

Prasugrel: la caracola de Tritón para calmar la reactividad plaquetaria

Prasugrel: The Triton Shell to Soothe Platelet Reactivity

ANTONIO TELLO-MONTOLIU¹, DOMINICK J. ANGIOLILLO¹

A lo largo de la pasada década, un gran número de ensayos clínicos han demostrado sobradamente el beneficio de la terapia combinada de aspirina con clopidogrel, tienopiridina de segunda generación, en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA) de riesgo alto, en particular en los sometidos a angioplastia transluminal coronaria (ATC). (1, 2) Sin embargo, un número considerable de pacientes experimentan un episodio aterotrombótico recurrente, incluida la trombosis del stent coronario, pese a un cumplimiento adecuado de este esquema terapéutico. (3, 4) La recientemente demostrada variabilidad en los efectos plaquetarios producidos por el clopidogrel se ha relacionado de manera positiva con el incremento en la recurrencia de los eventos tromboticos. De hecho, la inhibición inadecuada del receptor plaquetario del adenosín difosfato - P2Y12 se ha propuesto como una de las causas de la variabilidad de las respuestas que se describen en la terapia con clopidogrel. (3, 4) Estas observaciones han favorecido la búsqueda de un mayor bloqueo del receptor P2Y12, como el incremento de las dosis de clopidogrel o el desarrollo de nuevos fármacos antiplaquetarios más potentes con el fin de reducir la incidencia de eventos tromboticos recurrentes. (5)

El prasugrel, una tienopiridina de tercera generación recientemente aprobada para su uso clínico, presenta un mejor perfil farmacocinético y metabólico en comparación con el clopidogrel. (6) De forma similar al clopidogrel, el prasugrel se administra como profármaco, el cual tiene que ser biotransformado en su metabolito activo equipotente al del clopidogrel para producir su efecto plaquetario, proceso que se lleva a cabo en el sistema enzimático hepático citocromo (CYP) P450 oxidasa. (7, 8) La diferencia radica en que el prasugrel presenta una biotransformación más efectiva que su predecesor, principalmente porque sólo requiere una sola oxidación por el sistema CYP para producir el metabolito (tiol) activo en lugar de los dos pasos que requiere el clopidogrel. (7, 8) Esta mayor generación del metabolito activo hace que se produzca

un mejor y más potente bloqueo de los receptores plaquetarios P2Y12. (6) Esto se demuestra en la más rápida, potente y predecible inhibición plaquetaria que se ha observado en estudios farmacodinámicos que compararon prasugrel con clopidogrel, incluso este último en dosis altas. En general, se observa inhibición plaquetaria a los 30 minutos de la administración oral de una dosis de carga de 60 mg de prasugrel, con la máxima inhibición en 2-4 horas. (9, 10) En el trabajo que se publica en este número, Candiello y colaboradores (11) confirman la mejor inhibición plaquetaria alcanzada tras una dosis de carga de 60 mg de prasugrel en comparación con clopidogrel en una población de 83 pacientes consecutivos estables luego de una ATC realizada sin complicaciones (clopidogrel = 42; prasugrel = 41). Doce a 24 horas después de la dosis de carga, el prasugrel alcanzó una inhibición plaquetaria mayor que el clopidogrel valorada con el sistema VerifyNow-P2Y12 (media 49 [9-78] vs. 160 [82-224], respectivamente]; $p < 0,001$). Este perfil farmacodinámico mejorado en comparación con el clopidogrel se tradujo en una mejor eficacia clínica, tal y como se concluye del ensayo clínico fase III TRITON (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel*) - TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) trial, donde se observa una reducción significativa de la tasa de muerte por causas cardiovasculares, infarto miocárdico no mortal, o ictus no mortal. (12) No obstante, esta mejoría en los eventos isquémicos se produjo a costa de un incremento en las hemorragias en los pacientes tratados con prasugrel, aunque el beneficio neto clínico fuese mayor en estos pacientes. (12)

¿MÁS FUERTE MEJOR O UN NIVEL DEFINIDO DE CALMA?

