

Prasugrel para el SCA con ICP

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, basado en el informe del Grupo GENESIS

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Eflient®
Presentaciones: E/28 comp 10mg
Laboratorio: Lilly
Precio adquisición: PVP+IVA: 63.38 €
Grupo Terapéutico: B01AC22:Inhibidores de la agregación plaquetaria, excl. heparina

2.- Solicitud:

Dr. Manuel Pan. Jefe Sección Cardiología. Fecha solicitud: 28 junio 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

La terapia antiplaquetaria para la prevención de las complicaciones del síndrome coronario agudo (SCA) ha estado basada en la doble antiagregación de ticlopidina más aspirina, siendo ampliamente reemplazada la ticlopidina por clopidogrel. Ahora prasugrel presenta mayor eficacia y seguridad que clopidogrel.

3.2.-Resumen del informe

Criterios principales: Eficacia y seguridad:

El tratamiento con Prasugrel en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST comparado con Clopidogrel logra mejores resultado en la variable principal del estudio, que es una variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. En realidad, evaluando las variables por separado, sólo consigue diferencias en el infarto de miocardio no fatal. Otras variables no combinadas relevantes que favorecen a prasugrel son la incidencia de trombosis del stent o la revascularización urgente del vaso tratado.

Estos resultados se mantienen en diferentes subanálisis del ensayo principal, como en pacientes diabéticos, con stent metálico o liberador de fármaco, o con un evento isquémico previo.

Las hemorragias graves en general fueron superiores en el brazo de prasugrel, y también en los subgrupos de pacientes con trombosis sin injerto coronario de bypass. Sin embargo esto no sucedió en el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos ni en el de pacientes con IAM con elevación del segmento ST, donde no hubo diferencias entre prasugrel y clopidogrel. Tampoco las hubo si el paciente tenía un peso entre 60 y 75 kg.

La posología es similar a clopidogrel y el coste es superior. El impacto económico no se daría en el hospital sino en atención primaria.

El NICE recomienda su empleo en el caso de ICP urgente en pacientes con IAM con elevación ST, en el caso de trombosis del stent en tratamiento con clopidogrel y en pacientes diabéticos. La CFT acuerda su inclusión en la guía del Hospital en estas mismas situaciones.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AEMyPS y EMEA: co-administrado con ácido acetilsalicílico, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (ej: angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, o infarto de miocardio con elevación del segmento ST, sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI) primaria o aplazada.

Mecanismo de acción.

Inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y₁₂ de los receptores ADP de las plaquetas.

Posología, forma de preparación y administración.

Dosis única de carga: 60 mg y posteriormente 10 mg/día. (junto a AAS 75-325 mg/día), vía oral. Se recomienda un tratamiento de hasta 12 meses.

Pacientes ≥ 75 años. Generalmente, no se recomienda el uso de Prasugrel en pacientes con edad ≥ 75 años. Sin embargo, si tras una evaluación del beneficio/riesgo se considera necesario el tratamiento en un paciente incluido en este grupo de edad, se debe administrar una dosis de carga de 60 mg y continuar con una dosis de mantenimiento de 5 mg/día

Pacientes con peso < 60 kg. Prasugrel debe administrarse como una dosis única de carga de 60 mg y posteriormente debe continuarse con una dosis de 5 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento de 10 mg no está recomendada.

Insuficiencia hepática y renal: No requiere ajuste de dosis.

4.4 Farmacocinética.

Absorción: muy rápida, el pico de concentración plasmática (Cmax) del metabolito activo a los 30 minutos.

Distribución: Se une en un 98% a la albúmina plasmática.

Metabolismo: Profármaco que se hidroliza rápidamente en el intestino a tiolactona y ésta se convierte en metabolito activo mediante un único paso por citocromo P450, principalmente CYP3A4 y CYP2B6 y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo se metaboliza a dos componentes inactivos por S-metilación o por conjugación con cisteína.

Eliminación: 68% de las dosis de prasugrel se excreta en orina y 27% en heces, inactivos. La semivida de eliminación del metabolito activo es de 7,4 horas aproximadamente.

Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Clopidogrel	Prasugrel
Posología	Dosis de carga: 300mg Mantenimiento: 75mg/día	Dosis de carga: 60mg Mantenimiento: 10mg/día
Indicaciones	a) Reducción de eventos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA): - SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS). - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS. b) Prevención de acontecimientos isquémicos en pacientes con aterotrombosis manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida.	Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada
Farmacocinética	Es un promedicamento lo que resulta en un retraso en el inicio de acción, y una gran variabilidad individual en la respuesta plaquetaria. Presenta una inhibición plaquetaria media=50%. Metabolismo a medicamento activo es vía CYP 3A4, 2B6 y 1A2, con menor contribución del 2C9 y 2C19. La exposición al metabolito activo se ve afectada por el polimorfismo CYP 2C19 y 2C9. Variabilidad genética en el metabolismo; efecto menos predecible. Rápida conversión a metabolito activo (Tmax: 1 h). <i>En caso de cirugía requiere su discontinuación al menos 5 días antes de una cirugía.</i>	Presenta una rápido inicio de acción (Tmax: 30 min) y un efecto inhibitorio mas potente que clopidogrel (inhibición plaquetaria media≈70%). Su activación requiere hidrólisis enzimática y activación hepática del profármaco, vía CYP3A4 y CYP2B6. La exposición al metabolito activo no se ve afectada por el polimorfismo CYP 2C19 y 2C9. Metabolismo independiente de las variante genéticas del CYP. Rápida conversión a metabolito activo (Tmax: 30 min). Excreción urinaria (70%) y fecal (<30%) <i>En caso de cirugía requiere su discontinuación al menos 7 días antes de una cirugía.</i>

