



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

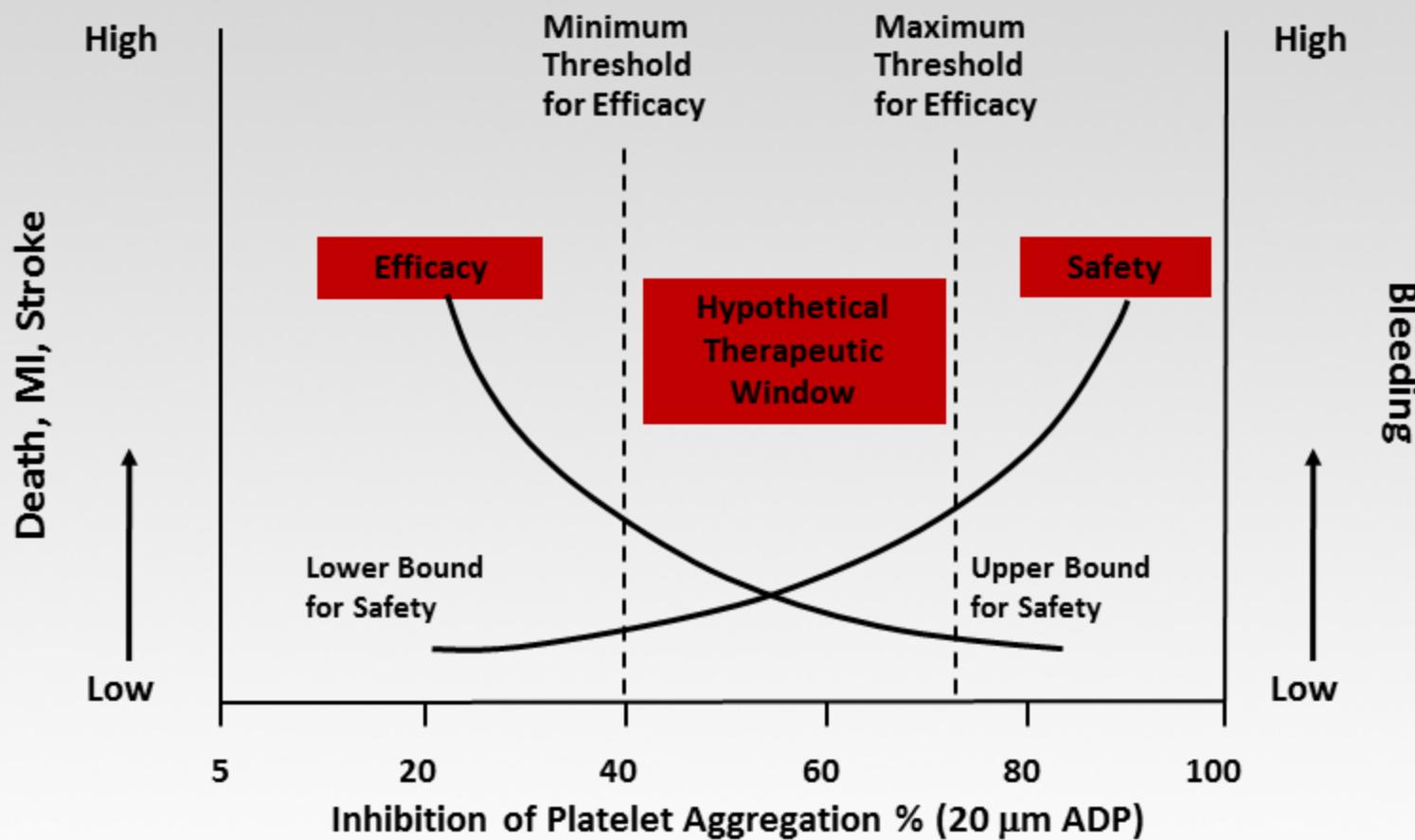
Objetivo

Proveer un punto de vista basado en evidencias del cambio de regimen en el tratamiento antiplaquetario y consideraciones prácticas en síndromes isquémicos 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 P2Y12 receptor antagonists. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28:513-514. Republished with permission.

¿¿ Objetivo (s) ??