Numerosas investigaciones han demostrado la relación existente entre una inhibición inadecuada del receptor P2Y12 y la presencia de eventos adversos recurrentes mediante diversas pruebas de la función plaquetaria. Un interés particular han recibido los sistemas para

la evaluación de la función plaquetaria en la cabecera del paciente o point-of-care como el sistema VerifyNow-P2Y12, el cual mediante un uso sencillo y rápido proporciona resultados en unos 5 minutos. (13) Estudios observacionales previos y un metaanálisis reciente han demostrado cómo los niveles de inhibición plaquetaria medidos mediante VerifyNow-P2Y12 se asocian con eventos adversos a largo plazo luego de una ATC, incluso muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio y trombosis del stent coronario. Además, con un valor de corte de unidades de reactividad plaquetaria (URP) > 230 para la definición de hiperreactividad plaquetaria (HPR) pese a terapia se puede predecir un aumento de la incidencia de eventos adversos. (13, 14) El prasugrel se asocia con un nivel más predecible de inhibición plaquetaria, incluida una reducción en la tasa de HPR. (6)

Candiello y colaboradores muestran en su estudio que, con un punto de corte de URP > 230, el 24% (n = 10) de los pacientes tratados con clopidogrel presentaron HPR, mientras que esta hiperreactividad no se observó en ninguno de los pacientes tratados con prasugrel.

Cuando se les administró una dosis de carga de 60 mg de prasugrel a los pacientes previamente tratados con clopidogrel, todos ellos presentaron niveles de reactividad plaquetaria por debajo del punto de corte establecido (de URP 279 [262-322] a URP 49 [7-104]). A pesar de las múltiples limitaciones que el trabajo de Candiello y colaboradores presenta, como el pequeño tamaño de la muestra, el riesgo bajo de estos pacientes, una sola muestra para análisis en un estudio farmacodinámico, entre otros, la cuestión que se genera es si debemos utilizar estos más potentes nuevos antiagregantes para todos nuestros pacientes en la práctica clínica habitual o si, por el contrario, sólo debemos pensar en su uso en los pacientes que presenten una reactividad aumentada pese al correcto tratamiento con el "viejo" esquema. Es de gran importancia señalar que a los pacientes que presentan niveles muy aumentados de inhibición plaquetaria o "hiperrespondedores" se les asocia un riesgo mayor de hemorragias, (15) que explicaría los resultados en el ensayo clínico TRITON-TIMI 38. (12) Por lo tanto, la situación ideal sería mantener a nuestros pacientes por debajo del umbral de HPR para prevenir eventos trombóticos, pero también por encima de los límites inferiores para evitar eventos hemorrágicos. Este concepto se ha definido como "ventana terapéutica" de los niveles de inhibición plaquetaria asociando menos eventos trombóticos y hemorrágicos, la cual al presente se encuentra en investigación. (16, 17)

MONITORIZANDO LA TERAPIA ANTIAGREGANTE: ¿MITO O REALIDAD (CERCANA)?

Aunque, como ya hemos comentado, los niveles de reactividad plaquetaria, en particular medidos por

VerifyNow-P2Y12, se han asociado con eventos recurrentes en estudios observacionales, los intentos de confirmarlos en ensayos clínicos aleatorizados con diferentes esquemas terapéuticos no han tenido éxito hasta el momento. (15) En particular, el Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel (TRIGGER-PCI) trial (18) reclutó pacientes con enfermedad coronaria estable que presentaban HPR, en este caso definida como URP > 208 mediante VerifyNow-P2Y12 después de una ATC con implante de al menos un stent recubierto de fármaco, que fueron aleatorizados a recibir 10 mg de prasugrel o 75 mg de clopidogrel diarios. A pesar de la reducción de los niveles de reactividad plaquetaria alcanzados en los pacientes a los que se les reemplazó el clopidogrel por prasugrel, alcanzando en un 94,1% niveles por debajo de lo definido para HPR, el estudio se suspendió prematuramente debido a la muy baja incidencia de eventos, que hizo imposible demostrar el beneficio clínico de esta estrategia terapéutica.

