

TICAGRELOR

González Gero MY, Martínez García RM, Caniego Rodrigo MD.
Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.

Ticagrelor es un antiagregante plaquetario oral con un efecto más rápido y de menor duración que clopidogrel y prasugrel. Parece ser ligeramente más eficaz que clopidogrel, disminuyendo la tasa de mortalidad por cualquier causa, mortalidad vascular e infarto de miocardio; sin embargo, se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de hemorragia grave en pacientes no sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria.

INDICACIONES

Ticagrelor (TIC), administrado conjuntamente con Ácido Acetil Salicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos -SCA- (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST [IMCEST] o [IMSEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC)¹.

POSOLOGÍA

El tratamiento se inicia con una dosis de carga de 180 mg y se continúa con 90 mg dos veces al día, junto con AAS (75-150 mg/día), si no está contraindicado. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta un máximo de 12 meses, ya que la experiencia durante más tiempo es limitada¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

TIC es un antagonista selectivo del receptor P2Y₁₂ del adenosín difosfato en las plaquetas y puede prevenir su activación y agregación¹.

A diferencia de clopidogrel (CLO) y prasugrel (PRA), TIC no es un profármaco, es un fármaco activo y también su metabolito. Tiene un inicio de acción <1-2 horas y la inhibición plaquetaria producida es reversible, por lo que su efecto es más rápido y de menor duración¹.

EFICACIA CLÍNICA

El principal ensayo clínico es el estudio PLATO² en fase III, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. Compara TIC (dosis de carga 180 mg y 90 mg dos veces al día de mantenimiento) frente a CLO (dosis de carga 300-600 mg y 75 mg/día de mantenimiento), durante 12 meses, en la prevención de eventos vasculares en 18.624 pacientes hospitalizados con SCA con o sin elevación del segmento ST, y en los que estaba indicado tratamiento médico o intervencionista. Todos los pacientes recibieron AAS, 75-100 mg/día o una dosis de carga de 325 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día si previamente no habían sido tratados con AAS, a menos que estuviera contraindicado.

La variable de eficacia principal combinada (muerte cardiovascular, IM o ictus) fue significativamente menor con TIC (9,8%) vs CLO (11,7%) a los 12 meses de tratamiento. Un beneficio similar se observó para las variables secundarias: tasa de muerte por cualquier causa (4,5% vs 5,9%), muerte

vascular (4,0% vs 5,1%) e IM (5,8% vs 6,9%); sin embargo la tasa de ictus no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento (1,5% vs 1,3%).

Se han publicado una serie de análisis de subgrupos del ensayo PLATO utilizando las mismas variables de eficacia. Tanto el subgrupo de pacientes en los que se planeó una estrategia invasiva³ (angiografía, ICP o IDAC. n=13.408) como no invasiva⁴ (n=3.143) muestran una tendencia similar a los resultados globales del estudio PLATO. Sin embargo en el subgrupo de pacientes con IMCEST e indicación de ICP⁵ (n=7.544) y en los sometidos a IDAC⁶, con tratamiento al menos 7 días antes de la cirugía (n=1.261), se observó una reducción de eventos en la variable principal, favorable a TIC, pero sin alcanzar significación estadística. En diabéticos⁷ (n=4.662) no hubo diferencias significativas en la variable principal, mientras que sí en los no diabéticos. En pacientes con insuficiencia renal (IR)⁸ (n=3.237), tanto la variable principal combinada como muerte por cualquier causa son significativas para TIC, mientras que no lo son en pacientes con ClCr >60 ml/min.

SEGURIDAD

En el ensayo PLATO², TIC y CLO no mostraron diferencias en la variable de seguridad principal: hemorragia grave (11,6% y 11,2%) y sangrado mortal o potencialmente mortal (5,8% en ambos grupos); sin embargo TIC presentó más episodios de hemorragia intracraneal mortal (0,1%) vs CLO (0,01%).

