

Document de Consens sobre l'ús de Prasugrel

Informe elaborat per un Comitè d'Experts a requeriment de la Societat Catalana de Cardiologia.

Comitè

Dr. Fernando Worner (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida). Ponent.
Dr. Antoni Curós (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona)
Dr. José A. Barrabes (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)
Dr. Manel Sabaté (Hospital Clínic, Barcelona)
Dr. Joan A. Gómez Hospital (Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat)
Dra. Mercè Camprubi (Hospital Joan XXIII, Tarragona)
Dr. Jaime Aboal (Hospital Josep Trueta, Girona)
Dr. Alessandro Sionis (Hospital Sant Pau, Barcelona)
Dr. Faustino Miranda (Parc de Salut Mar, IMAS-IMIM, Barcelona)

Barcelona 30 de Novembre de 2011.

El prasugrel és un fàrmac que per les seves propietats farmacològiques proporciona nivells d'antiagregació plaquetària més ràpids, més potents i, sobretot, més consistents i aliens a la variabilitat individual, que clopidogrel.

La comparació clínica dels dos fàrmacs es va dur a terme en l'estudi TRITON-TIMI 38¹ i en un bon nombre de subestudis derivats d'ell. En aquest estudi l'aleatorització es va dur a terme un cop coneguda l'anatomia coronària dels pacients afectes d'una síndrome coronària aguda (SCA) i presa la decisió de realitzar un procediment percutani de revascularització.

Els resultats principals de l'estudi són els següents:

1 .- **Objectiu primari de l'estudi:** es va observar una reducció significativa de l'objectiu primari compost (mort cardiovascular, infart agut de miocardi, accident vascular cerebral) en el grup de pacients tractats amb prasugrel (9,9 vs 12,1%, $p < 0001$; NNT = 46). Aquesta reducció, molt evident ja dins dels primers 3 dies de tractament, es va mantenir durant tot el període de seguiment de l'estudi (mitjana de 14 mesos) amb una progressiva separació de les corbes d'esdeveniments.

2 .- **Variables de l'objectiu primari i anàlisi de la mortalitat:** el màxim benefici de l'objectiu primari compost es va obtenir a costa de la reducció dels infarts i la reducció de la mortalitat amb prasugrel no va aconseguir significació estadística. Considerem que això no resta valor als resultats ja que la metodologia de l'estudi no va ser dissenyada amb aquest propòsit.

Tot i això, un subestudi del TRITON² ha demostrat que en una població seleccionada d'especial alt risc, com és la que pateix un primer esdeveniment no fatal després de la inclusió durant el seguiment, el tractament amb prasugrel redueix la mortalitat de manera significativa respecte al clopidogrel al llarg del seguiment ulterior (3,7% vs 7,1%, $p < 0.008$).

3 .- **Altres esdeveniments greus:** prasugrel va prevenir en magnituds molt significatives enfront del clopidogrel la trombosi de l'stent (1,1% vs 2,4%, $p < 0.001$), aplicada tant a stents metàl·lics com alliberadors de fàrmacs, i observable tant en els primers 30 dies com d'aquí al final de l'estudi. Cal subratllar que aquesta complicació és moltes vegades mortal i un nombre important de pacients que la pateixen no poden arribar a ser atesos a l'hospital.

Com a conseqüència de tots els efectes anteriors, es va reduir també significativament la necessitat de noves revascularitzacions durant el seguiment, amb el que això comporta d'estalvi sanitari.

4 .- **Seguretat. Risc hemorràgic:** en contraposició amb l'eficàcia descrita, els pacients tractats amb prasugrel experimentar un discret però significatiu augment del nombre d'hemorràgies majors segons criteris TIMI en pacients no sotmesos a cirurgia coronària (2,4% vs 1,8%, $p < 0,03$), i un alt increment d'hemorràgies majors TIMI en relació amb la cirurgia cardíaca (13,4% vs 3,2%; $p < 0.001$). Tot i això, el benefici clínic net va

continuar sent clarament favorable per a la seva administració (12,2% vs 13,9%, $p < 0.004$).

