



# SOLACI '12

MEXICO DF

*In partnership with* **TCT**

**August 8 - 10 2012**

Strategies for switching antiplatelet treatment regimens in the setting of ACS, and its implications“

Dr. Hugo Ricardo Hernández García



“Estrategias para cambiar  
tratamiento anti plaquetario en el  
escenario de Síndromes isquémicos  
agudos y su implicación”.

# Agenda

Objetivo

Justificación

Antecedentes

Que hemos aprendido?.... Evolución

Porque cambiar?

Como cambiar?

Conclusiones

# Objetivo

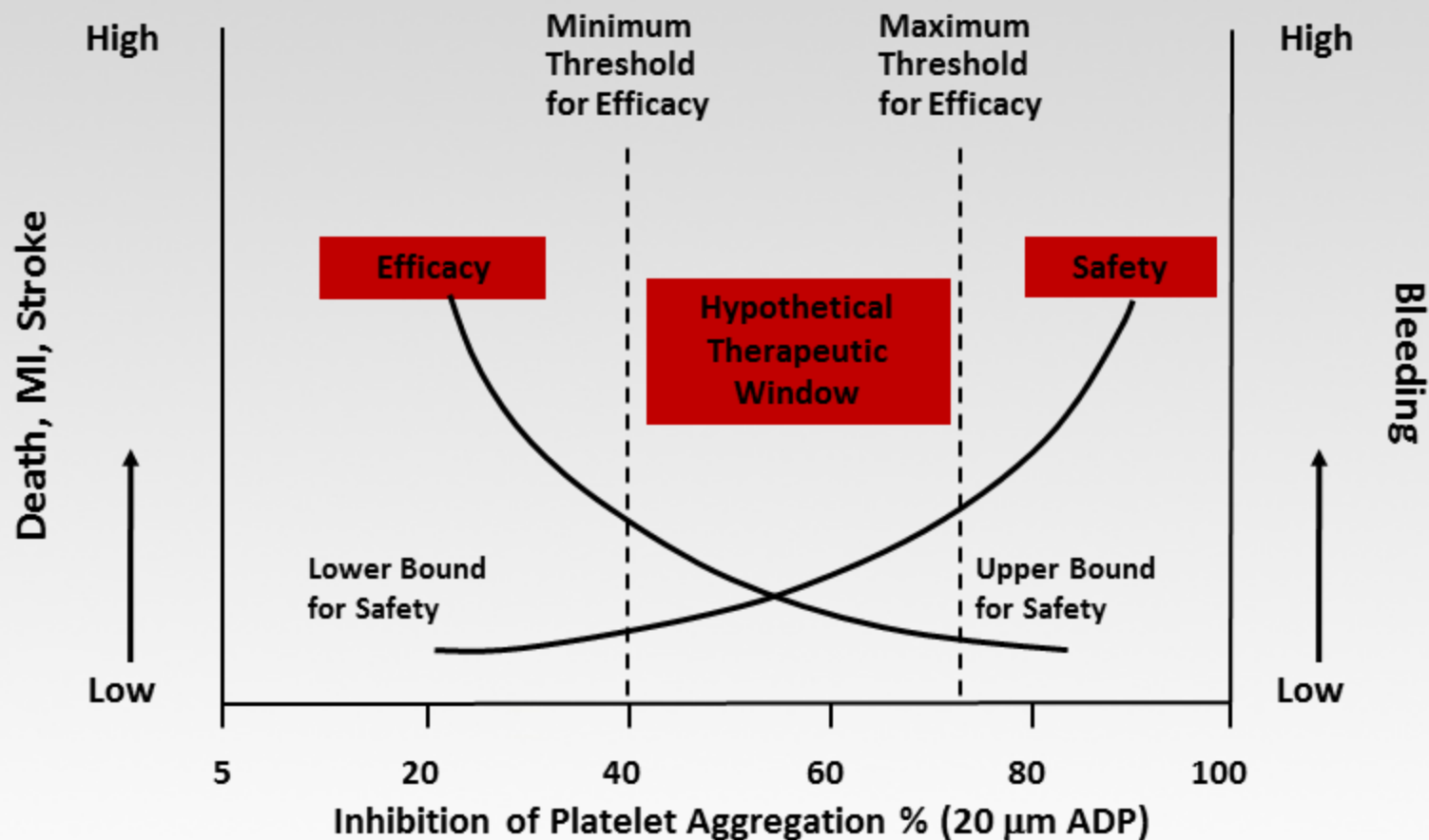
Proveer un punto de vista basado en evidencias del cambio de regimen en el tratamiento antiplaquetario y consideraciones prácticas en síndromes isquemicos agudos.



# Justificación

- La terapia antiplaquetaria es crítica en la prevención de fenómenos tromboticos en pacientes con síndromes coronarios agudos;
- Sin embargo los pacientes en el proceso de prevención de los fenómenos isquemicos pueden llegar facilmente a presentar sangrado.

# Hypothetical Therapeutic Window for Platelet-Directed Therapy



From Becker RC. Pharmacogenetics and safety parameters for platelet P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28:513-514. Republished with permission.

## ¿¿ Objetivo (s) ??

Identificar quienes se pueden beneficiar con nuevos agentes, mas potentes, no es facil.