Interacciones con IBP/bloqueantes H2	La absorción de clopidogrel no parece afectada por los IBPs, sin embargo, su efecto antiplaquetario se ve reducido por el efecto de los IBPs sobre el metabolismo de clopidogrel. Los bloqueantes H2 no afectan la absorción de clopidogrel.	La solubilidad de prasugrel disminuye con el aumento del pH gástrico. Los IBPs aumentan el pH gástrico, disminuyendo la velocidad de disolución y absorción de una dosis de prasugrel. Por tanto, no reduce la actividad antiplaquetaria de prasugrel. Los bloqueantes H2 no afectan la absorción de prasugrel.
Eficacia	Estudio CURE: estableció la superioridad de la terapia dual con aspirina y clopidogrel vs aspirina sola: - reducción significativa en la variable compuesta (muerte CV, IM no fatal e ictus no fatal) con clopidogrel+AAS (9,3% vs 11,4%; p<0,001). La mayor parte del beneficio deriva de una reducción del IM no fatal (5,2% vs 6,7%, p<0,001). - aumento del riesgo de sangrado especialmente en pacientes que se someten a CBAC urgente en < 5 días después de suspender el tratamiento.	Estudio TRITON-38: mostró una reducción significativa en la variable primaria compuesta (muerte CV, IM no fatal e ictus no fatal) con prasugrel+AAS en comparación a clopidogrel+AAS (9,9% vs 12,1%; p<0,001). Las diferencias entre los grupos fueron debidas fundamentalmente a una baja incidencia de IM no fatal (7,3% vs 9,5%;p<0,001), la mitad de los cuales correspondían a IM no clínicos (identificables por biomarcadores cardíacos elevados). - Más eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragias mayores, hemorragias con riesgo vital y fatales y hemorragias asociadas a CBAC (aumento de 5 veces) ocurrían con prasugrel en comparación a clopidogrel.
Hemorragias	Datos del estudio Cure han mostrado que la terapia de clopidogrel+aspirina se asoció con un aumento del 38% en los odds de hemorragia mayor.	El riesgo relativo de hemorragia mayor TIMI fue aumentado un 32% con prasugrel en comparación a clopidogrel.
Neoplasias		Tres veces más pacientes desarrollan neoplasias de colon en el grupo de prasugrel que en el grupo de clopidogrel (13 vs 4)
Evidencia	Guías Americanas han respaldado la terapia dual con clopidogrel+aspirina como clase I, nivel de evidencia A en AI/IMSEST	NICE estableció recomendaciones para el uso de prasugrel en pacientes con: - IMEST que requieren ICP urgente, - pacientes con diabetes mellitus, - pacientes con riesgo elevado de trombosis del stent (con "resistencia" a clopidogrel).
En pacientes con IMEST se recomienda tanto clopidogrel como prasugrel (nivel evidencia B)		

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada:

Se exponen los resultados del ensayo TRITON-TIMI 38 aleatorizado, doble ciego frente a clopidogrel en pacientes con SCA y después se resumen los resultados de análisis de distintos subgrupos de pacientes incluidos en este estudio.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes (TRITON-TIMI 38). N Engl J Med 2007;357 (20):2001-2015.

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, de grupos paralelos, randomizado (1:1), doble ciego, doble enmascarado, controlado con 13.608 pacientes:10.074 con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y 3534 con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI).

El objetivo es comprobar la hipótesis de que prasugrel (+ aspirina) era superior a clopidogrel (+aspirina) en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) que iban a sufrir una ICP:

- **La variable principal** una combinada de muerte por causa cardiovascular + infarto de miocardio no-fatal + ictus no fatal con un tiempo de seguimiento medio de 14,5 meses :

-Tratamiento grupo activo: prasugrel dosis de carga 60 mg y seguido de 10 mg/día.

-Tratamiento grupo control: clopidogrel dosis de carga 300 mg,seguido de 75 mg /día.

Variables secundarias: **a)** variable combinada primaria a los 30 y 90 días; **b)**combinación de muerte por causas cardiovasculares , infarto de miocardio no mortal o revascularización urgente del vaso diana; **c)**Trombosis del stent durante todo el periodo de seguridad y **d)** variable combinada de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y rehospitalización debida a un evento isquémico cardíaco .

-Criterios de inclusión: sujetos > 18 años con SCA (angina inestable ,IM sin elevación de ST= NSTEMI) e IM con elevación de ST (STEMI) que van a ser sometidos a PC I(99%).

-Criterios de exclusión: pacientes con riesgo elevado de sangrado como pacientes con anemia, trombocitopenia, patología intracraneal, insuficiencia hepática severa ,anticoagulantes orales, AINE crónico, o la toma de alguna tienopiridina en los 5 días anteriores, arritmia ventricular refractaria ,insuficiencia cardíaca.