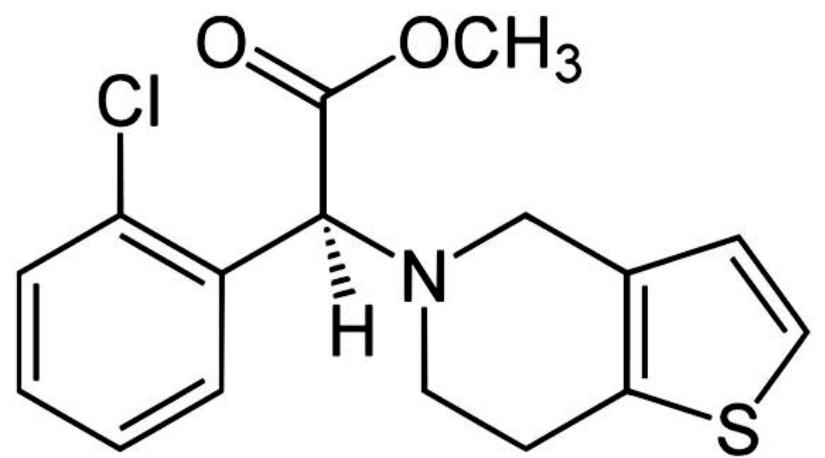
Identificar quienes se pueden beneficiar con nuevos agentes, mas potentes, no es facil.

La utilidad de estudios para evaluar los factores clínicos y genéticos 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



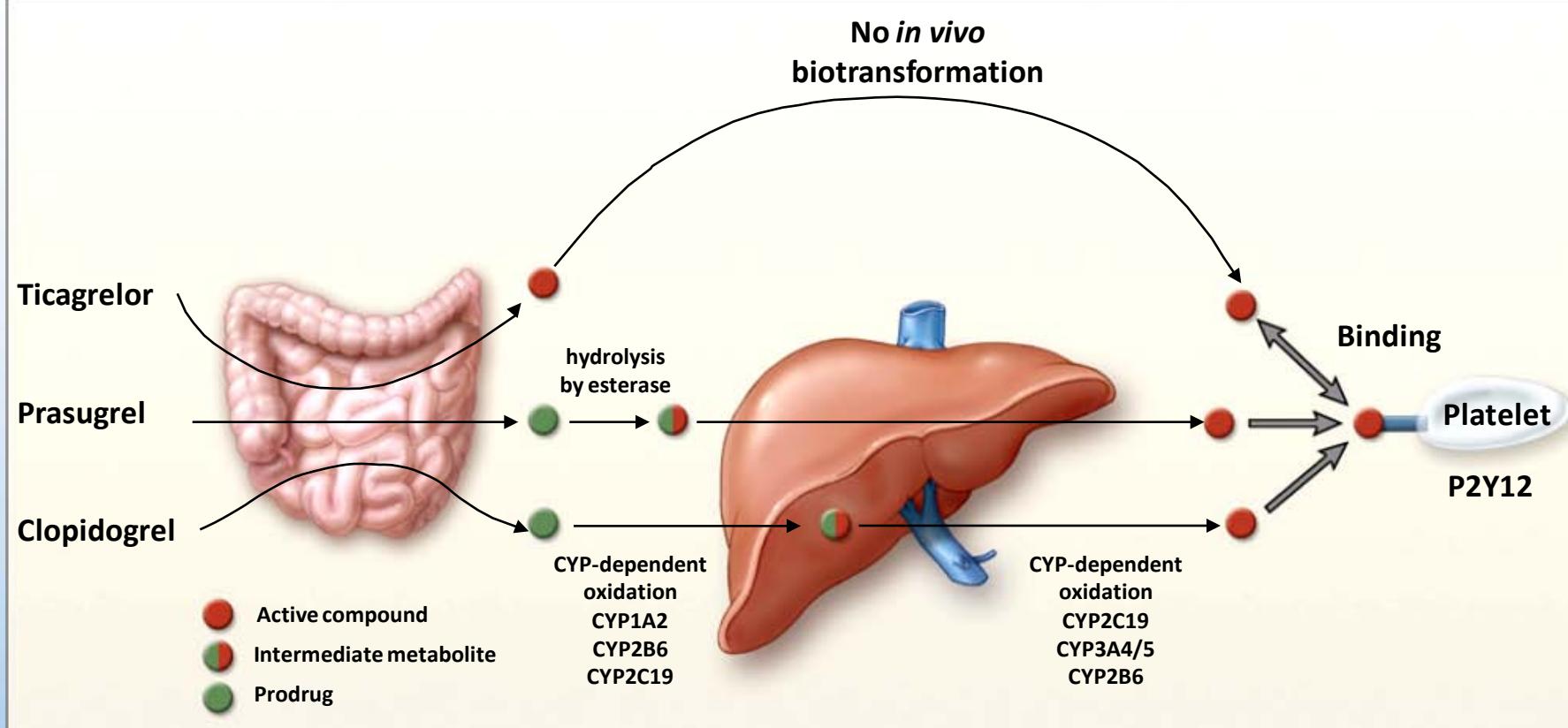
- Bolos múltiples
- Carga guiada por reactividad plaquetaria (GRAVITAS)
- Recarga en pacientes pre-tratados