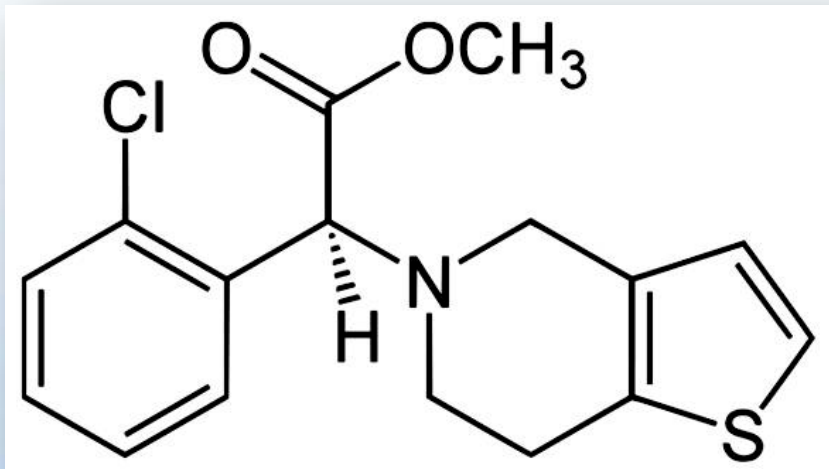
La utilidad de estudios para evaluar los factores clínicos y geneticos aun se encuentran en debate.

# Antecedentes.....Hoy

- Clopidogrel es el antiplaquetario más ampliamente usado.
- A pesar de los beneficios clínicos con clopidogrel , un considerable numero de pacientes presentarán eventos cardiacos recurrentes.



# CLOPIDOGREL



- PRODROGA
- IRREVERSIBLE
- REQUIERE DOS PASOS METABOLICOS EN LA CADENA CYP450
- 15 % METABOLITO ACTIVO
- INICIO LENTO
- EFECTO SUSCEPTIBLE A VARIACION GENETICA
- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

# Donde estamos.....Hoy

- **La respuesta varia** entre individuos al clopidogrel y se afecta por factores que incluyen el polimorfismo genético y drogas que interfieren en la conversión del clopidogrel a metabolito activo.
- La variación **individual** al clopidogrel resulta en incremento en el riesgo de eventos aterotromboticos recurrentes y trombosis intra stent.

# Estrategias alternativas para mejorar la efectividad del clopidogrel



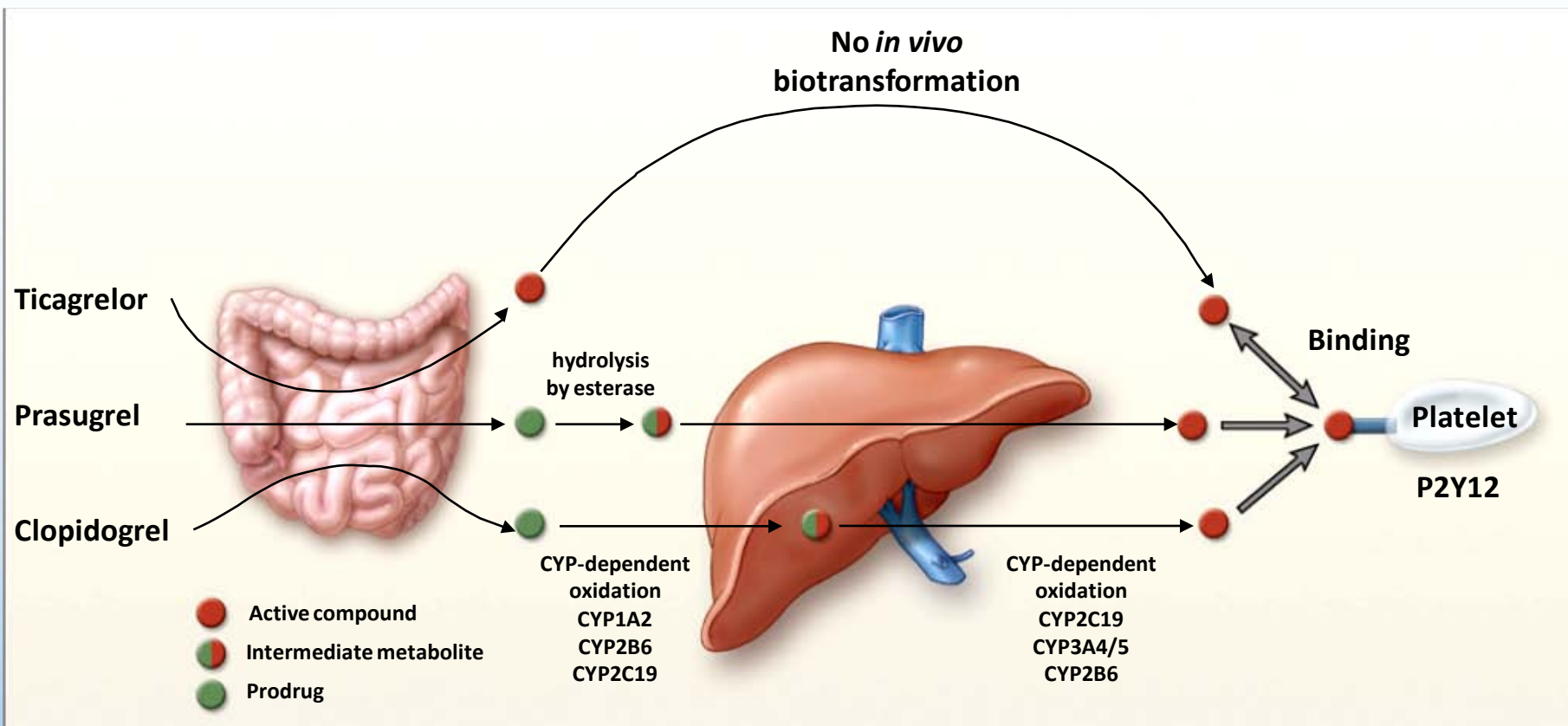
- Bolos múltiples
- Carga guiada por reactividad plaquetar (GRAVITAS)
- Recarga en pacientes pre-tratados