Tipo de análisis: ITT

Resultados					
	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
Todos los pacientes	N=6813	N=6795			
Variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal)	643 (9,9%)	781 (12,1%)	0,81 (0,73- 0,9)	46* (32 a 88) 49** (33 a 100)	<0,001
Muerte causa CV	133 (2,1%)	150 (2,4%)	0,89 (0,70- 1,12)	-	0,31
IM no fatal	475 (7,3%)	620 (9,5%)	0,76 (0,67- 0,85)	47 (33 a 84)	<0,001
Ictus no fatal	61(1%)	60 (1%)	1,02 (0,71-1,45)	-	0,93
Muerte por cualquier causa	188(3%)	197(3,2%)	0,95 (0,78, 1,16)	-	0,64
Pacientes con AI/IMSEST	N=5044	N=5030			
Variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal)	9,9%	12,1%	0,82 (0,72- 0,9)	49 (32 a 126)	0,002
Muerte causa CV	1,78%	1,83%	0,97 (0,7- 1,3)	-	0,885
IM no fatal	7,08%	9,22%	0,76 (0,66- 0,87)	47 (32 – 91)	<0,001
Ictus no fatal	0,79%	0,82%	0,97 (0,63- 1,51)	-	0,922
Muerte por cualquier causa	2,58%	2,41%	1,07 (0,84, 1,37)	-	0,563
Pacientes con IMEST	N=1769	N=1765			
Variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal)	174 (10%)	216 (12,4%)	0,79 (0,65- 0,97)	41(24 – 266)	0,02
Muerte causa CV	43 (2,4%)	58 (3,4%)	0,74 (0,5- 1,9)	-	0,129
IM no fatal	119 (6,8%)	157 (9%)	0,75 (0,58- 0,95)	45(28 – 226)	0,016
Ictus no fatal	1,19%	1,08%	1,09 (0,59, 2,04)	-	0,770
Muerte por cualquier causa	58 (3,3%)	76 (4,3%)	0,76 (0,54- 1,07)	-	0,113
Trombosis de stent	26 (1,6%)	45 (2,8%)	0,58 (0,36-0,93)	86* (56-517)	0,02

CV: cardiovascular; IM: Infarto de miocardio; AI/IMSEST: angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. IMEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST * Cálculado a partir del HR. **Calculado a partir de la RAR

La incidencia de la variable principal fue significativamente reducida a favor de prasugrel en pacientes con AI/IMSEST y un beneficio significativo se constató en la cohorte de pacientes con IMEST. Se evidenció una reducción significativa en la variable primaria en los 3 primeros días, indicando que el beneficio de prasugrel se presentaba de forma temprana (5,6% clopidogrel vs 4,7% prasugrel; HR 0,82; IC95%: 0,71 a 0,96;p=0,01) y estas diferencias se mantuvieron a lo largo del periodo de seguimiento (día 3-fin del estudio: 6,9% clopidogrel vs 5,6% prasugrel; HR 0,8; IC95%: 0,7 a 0,93; p=0,03).

La diferencia entre los grupos de tratamiento en relación a la variable primaria fue debida a una significativa reducción en la tasa de IM no fatal en el grupo de prasugrel (9,5% clopidogrel vs 7,3% prasugrel, HR: 0,76; IC95% 0,67 a 0,85;p<0,001). La incidencia de IM con muerte de causa CV (incluyendo arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, shock y muerte repentina) fue reducida en el grupo de prasugrel (0,7% clopidogrel vs 0,4% prasugrel; HR 0,58; IC95%, 0,36 a 0,93; p=0.02).

El beneficio de prasugrel con respecto a la variable primaria fue independiente del tipo de SCA, del tipo de stent utilizado, del uso de antagonistas del receptor de la GP IIb/IIIa y de la función renal. Un efecto significativo se encontró en pacientes sin diabetes, aunque este beneficio fue mayor en pacientes con *diabetes mellitus*, según un análisis *post hoc* preespecificado:

Análisis por subgrupos: Incidencia de la variable principal combinada en función de la presencia o no de diabetes					
Subgrupo	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	HR (IC 95%)	NNT	P
Diabéticos (n=3.146)	12,2%	17%	0,70 (0,58 – 0,86	21 (15 – 43)	<0,001
No diabéticos (n=10.462)	9,2%	10,6%	0,86 (0,76-0,98)	71 (40-333)	0,02

En relación a las variables secundarias preespecificadas, se observaron reducciones significativas similares con prasugrel:

VARIABLES SECUNDARIAS (mediana de seguimiento 14,5 meses)					
Variable secundaria	Prasugrel+ ASA (N=6.813)	Clopidogrel + ASA (N=6.795)	HR (IC95%)	NNT	p
Muerte CV, IM o ictus no mortal a los 90 días 30 días	6,8%	8,4%	0,767 (0,67- 0,87)	63 (41 - 143)	<0,001
	5,7%	7,4%	0,797 (0,7-0,9)	59 (41 - 112)	<0,001
Muerte CV, IM no fatal o RUVT a los 30 días 90 días	5,9%	7,4%	0,78 (0,69- 0,89)	67 (44 - 143)	<0,001
	6,9%	8,7%	0,79 (0,7-0,89)	56 (38 - 112)	<0,001
Muerte por todas las causas, IM no mortal o ictus no mortal al final del estudio	10,7%	12,7%	0,83 (0,75-0,92)	52 (33 - 111)	<0,001
Trombosis del stent* al final del estudio	1,1%	2,4%	0,48 (0,36-0,64)	81** (65 - 117)	<0,001
- Trombosis stent convencional	-	-	0,52 (0,35-0,77)	92*** (67-143)	<0,001
- Trombosis stent farmacoactivo	-	-	0,43 (0,28-0,66)		<0,001
Muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal, o rehospitalización por un evento cardíaco isquémico al final del estudio	12,3%	14,6%	0,84 (0,76-0,92)	46 (30 -92)	<0,001
*N=6.422 para prasugrel y clopidogrel. ** Calculado a partir del HR; *** calculado a partir de la RAR RUVT: revascularización urgente del vaso tratado					

La tasa de RUVT se redujo de forma significativa con prasugrel al final del periodo de seguimiento (*prasugrel 2,5% vs clopidogrel 3,7%: HR 0,66; IC95%: 0,54 a 0,81: p<0,001*).