Presente y futuro

- La aparición de nuevos fármacos inhibidores de receptores P2Y12 como prasugrel o ticagrelor, son alternativas terapéuticas

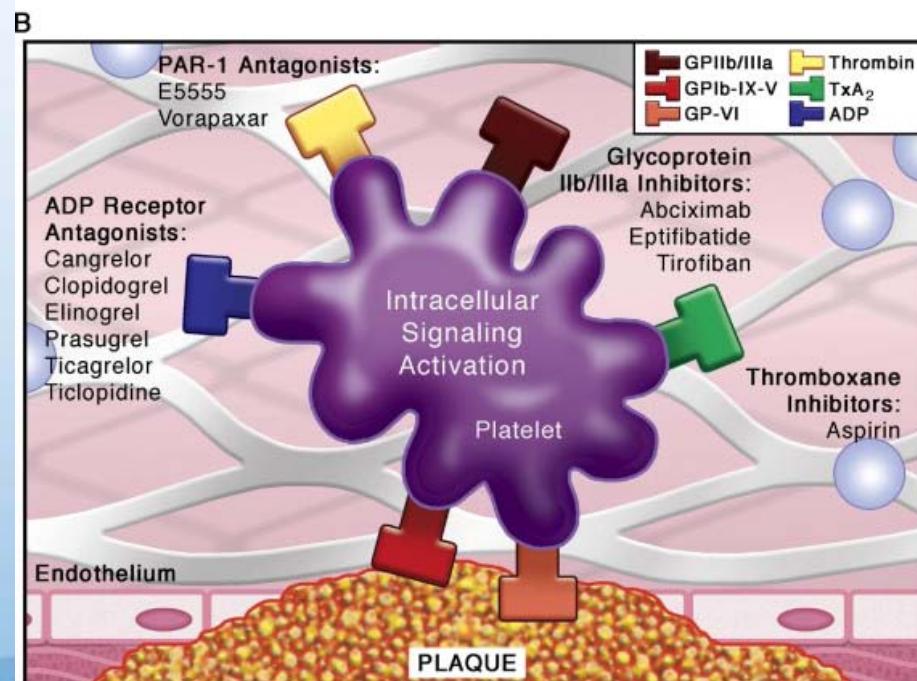
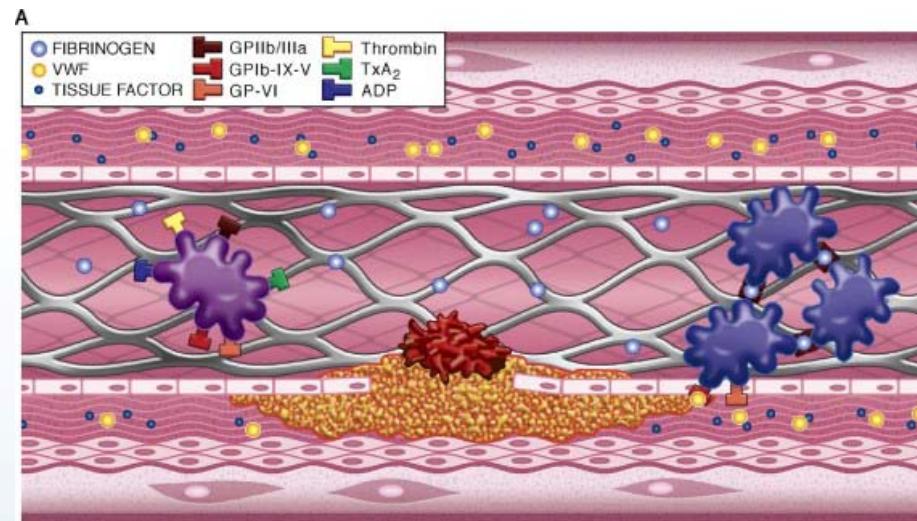
INHIBIDORES DEL P2Y2 VÍAS METABÓLICAS