# Presente y futuro

- La aparición de nuevos fármacos inhibidores de receptores P2Y<sub>12</sub> como prasugrel o ticagrelor, son alternativas terapéuticas

# INHIBIDORES DEL P2Y2 VÍAS METABÓLICAS

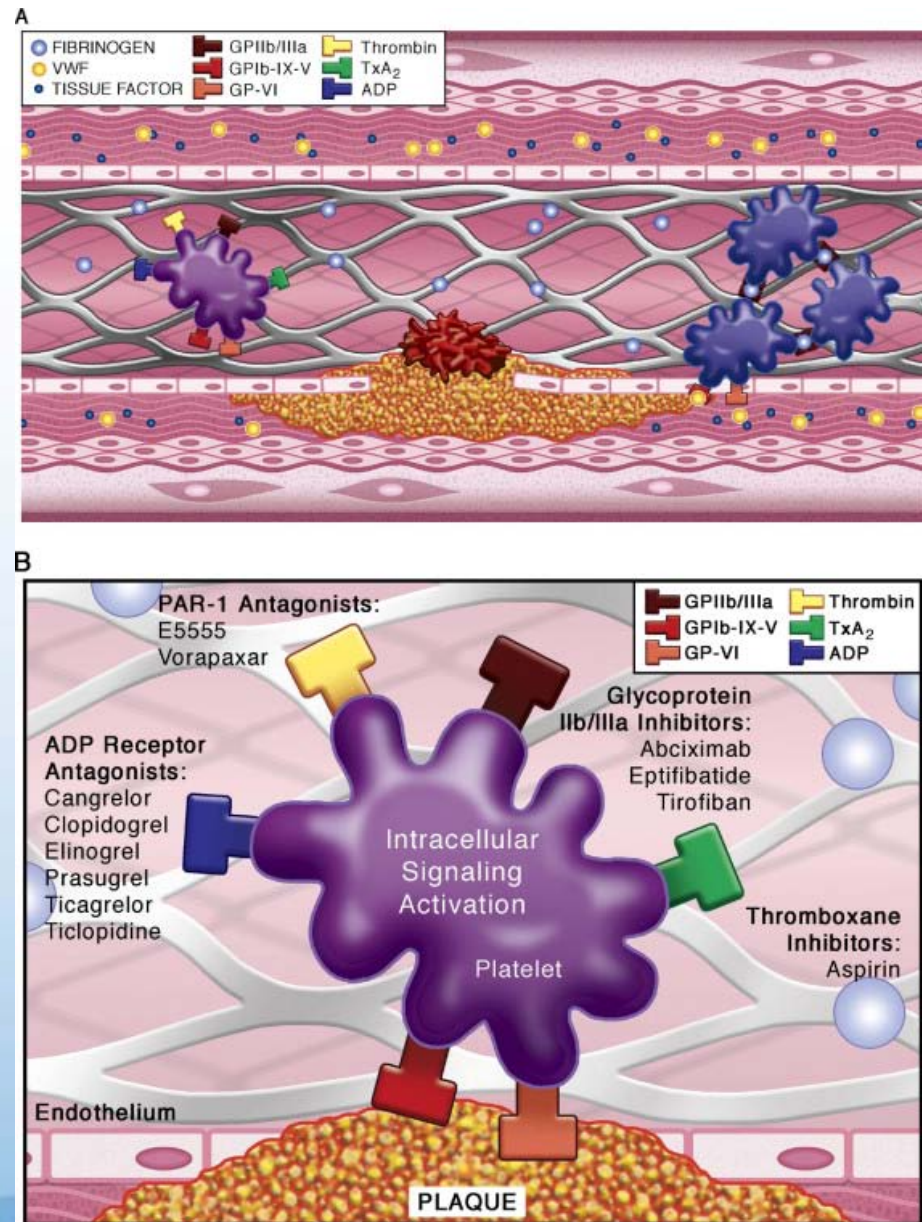


Modified from Schömig A. N Engl J Med. 2009;361:1108-1111.