La incidencia de trombosis del stent definitiva o probable/definida (según la Academic Research Consortium) fue significativamente reducida (52%) en el grupo de prasugrel en comparación al grupo de clopidogrel y esta reducción se produjo de forma independiente del tipo de stent (convencional o farmacoactivo).

La incidencia de muerte por causa CV de prasugrel en comparación con clopidogrel (2,1% vs 2,4%, p = 0,31) y la incidencia de ictus no fatal (1% vs 1%, p = 0,93) no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Además del efecto preventivo de prasugrel con respecto al primer evento cardiovascular, prasugrel también previene eventos cardiovasculares recurrentes que ocurrieron en el 15,4% de los pacientes con un primer evento asignado a clopidogrel, pero sólo en el 10,8% de los pacientes asignados a clopidogrel (*HR 0,65; IC95%: 0,46 a 0,92, p=0,016*)²¹.

Prasugrel mostró una eficacia superior comparado con clopidogrel en la reducción de eventos aterotrombóticos incluidos en la variable combinada primaria así como en los eventos secundarios preespecificados, incluyendo trombosis del stent, con independencia del uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa y del tipo de stent. El beneficio de prasugrel fue evidente en los 3 primeros días y persistió hasta el final del estudio.

En toda la población de pacientes con SCA, el beneficio de prasugrel fue debido principalmente a una reducción significativa del IM no mortal. Los pacientes con diabetes y los pacientes con IM con elevación del segmento ST fueron los más beneficiados del tratamiento con prasugrel.

Otro resultado relevante de este estudio fue la reducción en aproximadamente un 50% del riesgo de trombosis del stent en el grupo de pacientes tratados con prasugrel, así como también una reducción superior al 30% de los casos de revascularización urgente.

-Validez interna del estudio TRITON. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

En comparación a estudios previos de terapia antiplaquetaria, los criterios de inclusión del estudio TRITON-TIMI 38 fueron más permisivos con respecto a la inclusión de pacientes ancianos (13% con edad > 75 años) y aquellos con disfunción renal moderada, y esto puede explicar la mayor propensión a hemorragias severas. Sin embargo, en el TRITON, como ocurre con otros estudios de terapia antitrombótica, se han excluido pacientes con alto riesgo de sangrado. Por tanto, en un entorno real, como el caso de pacientes ancianos con múltiples comorbilidades, el riesgo de hemorragia mayor e incluso de hemorragia que compromete la vida pueden incrementarse en un grado incluso mayor que el visto en el TRITON-TIMI 38.

En el estudio TRITON-TIMI 38 la dosis de clopidogrel utilizada fue una dosis de carga de 300 mg, continuando con el mantenimiento de 75 mg/día. Las Guías para tratamiento de SCA recomiendan dosis de carga de Clopidogrel de 300 ó de 600 mg. Algunos autores han señalado, comentando los resultados del TRITON-TIMI y las guías clínicas recogen, que una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel ha mostrado reducir significativamente el riesgo de IM durante la ICP sin riesgo adicional de sangrado cuando se ha comparado con la dosis de carga de 300 mg. La utilización de esta última en el ensayo podría haber disminuido la eficacia de clopidogrel y aumentado la diferencia con prasugrel.

Todo el resto de aspectos (aleatorización, seguimiento, pérdidas, etc) es correcto.

5.2.-Revisiones sistemáticas y sus conclusiones

Prescrire International: Considera que en pacientes con SCA con angioplastia y Stent es mejor seguir utilizando ácido acetilsalicílico más clopidogrel, ya que en el ensayo descrito anteriormente el prasugrel no fue mucho más beneficioso que clopidogrel y que aunque reduce el riesgo de IM no fatal, también incrementa el riesgo de sangrado. Además la posibilidad de que prasugrel aumente el riesgo de cáncer no está actualmente descartada.

NICE. (Octubre 2009). Recomienda utilizar Prasugrel en combinación con ácidoacetilsalicílico en pacientes con SCA que van a sufrir una PCI cuando:

- ≥ 60 kg y/o < 75 años
- es necesaria una intervención coronaria percutánea primaria inmediata para pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), (en estos pacientes hay poco tiempo entre el diagnóstico y la PCI primaria, y el inicio de acción y la potencia antiagregante conseguida con prasugrel es mayor que con clopidogrel).
- Ha ocurrido una trombosis del stent en pacientes tratados con clopidogrel (pacientes con "resistencia" al clopidogrel que inhiben en menor grado la función plaquetaria)
- Pacientes con diabetes.

5.3-. Fuentes secundarias

Informe Servicio Farmacia Hospital Galdakao.

Los subgrupos de pacientes donde se demuestra especialmente superioridad de prasugrel sobre clopidogrel son:

- los pacientes con infarto de miocardio no fatal (principalmente los IM con elevación ST= NNT= 42; en estos pacientes hay poco tiempo entre el diagnóstico y la PCI primaria, y el inicio de acción y la potencia antiagregante conseguida con prasugrel es mayor que con clopidogrel).
- los pacientes con diabetes (NNT=21).
- Los pacientes con alto riesgo de trombosis por stent, incluyendo aquellos pacientes con resistencia a clopidogrel.