A la espera de los resultados de los nuevos ensayos clínicos ahora en marcha, como el Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation, and Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy (ARCTIC) trial, (19) el uso de pruebas de función plaquetaria para el manejo personalizado de la terapia antiagregante no debe recomendarse en todos los casos. (20) De todas formas, existen numerosas limitaciones que pueden explicar los resultados negativos previamente obtenidos, como por ejemplo la mejor definición del punto de corte o del grupo de pacientes más apropiado para realizar dichas medidas. (15) Esta última parece importante, ya que los ensayos clínicos realizados hasta ahora reclutaron casi exclusivamente pacientes de riesgo bajo, mientras que los estudios observacionales se realizaron en pacientes con espectros de riesgo más amplios. Resulta de interés mencionar que un metaanálisis recientemente publicado, que incluyó los ensayos clínicos que analizaron el impacto clínico de las terapias antiagregantes intensificadas (como dosis de carga repetidas o dosis de mantenimiento elevadas, adición de otros antiagregantes más potentes como prasugrel o inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa) basadas en las pruebas de función plaquetaria (incluyendo VerifyNow-P2Y12) en comparación con el esquema estándar con clopidogrel, sugirió que el uso de estas terapias intensificadas reducen la muerte de causa cardiovascular y la trombosis del stent con dependencia del riesgo basal presentado por los pacientes durante la terapia estándar con clopidogrel. (21) Aunque los resultados hasta el momento en lo relativo al uso de agentes antiplaquetarios más potentes de una manera personalizada son poco entusiásticos, nuevos ensayos clínicos que se encuentra en marcha podrán ayudar en la definición de mejores

puntos de corte para la identificación de los riesgos trombótico y hemorrágico, que contribuirá al mejor diseño de la posible "ventana terapéutica" de acuerdo con los riesgos y el escenario clínico presentado por los pacientes, ofreciendo así un mejor equilibrio entre eficacia y seguridad en el uso del amplio arsenal antiagregante actualmente disponible.

En conclusión, el prasugrel es una tienopiridina de tercera generación que presenta un perfil farmacodinámico más potente y predecible en comparación con el clopidogrel. Este perfil farmacodinámico mejorado viene dado por una farmacocinética más favorable, ya que este profármaco es metabolizado a su forma activa de una manera más eficaz. Todas esas propiedades se traducen en una mejor eficacia clínica, que se refleja en una recomendación del uso del prasugrel como antiagregante de primera elección en el tratamiento del SCA. Sin embargo, las terapias personalizadas con prasugrel u otro antiagregante basadas en pruebas de función plaquetaria no están recomendadas en todos los pacientes y se requieren más estudios para la mejor definición de los escenarios más idóneos en los cuales aplicar estas medidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33. <http://doi.org/cx6282>
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) - Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32. <http://doi.org/dsqz73>
3. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1505-16. <http://doi.org/djkg52>
4. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009;102:7-14.
5. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:60-76. <http://doi.org/cb2crq>
6. Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Prasugrel for the treatment of coronary thrombosis: a review of pharmacological properties, indications for use and future development. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:119-33. <http://doi.org/fvc37m>
7. Farid NA, McIntosh M, Garofolo F, Wong E, Shwajch A, Kennedy M, et al. Determination of the active and inactive metabolites of prasugrel in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:169-79. <http://doi.org/fhpc23>
8. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS 2nd, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735-41. <http://doi.org/b8xx4q>
9. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of nonresponders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73. <http://doi.org/b7j72h>
10. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators: Prasugrel compared with high loading- and maintenance dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation - Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-32. <http://doi.org/b4q7m6>
11. Candiello A, Cura F, Trivi M, Padilla LT, Albertal M, Nau G y col. Tratamiento antiagregante guiado por pruebas de función plaquetaria en pacientes sometidos a angioplastia coronaria exitosa. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:337-40. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i5.870>
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <http://doi.org/d2spwt>
13. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33. <http://doi.org/crhtms>
14. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim HS, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1945-54. <http://doi.org/fbx9xb>
15. Tello-Montoliu A, Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet drug therapy: role of pharmacodynamic and genetic testing. *Future Cardiol* 2011;7:381-402. <http://doi.org/cgprxr>
16. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M, Miccoli M, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2474-83. <http://doi.org/cmpmk8>
17. Patti G, Pasceri V, Vizzi V, Riccotti E, Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study). *Am J Cardiol* 2011;107:995-1000. <http://doi.org/dxht6s>
18. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-64. <http://doi.org/h9j>
19. Collet JP, Cayla G, Cuisset T, Elhadad S, Rangé G, Vicaut E, et al. Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study. *Am Heart J* 2011;161:5-12.e5.
20. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM,

Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: 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. *Circulation* 2011;124:2574-609. <http://doi.org/cfwpgg>

21. Aradi D, Komcsi A, Price MJ, Cuisset T, Ari H, Hazarbasanov D, Trenk D, Sibbing D, Valgimigli M, Bonello L; On behalf of the Tailored Antiplatelet Treatment Study Collaboration. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012 Jun 15. [Epub ahead of print]