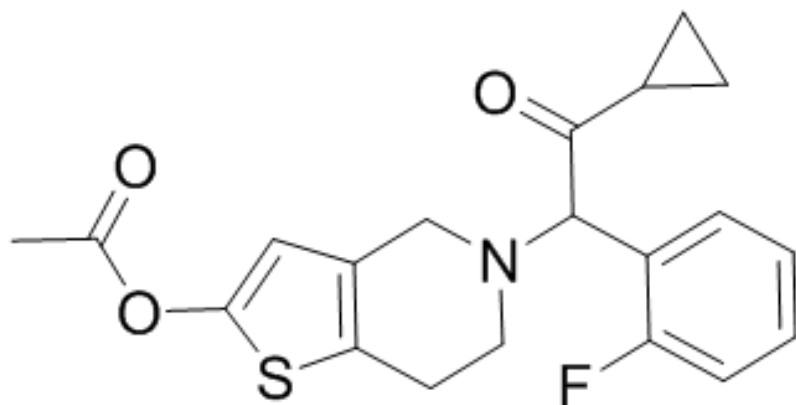


## Diferentes tipos de receptores plaquetarios

La terapia antiplaquetaria dual con aspirina mas un inhibidor del receptor P2Y12 es la piedra angular del tratamiento de pacientes con síndromes isquémicos agudos y en aquellos que iran a intervencionismo.



# prasugrel



- PRODROGA
- IRREVERSIBLE
- REQUIERE **UN PASO** METABOLICO EN LA CADENA CYP450
- 80% METABOLITO ACTIVO
- EFECTO POCO SUSCEPTIBLE A VARIACION GENETICA
- POCAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

# Beneficios de la intervención

- (PCI) Intervención coronaria percutanea ha mostrado beneficio en los pacientes tratados con síndromes isquémicos agudos, así como en la mejora de los síntomas de los pacientes con enfermedad coronaria estable.

# Que hemos aprendido?

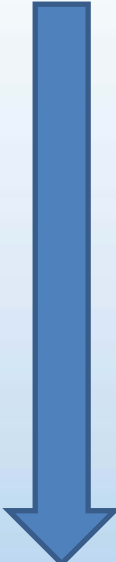
## Evolución

- Aspirina...fundamental en terapia antiplaquetaria.
- Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa sugieren limitaciones, comparado con terapia dual antiplaquetaria.
- Clopidogrel, tiene limitaciones.
- Tienopiridina de tercera generacion... prasugrel, y no tienopiridinas como ticagrelor y cangrelor, ofrecen mas potencia consistencia, y rapidez de inhibición plaquetaria.



## TERAPIA ANTIPLAQUETARIA DUAL EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO



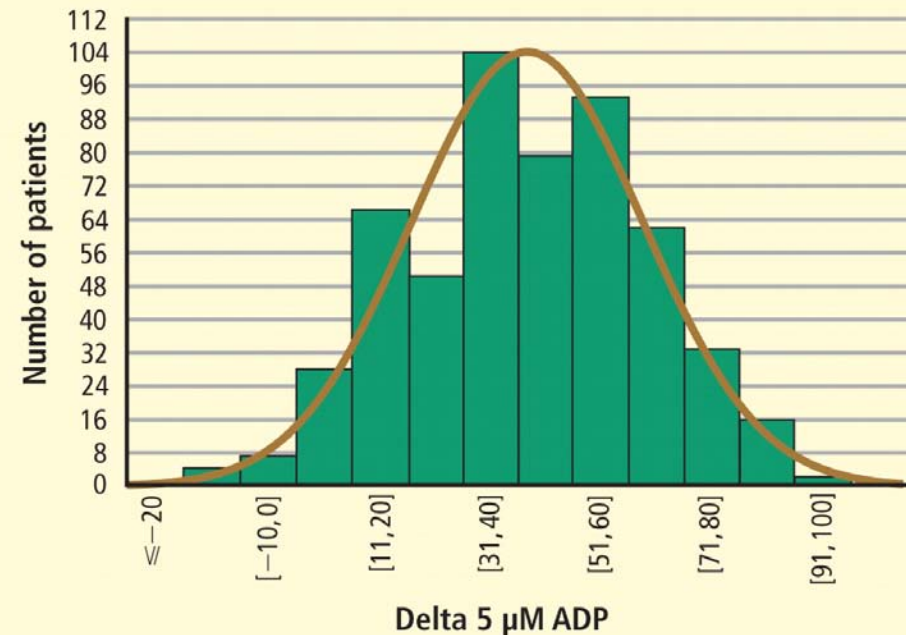
- 
- Muerte cardiovascular
  - Infarto del Miocardio
  - EVC
  - Trombosis del Stent