El 2,2 % de los pacientes tratados con prasugrel tuvieron por lo menos una hemorragia grave no relacionada con la intervención de derivación coronaria, en comparación con el 1,7% de los tratados con clopidogrel ($p=0,03$). La tasa de hemorragias mortales fue también significativamente mayor con prasugrel (0,3%) que con clopidogrel (0,1%). ($p=0,002$) .

La mayor incidencia de eventos adversos hemorrágicos serios con prasugrel fue estadísticamente significativa en los pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin

elevación del segmento ST. En los pacientes con IM con elevación ST la incidencia de eventos adversos serios hemorrágicos también fue mayor numéricamente, pero no llega a ser significativa. Los pacientes <60 kg y ≥ 75 años presentaron tasas más altas de hemorragia que los que no los tenían. Excluyendo estos factores de riesgo, no hubo diferencia significativa en la tasa de hemorragia **mayor** entre prasugrel y clopidogrel.

Haciendo un análisis del beneficio clínico neto (definido como una variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y sangrado mayor ó sangrados fatales) favoreció a prasugrel, ya que la diferencia de efectividad seguía siendo mejor para prasugrel de forma significativa.

6.- Evaluación de la seguridad

Para la revisión de los efectos adversos, se han tenido en cuenta tanto los descritos en el ensayo *pivotal* como los recogidos en la información de registro de las principales agencias.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes asociados a prasugrel (incidencia ≥ 5%) fueron hipertensión (7,5%), trastornos del metabolismo de los lípidos (7,0%), cefaleas (5,5%) y dolor de espalda (5,0%); ninguno de ellos mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al fármaco de comparación (clopidogrel).

En el estudio principal, la tasa de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos fue superior con prasugrel con divergencias a partir de los 90 días de tratamiento a favor de clopidogrel. La alta incidencia de abandonos con prasugrel fue debida a una alta incidencia de sangrados (2,5% prasugrel y 1,4% clopidogrel, $p<0,001$). La fibrilación auricular y el rash fueron los eventos no hemorrágicos más frecuentes que causaron abandono del estudio, pero la incidencia entre ambos grupos fue similar.

El 80,34% de los pacientes con prasugrel y el 80,02% de los pacientes del grupo clopidogrel sufrieron algún efecto adverso relacionado con el tratamiento. El porcentaje de eventos adversos graves no hemorrágicos no difirió entre ambos grupos (22,48% para prasugrel y 22,80% para clopidogrel, siendo los más frecuentes el dolor torácico no cardiaco, la reestenosis coronaria y el angor.

Resultados de seguridad.					
Referencia: Informe EPAR EMEA y estudio TRITON-TIMI 38, Wiviott et al					
Reacciones adversas y muertes					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Prasugrel N=6813	Clopidogrel N=6795	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)*
EA	80,34%	80,02%	0,3% (-1,7 a 1,0)	Ns	-
EA hemorrágicos	29,7%	22,04%	7,66%	<0,001	13
EA no hemorrágicos	77,33%	77,86%	-	Ns	-
Abandonos por EA	7,15%	6,02%			
EACS*	5,34%	5,0%	0,4% (-0,4 a 1,1)	Ns	-
Muertes globales	2,76%	2,90%	-0,1%(-0,7 a 0,4)	Ns	-
Muerte cardiovascular	1,95%	2,21%	-0,3%(-0,7 a 0,2)	Ns	-
Muerte no cardiovascular	0,81%	0,69%	0,1%(-0,2 a 0,4)	Ns	-
EA: Efecto adverso EACS: Efecto adverso clínicamente significativo (excluyendo las hemorragias) entre los que se incluyeron trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, torsade de pointe/prolongación del segmento ST, reacciones alérgicas o alteraciones de la función hepática. Ns: no significativo					

Resultados del ensayo TRITON-TIMI 38

Referencia: Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15; Wiviott SD et al. *Am Heart J* 2006; 152:627-35

Resultados de seguridad

Variable evaluada en el estudio	Prasugrel N = 6.741	Clopidogrel N = 6.716	HR (IC 95%)	p	NNH (IC 95%)
Sangrado mayor no relacionado con CBAC	146 (2,4%)	111 (1,8%)	1,32 (1,03-1,68)	0,03	176* (83-1869) 197** (101-1001)
Sangrado que compromete la vida no relacionado con CBAC	85 (1,4%)	56 (0,9%)	1,52 (1,08-2,13)	0,01	215* (99-1396) 236** (126-1001)
Hemorragias fatales	21 (0,4%)	5 (0,1%)	4,19 (1,58-11,11)	0,002	314* (99-1726) 426** (251-1001)
Sangrado mayor o menor	303 (5%)	231 (3,8%)	1,31 (1,11-1,56)	0,002	87 (48-244) 96** (59-251)
Sangrado que requiere transfusión	244 (4%)	182 (3,8%)	1,34 (1,11-1,63)	<0,001	110 (67-333)
Neoplasia de colon	13 (0,2%)	4 (0,1%)	RR 3,24 (1,06-9,94)	0,03	758**
Pacientes con IMEST					
Sangrado mayor no relacionado con CBAC.	38 de 1769 (2,4%)	34 de 1765 (2,1%)	1,11 (0,70-1,77)	0,65	-
Sangrado que compromete la vida no relacionado con CBAC	20 de 1769 (1,3%)	18 de 1765 (1,1%)	1,11 (0,59-2,10)	0,75	-
Sangrado mayor o menor.	83 de 1769 (5,1%)	77 de 1765 (4,7%)	1,07 (0,79-1,47)	0,65	-
Hemorragias fatales	7 de 1769 (0,45%)	2 de 1765 (0,13%)	3,48 (0,72-16,75)	0,09	49* (32-126)

*Calculado a partir de HR

**Calculado a partir de RAR

Las reacciones adversas hemorrágicas ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de prasugrel en comparación con el grupo de clopidogrel (29,7% vs 22,04% respectivamente). La distribución global de eventos hemorrágicos fue comparable tanto en el grupo de AI/IMSET (29,95% prasugrel vs 22,21% clopidogrel), como en el grupo de pacientes con IMEST (28,97% prasugrel vs 21,45% clopidogrel).

