

Sobre el metabolismo de prasugrel

On the Metabolism of Prasugrel

Sra. Editora:

Hemos leído con interés el editorial de los Dres. Freedman e Iafrazi¹ recientemente publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. En dicho editorial, se menciona que el prasugrel es un inhibidor del receptor P2Y₁₂ que no se metaboliza en el hígado y no parece verse afectado por la variabilidad de la isoenzima P450. Creemos que vale la pena precisar las características farmacocinéticas del prasugrel.

El prasugrel (CS-747, LY-640315) es una tienopiridina oral de tercera generación que antagoniza específica e irreversiblemente el receptor 5'-difosfato (ADP) P2Y₁₂ y requiere que se metabolice para realizar su efecto²⁻⁴. La molécula inicial, prasugrel, es rápidamente hidrolizada por esterasas intestinales y sanguíneas (fig. 1) al metabolito tiolactona (R-95913), de manera que prasugrel no es detectable en plasma. Este metabolito

intermediario, por acción del citocromo P450 (CYP) pasa al que es el metabolito activo, R-138727, que se une de manera covalente e irreversible al receptor P2Y₁₂^{2,3}.

El metabolito activo de prasugrel alcanza el pico plasmático en unos 30 min, en concentración que es proporcional a la dosis, entre 5 y 60 mg. Cuando no se une a las plaquetas, su vida media es de unas 7 h. Vale la pena recalcar que las enzimas CYP involucradas en el metabolismo del clopidogrel y el prasugrel son polimórficas, difieren entre las personas y originan parte de la gran variabilidad interindividual en la respuesta al clopidogrel^{3,4}.

El metabolismo de prasugrel difiere del de clopidogrel en que el metabolismo del segundo inactiva cerca del 85% del fármaco absorbido y que además precisa dos pasos en el hígado (CYP), lo que influye en su variabilidad interindividual²; en cambio, el prasugrel se convierte en su metabolito activo de una manera más efectiva a través de un proceso de hidrólisis producido por carboxiesterasas, principalmente intestinales, seguida de un único paso dependiente de la CYP hepática (3A4, 2B6, 2C9, 2C19), lo que en parte explica la mayor biodisponibilidad y el efecto antiagregante más eficiente del prasugrel al compararlo con el clopidogrel⁵.

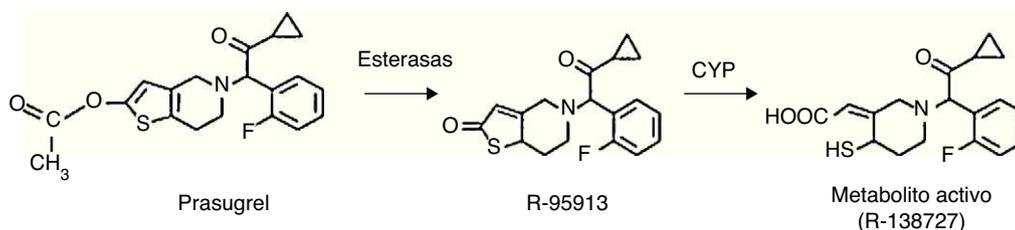


Figura 1. Cambios estructurales requeridos para la activación del prasugrel.

Carlos Felipe Barrera-Ramírez, Luis Ramón Pineda-Pompa y Carlos E. Guzmán-Rodríguez

División de Cardiología Intervencionista y Hemodinamia, Centro Hospitalario La Concepción, Saltillo, Coahuila, México

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: carlosfbarrera@yahoo.com

(C.F. Barrera-Ramírez).

On-line el 16 de abril de 2011

BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman JE, Iafrazi HF. Uso de la genética y la transcriptómica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2010;63:1123-6.

2. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. Circulation. 2010;122:394-403.
3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation. 2009;119:2553-60.
4. Mega JL, Wiviott SD, Sabatine MS. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel: reply. N Engl J Med. 2009;360:2251.
5. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. Rev Esp Cardiol. 2010; 63:60-76.

doi:10.1016/j.recesp.2010.11.020

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
DOI: 10.1016/S0300-8932(10)70243-8

Regurgitaciones paravalvulares y prótesis aórticas percutáneas

Paravalvular Regurgitations and Percutaneous Prosthetic Aortic Valves

Sra. Editora:

Hemos leído con gran interés el trabajo publicado por León et al¹, donde se describe la disminución de regurgitaciones paravalvulares y de la hipertrofia ventricular izquierda valoradas con ecocardiografía al mes del implante percutáneo de la prótesis

CoreValve en un grupo de 22 pacientes. Se atribuye lo primero a la autoexpansibilidad de la prótesis y lo segundo, a su excelente perfil hemodinámico.

Deseñaríamos aportar algunos matices derivados de nuestra experiencia. En nuestro centro se han implantado, entre abril de 2008 y diciembre de 2010, 144 prótesis en pacientes con valvulopatía aórtica severa —media de edad, 79,6 ± 6 años; EuroSCORE logístico, 20 ± 14%— a los que realizamos ecocardiograma Doppler antes del implante, al tercer día y 6 y 12 meses tras el implante. Tras un seguimiento medio de 11,6 ± 8 meses, hemos podido objetivar un excelente perfil hemodinámico de la prótesis, con gradientes máximo de 15,9 ± 6 y medio de 8,8 ± 4 mmHg, así como

mejora de la fracción de eyección (62 ± 14 a $67 \pm 10\%$; $p = 0,01$), que se manifiesta en la mayoría de los casos con disfunción previa al implante. Asimismo hubo mejora del grado funcional y de los tests de calidad de vida.