# Desventajas relativas al uso de clopidogrel

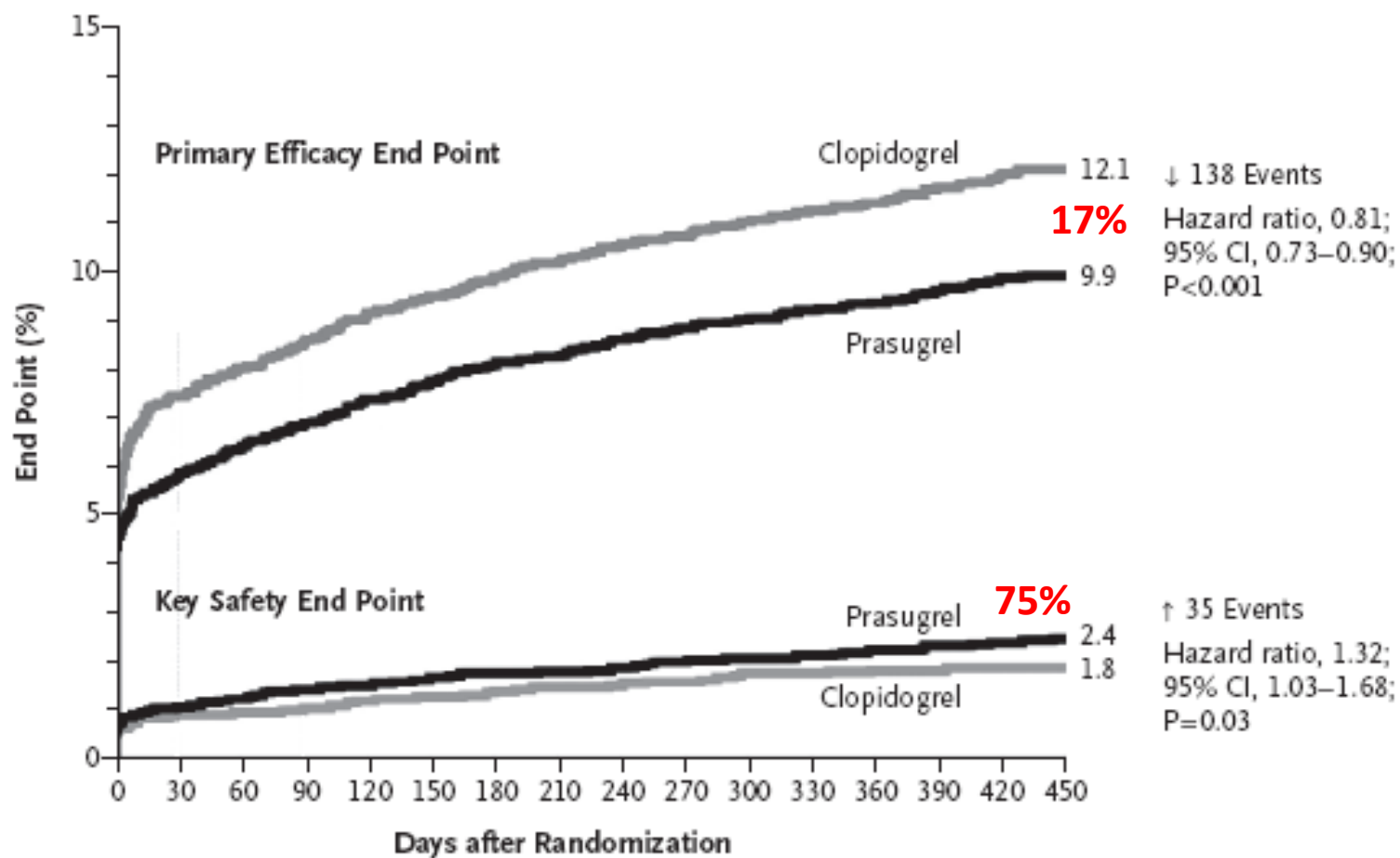
- Variabilidad genética
- Inter acción farmacológica
- Retardo en el inicio
- Variabilidad en la respuesta
- Potencia modesta

## Wide variability in platelet response to clopidogrel



SABATINE M S Cleveland Clinic Journal of Medicine  
2009;76:S8-S15

# Triton - timi 38



**No. at Risk**

Clopidogrel	6795	6169	6036	5835	5043	4369	3017
Prasugrel	6813	6305	6177	5951	5119	4445	3085