En los pacientes no sometidos a CBAC, de manera global en todos los pacientes con SCA, las hemorragias mayores fatales ocurrieron en 21 sujetos en el grupo de prasugrel (0,4%) en comparación con 5 sujetos (0,1%) en el grupo de clopidogrel (HR: 4.19, IC95%: 1,58 a 11,11; p=0.002). Estas 5 hemorragias fatales registradas en el grupo de clopidogrel fueron hemorragias intracraneales, mientras que en el grupo de prasugrel se produjeron hemorragias intracraneales (9), gastrointestinales (5), zona de punción y quirúrgica (4), retroperitoneal (2) e intra-abdominal (1).

En el grupo de pacientes con CBAC, la incidencia de sangrado menor o mayor fue aproximadamente 3 veces superior en el grupo de prasugrel en comparación con clopidogrel (14,08% vs 4,46% respectivamente). El mayor riesgo de eventos hemorrágicos en sujetos tratados con prasugrel persistió hasta un máximo de 7 días a partir de la administración de la dosis más reciente del medicamento en estudio. Pasados 7 días después de interrumpir el tratamiento, se observaron tasas de hemorragia relacionado con CBAC similares entre los grupos de tratamiento.

Como resultado de la discordancia entre los datos de eficacia que favorecen a prasugrel y los datos de seguridad (hemorragias) que benefician a clopidogrel, los autores realizaron un análisis *post-hoc* exploratorio para identificar subgrupos de pacientes que no presentaban un **beneficio neto***, definido por la incidencia de muerte, IM no fatal, ictus no fatal o hemorragia mayor no fatal no relacionada con CBAC, favorable con la utilización de prasugrel o que

presentasen un daño. Este análisis mostró 3 grupos específicos de interés constituido por pacientes con historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), pacientes con peso < 60 kg y pacientes de edad ≥ 75 años:

Beneficio Neto*	HR (IC95%)	P
Historia de AIT/ Ictus	1,54 (1,02 a 2.32)	0.04
Pacientes ≥ 75 años	0.99 (0.81 a 1.21)	0.92
Pacientes < 60 kg	1.03 (0.69 a 1.53)	0.89

El prasugrel no mostró beneficio en pacientes con edad superior a 75 años y en pacientes con peso < 60 Kg y se asoció con daño en pacientes con historia de AIT/ictus. Los pacientes con alguno de estos factores de riesgo presentaban tasas de hemorragias superiores en ambos grupos de tratamiento:

Tasas de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con CBAC		
	Prasugrel	Clopidogrel
Edad		
≥ 75 años (N=1.785)	9,0% (1,0% mortal)	6,9% (0,1% mortal)
< 75 años (N=11.672)	3,8% (0,2% mortal)	2,9% (0,1% mortal)
Peso		
< 60 kg (N=664)	10,1% (0% mortal)	6,5% (0,3% mortal)
≥ 60 kg (N=12.672)	4,2% (0,3% mortal)	3,3% (0,1% mortal)
Peso y edad		
≥ 60 kg y < 75 años	3.6% (0,2% mortal)	2,8 % (0,1% mortal)

Los pacientes con historia de AIT/Ictus presentaron una tendencia a una mayor tasa de hemorragias mayores (p=0.006), incluyendo 6 pacientes con hemorragias intracraneales en el grupo tratado con prasugrel en comparación a ninguno con clopidogrel (p=0,02). Además, los pacientes con historia previa de AIT o ictus tratados con prasugrel tuvieron una incidencia más elevada de ictus no mortal (5,73% frente a 0,78%, p<0,001) y de ictus mortal y no mortal (6,49% vs. 1,17%, p<0,001), en comparación con los pacientes tratados con clopidogrel.

Incidencia de la variable principal combinada en función de historia de ictus/TIA					
Subgrupo Ictus/AIT previo (n=518)	Prasugrel + ASA	Clopid + ASA	AAR (IC 95%)	NNH	P
Ictus no mortal	5,73%	0,78%	-4,9% (-8,0 a -1,9)	21(53 - 13)	0,002
Ictus en general	6,49%	1,17%	-5,3% (-8,6 a -2,1)	19 (48 -12)	0,002

Si se considera únicamente la población ideal (excluyendo pacientes con historia previa de ictus o AIT, o pacientes con edad ≥ 75 años o peso inferior a 60 kg con una dosis de mantenimiento de prasugrel de 10 mg) se obtiene una mayor eficacia con prasugrel, diferencias no significativas en la tasa de hemorragias mayores entre prasugrel y clopidogrel y un beneficio clínico favorable para prasugrel.

