eficacia, se debió a la disminución de IAM no fatal sub-clínico, del cual se desconoce su pronóstico a largo plazo. El beneficio clínico neto de prasugrel versus clopidogrel en la población general del estudio no es relevante, sin embargo, en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus el balance entre beneficio-riesgo es mas favorable a prasugrel. Esto es un análisis de subgrupo por lo que estos datos deben considerarse como una tendencia hasta que exista mayor evidencia. El perfil que diferencia a prasugrel de clopidogrel es básicamente farmacocinético, debido a que el primero se metaboliza escasamente por la CYP 2C19, con consiguiente menor interacción con los inhibidores de la bomba de protones y no presenta

polimorfismo genético en su metabolismo, por lo que no se ha descrito resistencia intrínseca a su efecto farmacológico.

Según

la evidencia descrita, se hace difícil concluir el rol de prasugrel en el tratamiento de la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA sometidos a ACTP primaria o aplazada, por lo que es necesaria mayor evidencia para determinar el grupo de pacientes que obtendrán un claro beneficio.

Recientemente

se autorizó en Europa el uso de un nuevo antiagregante plaquetario "Ticagrelor", que será tratado en el próximo boletín.

Bibliografía:

1.

European Medicines Agency. Ficha Técnica de Efient®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

2. Food and Drugs Administration. Ficha Técnica de Effient®. Disponible en: <http://www.fda.gov>.

3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>.

4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001-15.

5. Unger EF. Weighting benefits and risks. The FDA's review of prasugrel. N Engl J Med 2009; 361:942-5.

6. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. for the TRITON-TIMI 38 investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel. Circulation 2008; 118:1626-36.

7. Bhatt

DL. Prasugrel in clinical practice. N Engl J Med. 2009;361:940-2.

8. U.S. National Institutes of Health.

Clinical trial search for prasugrel. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=prasugrel>.

9. Mega JL, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation 2009; 119:2553.

10. Martindale. Prasugrel. The Complete Drug Reference: Disponible en formato web: <http://www.thomsonhc.com>.

11. MD CONSULT. Prasugrel Drugs Monograph. Disponible en formato web: <http://www.mdconsult.com/>.