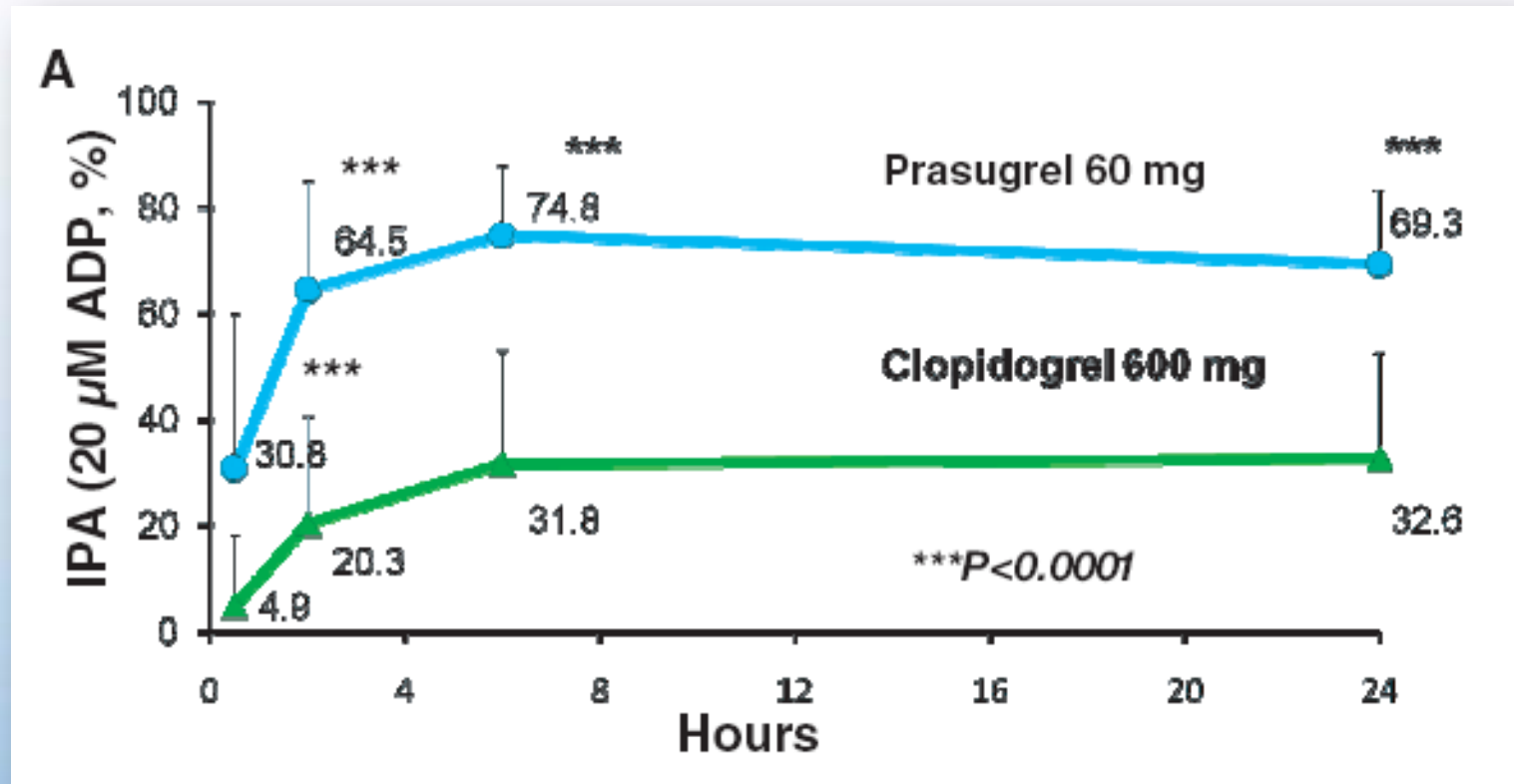
# Prasugrel

## triton –timi 38

### grupos de riesgo

- Se recomienda (Con bases farmacocinéticas – sin evidencia clínica- ) reducir al 50% de la dosis de mantenimiento en mayores de 75 años y menores de 60 Kg.
- En AIT o EVC previo se contraindica