Edad < 75 años, peso ≥60 Kg, sin historia de AIT/Ictus	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	HR (IC95%)	p
Variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal)	8,3%	11%	0,74 (0.66, 0.84)	<0,001
Hemorragia mayor no-CBAC	2%	1.5%	1.24 (0.91, 1.69)	0,17
Beneficio neto (muerte, IM no fatal, Ictus no fatal, hemorragia mayor no-CBAC)	10,2%	12,5%	0.80 (0.71, 0.89)	<0,001

Un comentario adicional merece la incidencia de neoplasias. La frecuencia de eventos adversos clasificados como “Neoplasias benignas, malignas o inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)” fue mayor en el grupo prasugrel que en el grupo clopidogrel: 173 de 6741 (2,6%) frente a 138 de 6.716 (2,05%), HR 1,26, p= 0,043. Las neoplasias colorrectales representaron la mayor parte de la diferencia entre grupos; el sangrado gastrointestinal o la anemia, que fueron más altas en el grupo prasugrel, condujeron al diagnóstico de los procesos neoplásicos en un alto porcentaje de casos (16 de 19 en el grupo prasugrel, 8 de 10 en el grupo clopidogrel). En este contexto, un análisis de los datos no publicados hasta la fecha sobre la seguridad de prasugrel, para aclarar los resultados del TRITON-TIMI 38, indica según los autores, que excluyendo cánceres de piel no melanomas y tumores cerebrales, se encontraron 92 nuevos tumores sólidos (1,4%) en el grupo de prasugrel en comparación con 64 (0,9%) en el grupo de clopidogrel (RR:1,44; p=0,02). Además se obtuvo un evento estimado mayor para muertes en pacientes con nuevos tumores (22 para prasugrel vs 14 para clopidogrel; RR:1,6). Este análisis ha hecho que la FDA haya ordenado modificaciones en el desarrollo del TRILOGY-ACS, estudio que actualmente se está realizando con este fármaco.

Precauciones:

Riesgo de hemorragia

Los pacientes en tratamiento con prasugrel tuvieron en general un riesgo de hemorragia mayor que los pacientes en tratamiento con clopidogrel en el ensayo clínico pivotal H7T-MCTAAL (TRITON-TIMI 38). En este estudio entre los criterios de exclusión destacan los pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia, anemia, trombocitopenia, o patología intracraneal. Se encuentran dentro de los grupos con un riesgo de hemorragia incrementado:

- Pacientes ≥ 75 años.
- Pacientes con trauma o cirugía reciente hemorragias gastrointestinales recientes o recurrentes, o úlcera péptica activa. Pacientes con un peso corporal < 60 kg. En estos pacientes, no se recomienda la dosis de mantenimiento de 10 mg. Se debe emplear una dosis de mantenimiento de 5 mg. La recomendación de la administración de una dosis reducida de 5mg se basa únicamente en análisis PK/PD y actualmente no se dispone de información clínica suficiente acerca de la seguridad de esta dosis en pacientes de edad igual o superior a 75 años.
- Pacientes a los que se administra concomitantemente medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, incluyendo anticoagulantes orales, clopidogrel, medicamentos anti inflamatorios no esteroideos (AINES) y fibrinolíticos.

Interacciones:

Por su relevancia y actualidad, la interacción de tienopiridinas con IBP debe ser abordada de manera independiente. Tras los estudios iniciales que relacionaron a todos los IBP con una pérdida de efectividad de clopidogrel, y sobre la que parecían existir testimonios contrapuestos, las últimas alertas hacen referencia únicamente a la interacción entre clopidogrel y omeprazol y esomeprazol. El volumen de información al respecto sobre prasugrel es, desde luego, muy inferior y acorde con su nivel de uso actual. La mayor cohorte publicada corresponde al ensayo TRITON-TIMI 38 de la que se hizo un análisis *post hoc* que no pudo poner de manifiesto la asociación entre el uso conjunto de IBP y prasugrel con la pérdida de efecto terapéutico. Como los propios autores hacen notar en el artículo, el diseño del ensayo no estaba pensado para medir tal resultado y es posible que la muestra fuera pequeña para detectar diferencias, por lo que hay que ser cautos cuando se asocien IBP y prasugrel y esperar a la realización de nuevos trabajos.

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Prasugrel Efient 10 mg comp Efient 5 mg comp	Clopidogrel Plavix® / Iscover®	Clopidogrel EFG Clopidogrel
Precio unitario (PVL+IVA) Hospitalario	Comp 10 mg: 1,5 € Comp 5 mg: 1,37 €	Comp 300 mg: 5.49 € Comp 75 mg: 1,20 €	Comp 75 mg : 0,65 €
Precio unitario (PVP+IVA) Atención Primaria	Comp 10 mg: 2,26 € Comp 5 mg: 2,06 €	Comp 75 mg: 2,06 €	Comp 75 mg (c/28): 0,98 €
Posología	Carga 60 mg + 10 mg/día	Carga 300 mg + 75 mg/día	Carga 300 mg + 75 mg/día
Coste a nivel hospitalario (estancia 7 días)	18 €	12,39 €	6,5 €
Coste día a nivel ambulatorio (51 semanas)	806,82 €	735,42 €	350 €
Coste tratamiento completo (12 meses)	824,82 € (considerando la dosis de 10 mg/día	749,13 €	356,5 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 75,69 €		- 392,63 €
PVL+IVA - Plavix® / Iscover® Comp 300 mg(c/30): 164.64 € PVL+IVA - Plavix® / Iscover® Comp 75 mg(c/50): 68,5 € PVP+IVA - Plavix® / Iscover® Comp 75 mg(c/28): 57.68 € PVP+IVA Clopidogrel 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG (c/28): 27.3 €			

* Se han considerado precios del mercado sin tener en cuenta ofertas.