5 .- **Pacients diabètics:** L'eficàcia de prasugrel va ser especialment rellevant en el subgrup de pacients diabètics³, independentment de la forma clínica de presentació del SCA. En ells, es va produir una reducció absoluta de l'objectiu primari compost d'un 4,8% (12,2% vs 17%; $p < 0.001$; NNT = 21) sense observar un increment en les hemorràgies respecte a clopidogrel.

6 .- **Subanàlisi del benefici per subgrups:** un subanàlisi de subgrups predefinits, va mostrar que el benefici clínic net del prasugrel davant clopidogrel és màxim en pacients menors de 75 anys i amb un pes ≥ 60 kg, que és neutre en pacients majors de 75 anys o amb un pes < 60 Kg i és negatiu en pacients amb antecedents de qualsevol tipus d'AVC previ al tractament.

A la vista dels resultats anteriorment exposats, considerem que prasugrel aporta indubtables avantatges en determinats pacients afectats de SCA que es tractaran mitjançant revascularització percutània, com és reconegut en les guies de pràctica clínica més recents de les principals Societats Científiques (AHA STEMI, AHA NSTEMI, ESC revascularització, ESC NSTEMACS). Una selecció adequada de les indicacions pot, no només millorar la qualitat assistencial, sinó ser cost-efectiva disminuint la despesa sanitària global. Aquesta asseveració la fonamentem en la guia NICE⁴, que reconeix indicacions fins i tot més àmplies que les que nosaltres proposem a continuació (recomana l'ús de prasugrel en tots els SCA amb elevació del segment ST).

Després d'haver realitzat l'anàlisi detallada de l'estudi TRITON-TIMI 38 i els seus subestudis, i haver revisat les guies de les principals Societats Científiques, considerem imprescindibles, com a mínim, les següents indicacions de prasugrel, mantenint el tractament durant un any:

Recomanacions d'ús de prasugrel en les Síndromes Coronàries Agudes.

Pacients amb manifestació clínica de SCA, tant amb com sense elevació del segment ST, en els quals, un cop vista la coronariografia* es decideix realitzar una revascularització percutània i que presenten algun dels següents criteris:

1 .- Diabetis mellitus.

* En els pacients diabètics amb SCA amb elevació del segment ST en què s'hagi de realitzar ICP primària, no s'ha d'esperar a veure l'anatomia coronària. Al contrari, l'administració de prasugrel ha de ser al més precoç possible mentre es trasllada el pacient a un laboratori d'hemodinàmica.

2 .- Revascularització sobre anatomia coronària de molt alt risc, bé per risc augmentat de trombosi del stent (bifurcacions, stents en tàndem o més de 30 mm de longitud, flux TIMI al final del procediment ≤ 2 , imatge de trombe persistent al final del

procediment o subexpansió de l'stent) o bé pel perill vital que comportaria la seva oclusió aguda (stent en tronc comú o localització proximal amb vas contralateral oclòs).

3.- Trombosi de l'stent en pacient prèviament tractat amb clopidogrel, amb correcte compliment terapèutic.

S'aconsella una valoració estricta del balanç risc / benefici en pacients amb els criteris anteriors, però que tinguin més de 75 anys o un pes ≤ 60 Kg, amb tendència a la prescripció de clopidogrel, excepte en casos d'altíssim risc de trombosi. Es contraindica el prasugrel en pacients que hagin patit qualsevol tipus d'AVC en el passat i en què s'indiqui cirurgia després del coneixement de l'anatomia coronària.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med 2007;357:2001-2015.
- 2.- Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K et al.: Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J 2008;29:2473-2479.
- 3.- 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-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW et al. Circulation 2008;118:1626-1636.
- 4.- National Institute for Health and Clinical Excellence: Prasugrel for the treatment of Acute Coronary Syndromes with percutaneous coronary interventions. NICE technology appraisal Guidance 182. www.nice.org.uk