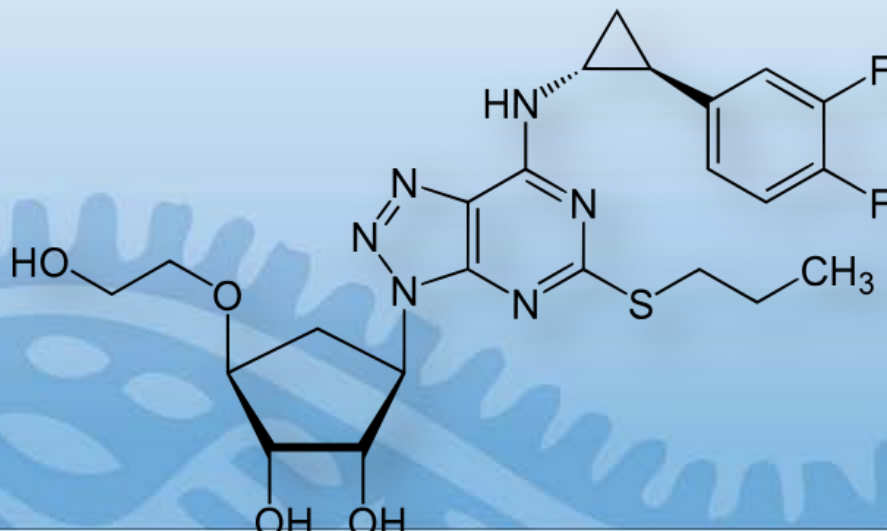
# PRINCIPLE-TIMI 44



Wiviott, *Circulation*. 2007;116:2923

# TICAGRELOR

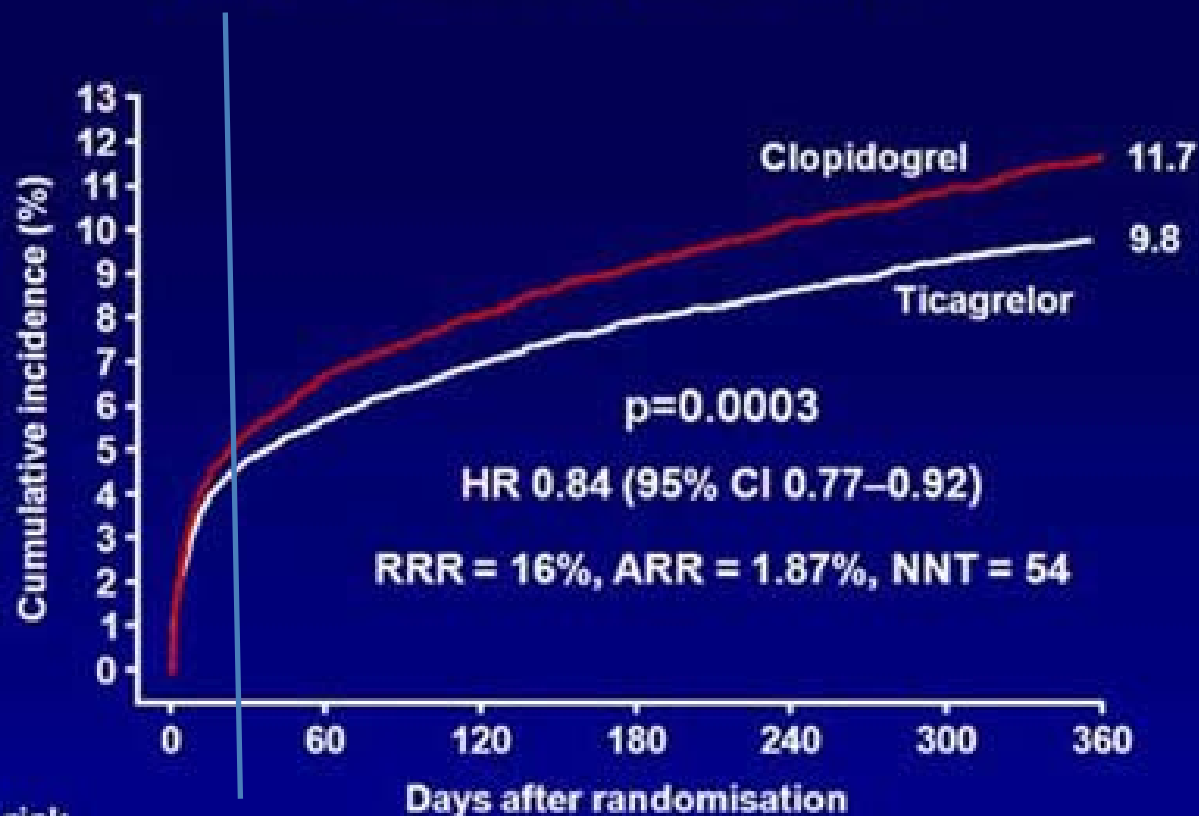
- CYCLOPENTIL-TRIAZOLO-PIRIMIDINA
- INHIBIDOR REVERSIBLE DEL RECEPTOR P2Y<sub>12</sub>.
- DROGA ACTIVA
- MODULA RECEPTORES DE ADENOSINA
- INHIBICION MAS POTENTE Y REVERSIBLE.
- MENOR VIDA MEDIA
- SIN INFLUENCIA DE VARIACIONES GENETICAS







## K-M Estimate of Time to First Primary Efficacy Event (Composite of CV Death, MI or Stroke)



### No. at risk

	0	60	120	180	240	300	360
Ticagrelor	9,333	8,628	8,460	8,219	6,743	5,161	4,147
Clopidogrel	9,291	8,521	8,362	8,124	6,743	5,096	4,047

K-M = Kaplan-Meier; HR = hazard ratio; CI = confidence interval

**Figure 1.** Cumulative Kaplan–Meier Estimates of the Time to the First Adjudicated Occurrence of the Primary Efficacy End Point.

-16%



# TICAGRELOR

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

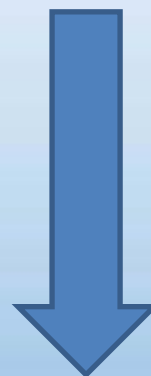
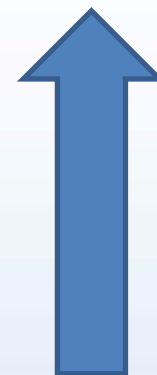
- INHIBIDORES POTENTES DEL CYP3A4

- KETOCONAZOL
- CLARITROMICINA
- NEFAZODONA
- RITONAVIR, ATAZANAVIRP

- INDUCTORES DEL CYP3A4

- RIFAMPICINA
- DEXAMETASONA
- DFH
- CARBAMAZEPINA
- FENOBARBITAL

CONCENTRACIÓN



Fuente: Información del fabricante

# ticagrelor

- EN DIFERENTES SUBGRUPOS TICAGRELOR DEMOSTRO UNA SIGNIFICATIVA REDUCCION EN EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES
- LA REDUCCION EN LA MORTALIDAD SE DEBE A SU POTENCIA ANTIPLAQUETARIA Y PROBABLEMENTE A SU EFECTO MODULADOR DE LOS RECEPTORES DE ADENOSINA

Alber H., Wien Klin Wochenschr 2011; 123:468

# TICAGRELOR

- LA INHIBICION REVERSIBLE INCIDE FAVORABLEMENTE EN EL TASA DE SANGRADO EN PACIENTES CON CIRUGIA DE REVASCULARIZACION.
- QUEDA POR DEFINIR LA CAUSA DE LAS DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS.
- LA TOMA DOS VECES AL DIA ASI COMO LOS EFECTOS ADVERSOS INFLUYEN EL LA TASA DE DESCONTINUACIÓN

Alber H., Wien Klin Wochenschr 2011; 123:468

# Guías para antiplaquetarios en sica 2011

A P2Y<sub>12</sub> inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.

I

A

A proton pump inhibitor (preferably not omeprazole) in combination with DAPT is recommended in patients with a history of gastrointestinal haemorrhage or peptic ulcer, and appropriate for patients with multiple other risk factors (*H. elicobacter pylori* infection, age ≥65 years, concurrent use of anticoagulants or steroids).