7.2.- Coste eficacia incremental

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental a los 15 meses (A-B)	CEI (IC95%)
TRITON-TIMI 38	Principal	Muerte CV, IM no fatal e ictus no fatal	Clopidogrel (Plavix®/Iscover®) EFG	46 (32 – 88)	94,61 € 468,32€	4.352 (3.027-8.326) 21.543 (14.986-41.212)
	IM no fatal		Clopidogrel (Plavix®/Iscover®) EFG	47 (33-84)	94,61 € 468,32€	4.447 (3.122-7.947) 22.011 (15.455-39.339)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo TRITON-TIMI38 y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional en el que se evite un IM no fatal el coste adicional estimado a los 15 meses es de 4.447 €, aunque también es compatible con un CEI de 3.122 € y 7.947 €. Si consideramos la EFG de clopidogrel por cada paciente adicional en el que se evite un IM no fatal el coste adicional estimado a los 15 meses es de 22.011€, aunque también es compatible con un CEI de 15.455€ y 39.339€.

7.3. Impacto económico

El solicitante estima una incidencia de unos 200 pacientes al año. La diferencia de coste real entre clopidogrel y prasugrel para el centro sería de 0.30 € al día, por lo 200 pacientes al año no tendría impacto económico en el hospital.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

Eficacia

- Prasugrel es un nuevo fármaco del grupo de las tienopiridinas con un inicio de acción algo más rápido que clopidogrel y, a diferencia de éste, con un metabolismo independiente de variantes genotípicas. Prasugrel ha demostrado, en un ensayo clínico, ser más eficaz que clopidogrel en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA sometidos a ICP a lo largo de un seguimiento de 15 meses. Aunque la variable de resultado principal (muerte de origen CV + IM no fatal + ACV) se benefició significativamente más de prasugrel que de clopidogrel (NNT = 46), lo fue únicamente a expensas del IM no fatal.
- El beneficio clínico en términos CV parece ser mucho mayor en pacientes con diabetes (NNT = 21). De manera contraria, los pacientes con AIT o ACV previos no presentan diferencias en los resultados principales en la comparación de ambos fármacos.
- Prasugrel protegió más que clopidogrel de manera significativa frente a la trombosis del stent, con NNT de 81.

Seguridad

- La elevada potencia antiagregante de prasugrel se traduce en una mayor incidencia de eventos hemorrágicos que con clopidogrel. El riesgo de sangrado es mayor en pacientes de menos de 60 kg o de más de 75 años y es necesario reducir la dosis a la mitad en estos casos, aunque no se conoce la eficacia del fármaco a estas dosis.
- El 2,4% de los pacientes tratados con prasugrel tuvieron una hemorragia grave no relacionada con la CBAC frente al 1,8% de los tratados con clopidogrel ($p=0,03$).
- La tasa de eventos adversos graves no relacionados con hemorragia fue similar entre los grupos de prasugrel y clopidogrel. Únicamente las neutropenias fueron significativamente mayores en este último grupo.
- La frecuencia de neoplasias fue mayor en el grupo prasugrel que en el grupo clopidogrel, siendo las colorrectales las que constituyeron la mayor parte de la diferencia entre grupos. Queda pendiente de dilucidar si se trata de un artefacto o si existe relación de causalidad con prasugrel.

Coste

- El mayor impacto económico está en atención primaria

La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital en la categoría D-1, con recomendaciones específicas, siguiendo las mismas propuestas por el NICE: en el caso de ICP urgente en pacientes con IAM con elevación ST, en el caso de trombosis del stent en tratamiento con clopidogrel y en pacientes diabéticos

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica prasugrel, EFIENT®. Disponible en www.agemed.es. [acceso: 10/07/2010].
2. Label for EFFIENT® NDA no 022307. Disponible en: www.fda.gov [acceso: 10/07/2010].
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
5. Informe EPAR, European Medicines Agency. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf [acceso 20/07/2010].
6. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:723-31.
7. Webster MW, Gladding P. Prasugrel STEMI subgroup analysis. Lancet 2009; 373: 1846-48.
8. Pasceri V, Patti G, Di SG. Prasugrel versus clopidogrel. N Engl J Med 2008; 358: 1298-9.
9. King SB III, Morrison DA, Smith SC, Williams DO, Hirshfeld JW, Jacobs AK, 2005 Writing Committee Members. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA/SCAI 2005

- guideline update for percutaneous coronary intervention, writing on behalf of the 2005 writing committee. *Circulation* 2008; 117: 261-95.
10. Unger EF. Weighing benefits and risks--the FDA's review of prasugrel. *N Engl J Med* 2009; 361: 942-5.
 11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-04_clopidogrel.pdf. [Acceso 27-4-2010].
 12. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
 13. Iglesias A, Prasugrel. Informe par la CFT del Hospital Galdakao-Usansolo. 24/02/2010. Disponible en http://www.informesgenesis.net/informes/Prasugel_HGU_1209.pdf [Acceso: 20/07/2010]
 14. PRASUGREL (Efient®). Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. BORRADOR. 27/07/2010
 15. European Medicines Agency. Efient. Ficha técnica o resumen de las características del producto. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/emea-combined-h984es.pdf> . [Acceso 1-5-2010].
 16. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Briefing Document. Efient (Prasugrel). Acute Coronary Syndromes Managed by Percutaneous Coronary Intervention. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-03-Lilly.pdf> . [Acceso 2-6-2010].
 17. Floyd JS, Serebruany VL. Prasugrel as a potential cancer promoter: review of the unpublished data. *Arch Intern Med* 2010;170:1078-1080.
 18. Last EJ, Sheehan AH. Review of recent evidence: potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 2117-22.
 19. Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet* 2009; 374: 952-4.