Sin embargo, en el seguimiento no hemos apreciado reducción significativa en las regurgitaciones paravalvulares (el 23,4 moderada, el 39,7 leve o trivial y el 36,9 ausente en el tercer día postimplante frente al 18,9 moderada, el 46,8 leve o trivial y el 34,2% ausente en el sexto mes) con buena concordancia ($\kappa = 0,724$).

Estos datos son similares a lo publicado en otras series^{2,3}, y cabe destacar que ninguna de estas regurgitaciones condicionó hemólisis y que, en nuestra serie, la regurgitación no se relacionó con el grado funcional ni con la mortalidad a medio plazo. Podría considerarse que su presencia en los casos triviales o leves no tiene más trascendencia clínica que las regurgitaciones llamadas «fisiológicas» en las prótesis mecánicas. Por el contrario, en un estudio multicéntrico de reciente publicación⁴, los casos moderados o mayores se han mostrado predictores de mortalidad entre 30 días y 1 año tras el procedimiento.

La causa de estas regurgitaciones paravalvulares podría derivar de una inadecuada selección del tamaño protésico, una insuficiente expansión protésica, una colocación excesivamente baja o quizá una distribución no homogénea del calcio valvular cuando al expandirse la prótesis queda aplastado entre esta y la pared aórtica. Si la adaptabilidad y la autoexpansibilidad de la prótesis justifican la reducción tardía de regurgitación aórtica encontrada en la serie de León et al, debería apreciarse también en las demás series. Estas divergencias podrían obedecer al sesgo en la selección de una cohorte pequeña o también a otros mecanismos relacionados con las características del paciente o con el tratamiento tras el implante. Quizá la formación de trombo periprotésico o la proliferación intimal podrían sellar pequeñas fugas periprotésicas en la serie de León et al, y la diferencia con otras series podría estar en el tratamiento tras el implante. Será interesante conocer la evolución de esos pacientes por si una hipotética proliferación intimal selladora de fugas derivara en aparición de *pannus* y aumento del gradiente transprotésico.

Por otro lado, la evolución del ventrículo izquierdo tras el implante en nuestros pacientes mostró mejoría de la fracción de eyección, especialmente en los casos con disfunción ventricular no isquémica, pero no se objetivó disminución significativa de la hipertrofia en el seguimiento (el septo interventricular pasó de

$13,2 \pm 2$ a $12,4 \pm 2$ mm; $p = 0,3$; la pared posterior, de $12,5 \pm 2$ a $12,2 \pm 2$ mm; $p = 0,78$). Esto coincide con lo publicado por De Jaegere et al³, quienes no detectan diferencias en la masa ventricular izquierda ni en la función diastólica a los 30 días del implante y es acorde con el hecho de que se trata de hipertrofia no fisiológica (a diferencia de la del deportista), secundaria a una sobrecarga de presión crónica (estenosis aórtica acompañada a veces de hipertensión arterial) con variables grados de fibrosis y, por lo tanto, con una reversibilidad lenta y limitada. Esto, sin embargo, no parece impedir la mejora del grado funcional en estos pacientes a corto y medio plazo.

Isabel Rodríguez-Bailón*, Antonio Muñoz-García,
Juan Alonso-Briaies y Jose María Hernández-García

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: irodriguezbaillon@gmail.com
(I. Rodríguez-Bailón).

On-line el 25 de mayo de 2011

BIBLIOGRAFÍA

1. León C, Suárez de Lezo J, Mesa D, Pan M, Ruiz M, Delgado M, et al. Evolución precoz de fugas en prótesis aórtica percutánea CoreValve: valoración ecocardiográfica. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:67-70.
2. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding Core-Valve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:69-76.
3. De Jaegere PP, Piazza N, Galema TW, Otten A, Soliman OI, Van Dalen BM, et al. Early echocardiographic evaluation following percutaneous implantation with the self-expanding CoreValve Revalving System aortic valve bioprosthesis. *Eurointervention.* 2008;4:351-7.
4. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettore F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011;123:299-308.

doi:10.1016/j.recesp.2011.03.006

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
DOI: 10.1016/j.recesp.2010.10.001

Regurgitaciones paravalvulares y prótesis aórticas percutáneas. Respuesta

Paravalvular Regurgitations and Percutaneous Prosthetic Aortic Valve. Response

Sra. Editora:

Agradecemos a Rodríguez-Bailón et al el interés mostrado por nuestro trabajo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA¹ y quisiéramos hacer algunas puntualizaciones a sus comentarios. Dos revisiones de varias series^{2,3} del tratamiento con válvula aórtica percutánea CoreValve y un estudio⁴ con numerosos pacientes, publicados recientemente, muestran una clara tendencia a la reducción en el número y/o el grado de las fugas

perivalvulares de forma precoz. A nuestro entender, la diferencia de resultados con la serie de Rodríguez-Bailón et al estaría en cuestiones de carácter metodológico, con criterios diferentes a la hora de «cuantificar» dichas fugas. Hay controversia entre ecocardiografistas expertos sobre si se deben valorar igual las regurgitaciones perivalvulares y las centrales o si estas se deben clasificar en cuatro grados o en tres como se recomienda en las recientes guías para valoración de prótesis. Por otro lado, el concepto de «reducción» de fuga también difiere en los estudios, definiéndose en algunos una reducción significativa cuando es mayor de un grado o, en otros estudios como el nuestro, cuando es de al menos un grado. Por último, en los datos aportados por Rodríguez-Bailón et al se observa una disminución en la frecuencia de regurgitaciones moderadas y un aumento de las triviales en el seguimiento, interpretada como ausencia de cambios al obtener buena concordancia ($\kappa = 0,724$). En nuestra