I

A



European Heart Journal (2011) **32**, 2999–3054  
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

**ESC GUIDELINES**



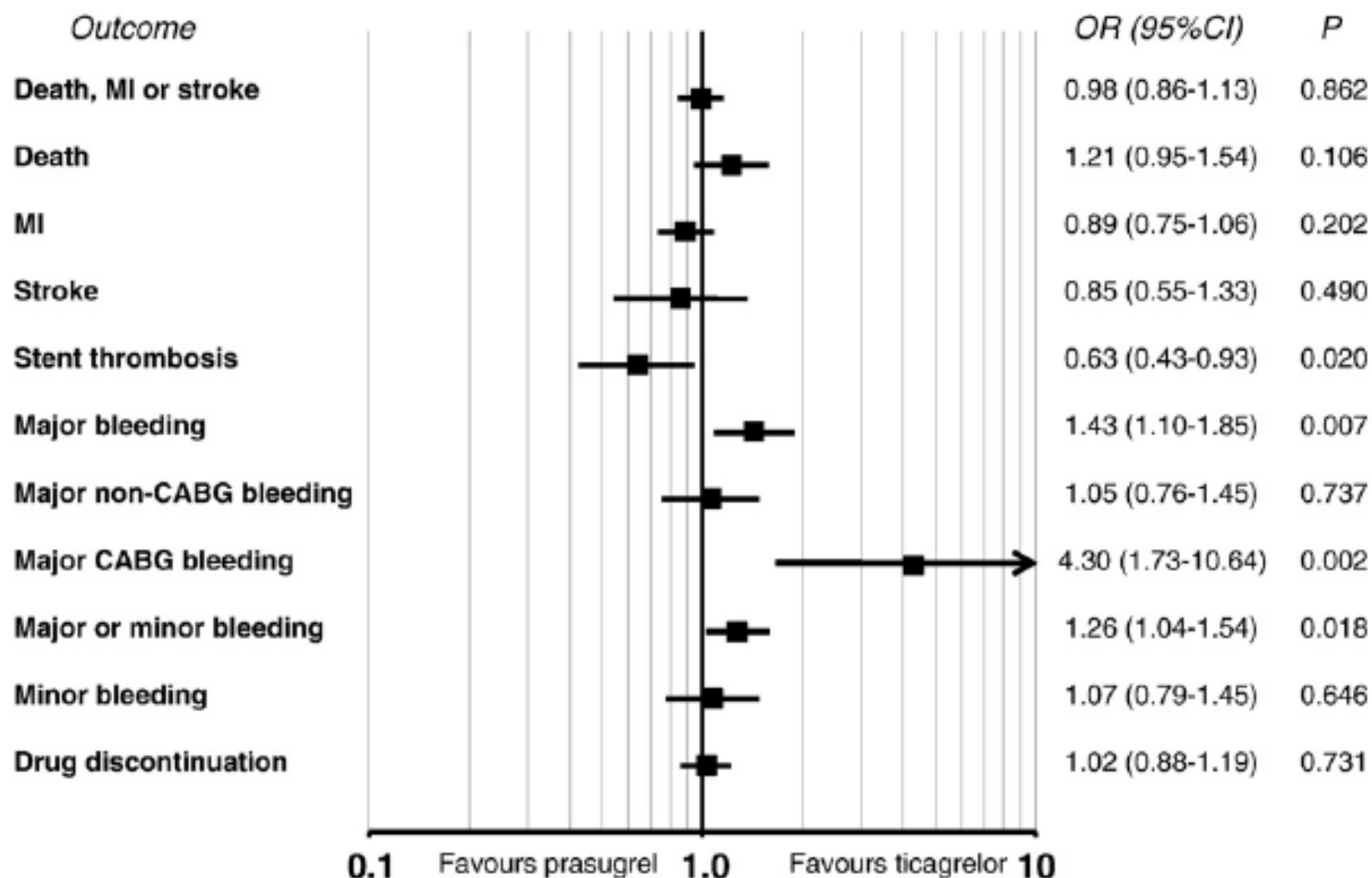
# Guías para antiplaquetarios en sica

## ESC 2011

Ticagrelor (180-mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pre-treated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is commenced).	I	B
Prasugrel (60-mg loading dose, 10-mg daily dose) is recommended for P2Y <sub>12</sub> -inhibitor-naïve patients (especially diabetics) in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI unless there is a high risk of life-threatening bleeding or other contraindications. <sup>d</sup>	I	B
Clopidogrel (300-mg loading dose, 75-mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	I	A
A 600-mg loading dose of clopidogrel (or a supplementary 300-mg dose at PCI following an initial 300-mg loading dose) is recommended for patients scheduled for an invasive strategy when ticagrelor or prasugrel is not an option.	I	B

# Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes

G. Biondi-Zoccai et al. / *International Journal of Cardiology* 150 (2011) 325–331



# Prasugrel

## Conclusiones

- NSTEMI DE ALTO RIESGO (DIABÉTICOS , EVENTOS RECURRENTES) CON ESTRATEGIA INVASIVA.
- STEMI REFERIDOS PARA ACTP
- TROMBOSIS DEL STENT Y ALTO RIESGO PARA EL MISMO. (DM, Vasos pequeños, Stents múltiples)
- REINFARTO CON TX PREVIO C/ CLOPIDOGREL
- APARENTEMENTE MAS SEGURO EN EPOC Y TRASTORNOS DE CONDUCCION.

# Ticagrelor

## Conclusiones

- PACIENTES CON INFARTO SIN ELEVACION DEL ST. (ESTRATEGIA CONSERVADORA O INVASIVA)
- PARECE SER MAS SEGURO EN PACIENTES CON AIT O EVC PREVIO (CONTRAINDICACION PARA PRASUGREL)
- MAS SEGURO QUE PRASUGREL EN  $\geq 75$  AÑOS O PESO  $\leq 60$  Kg