TIC se asoció con un aumento significativo de la variable secundaria "riesgo de sangrado mayor" en pacientes no sometidos a IDAC (4,5% vs 3,8%) y tuvo una mayor frecuencia de disnea (3,8% vs 7,8%), niveles más altos de creatinina (10% vs 8%; p<0,001) y de ácido úrico (14% vs 7%; p<0,001) vs CLO respectivamente. También se presentó mayor frecuencia de pausas ventriculares (≥ 3 seg) en la primera semana de tratamiento (p=0,01), sin acompañarse de una tasa mayor de síncope, bradicardia o implante de marcapasos. La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue significativamente superior con TIC vs CLO (7,4% vs 6,0%)² siendo los más frecuentes ($\geq 1/100$ a 1/10): disnea, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia subcutánea y hematomas.

- Advertencias:

- Suspender tratamiento con TIC 7 días antes de la intervención quirúrgica programada.

- El uso de TIC en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe suspenderse frente a su beneficio en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos.

- Precauciones:

- Riesgo de bradicardia.
- Disnea, especialmente asma bronquial y/o EPOC.
- Hiperuricemia o artritis gotosa.

Se recomienda estrecha monitorización clínica y analítica cuando se administre con digoxina.

- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a TIC o a alguno de sus excipientes.
- Hemorragia patológica activa.
- Historial de hemorragia intracraneal.
- Insuficiencia hepática moderada-grave.
- La administración con inhibidores potentes de CYP3A4.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En pacientes con SCA, TIC en comparación con CLO disminuye la mortalidad por cualquier causa, mortalidad vascular e IM, sin tener ventajas en ictus. No aumenta la tasa de hemorragia grave respecto a CLO, pero sí el riesgo de sangrado mayor en pacientes no sometidos a IDAC².

En el subgrupo de pacientes con IR^s (ClCr <60 ml/min), con riesgo alto de eventos isquémicos y hemorragias los resultados de eficacia fueron superiores para TIC.

Al compararse de forma indirecta con PRA^{9,10}, ambos son similares en cuanto a eficacia y seguridad, aunque TIC se asocia a una menor incidencia de cualquier hemorragia grave y de sangrado grave cuando se realiza un IDAC y PRA es más efectivo en la prevención de trombosis del stent. Por tanto, TIC puede tener un papel potencial en pacientes con SCA, aunque, falta por determinar su beneficio en el grupo más numeroso en la práctica clínica, pacientes con IMSEST sometidos a ICP¹¹. Esta situación junto con la falta de seguridad a largo plazo y su alto impacto económico hace que no se recomiende actualmente como tratamiento de primera línea.

CONCLUSIONES

1. La eficacia de ticagrelor en la disminución de la mortalidad cardiovascular, IM y mortalidad global es superior a clopidogrel y similar a prasugrel.
2. Cuando se excluyen los pacientes sometidos a IDAC, ticagrelor presenta mayor riesgo de hemorragia grave que clopidogrel.
3. La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos es superior con ticagrelor vs clopidogrel, no conociéndose su seguridad a largo plazo.
4. Ticagrelor debido a su administración (dos veces al día) puede no ser adecuado en pacientes con falta de adherencia al tratamiento y es mucho más caro que clopidogrel.

Presentaciones: Brilique® 90 mg 56 comp. recubiertos (89,61 €).
Grupo terapéutico: B01AC. Antiagregantes Plaquetarios (excl. heparina).
Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Ticagrelor 90 mg/12 h.	3,20 €
Clopidogrel 75 mg/24 h.	0,75 €
Prasugrel 10 mg/24 h.	2,26 €

Fuente: Nomenclador de Facturación febrero 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHMP Ficha técnica EMA Brilique. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/anx_90969_es.pdf.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361 (11): 1045-57.
3. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010; 375: 283-93.
4. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATO trial. *BMJ.* 2011; 342: 3527.
5. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A PLATO trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010; 122 (21): 2131-41.
6. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (6): 672-84.
7. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2010; 31 (24): 3006-16.
8. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the PLATO trial. *Circulation.* 2010; 122 (11): 1056-67.
9. CADTH. Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Síndrome: A review of the clinical effectiveness. Rapid response report. Summary with critical appraisal. 15-08-2011.
10. Bionda-Zoccai G, Lotrione M, Agostoni P, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel vs ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 150: 325-31.
11. De Servi S, Navarese EP, D'Urbano M, Savonitto S. Treating acute coronary syndromes with new antiplatelet drugs: the mortality issue with prasugrel and ticagrelor. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 2117-22.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012