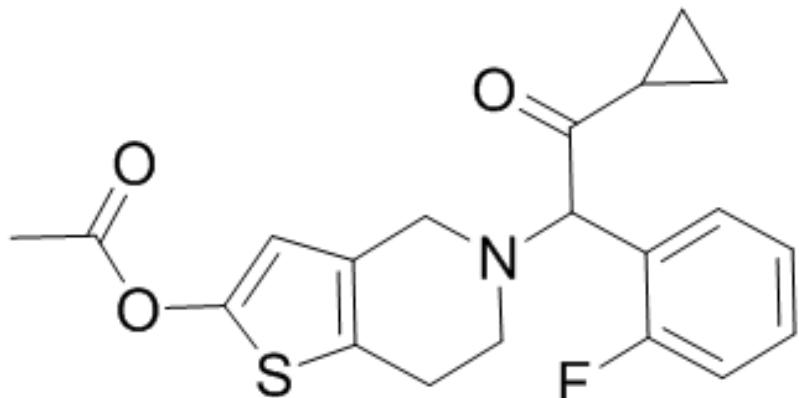
Modified from Schömig A. N Engl J Med. 2009;361:1108-1111.

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 percutánea 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 glicoproteina 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

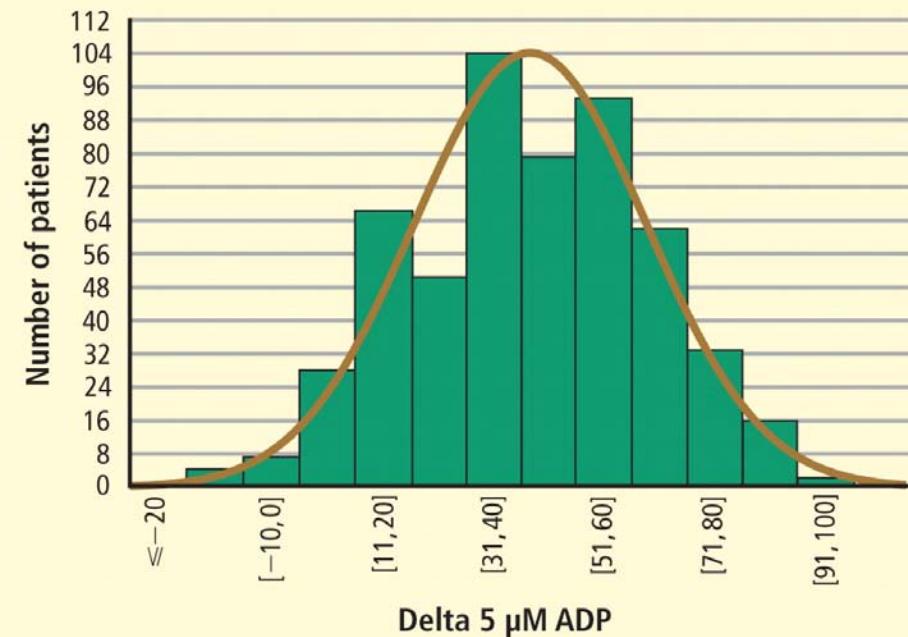


- Muerte cardiovascular
- Infarto del Miocardio
- EVC
- Trombosis del Stent

Desventajas relativas al uso de clopidogrel

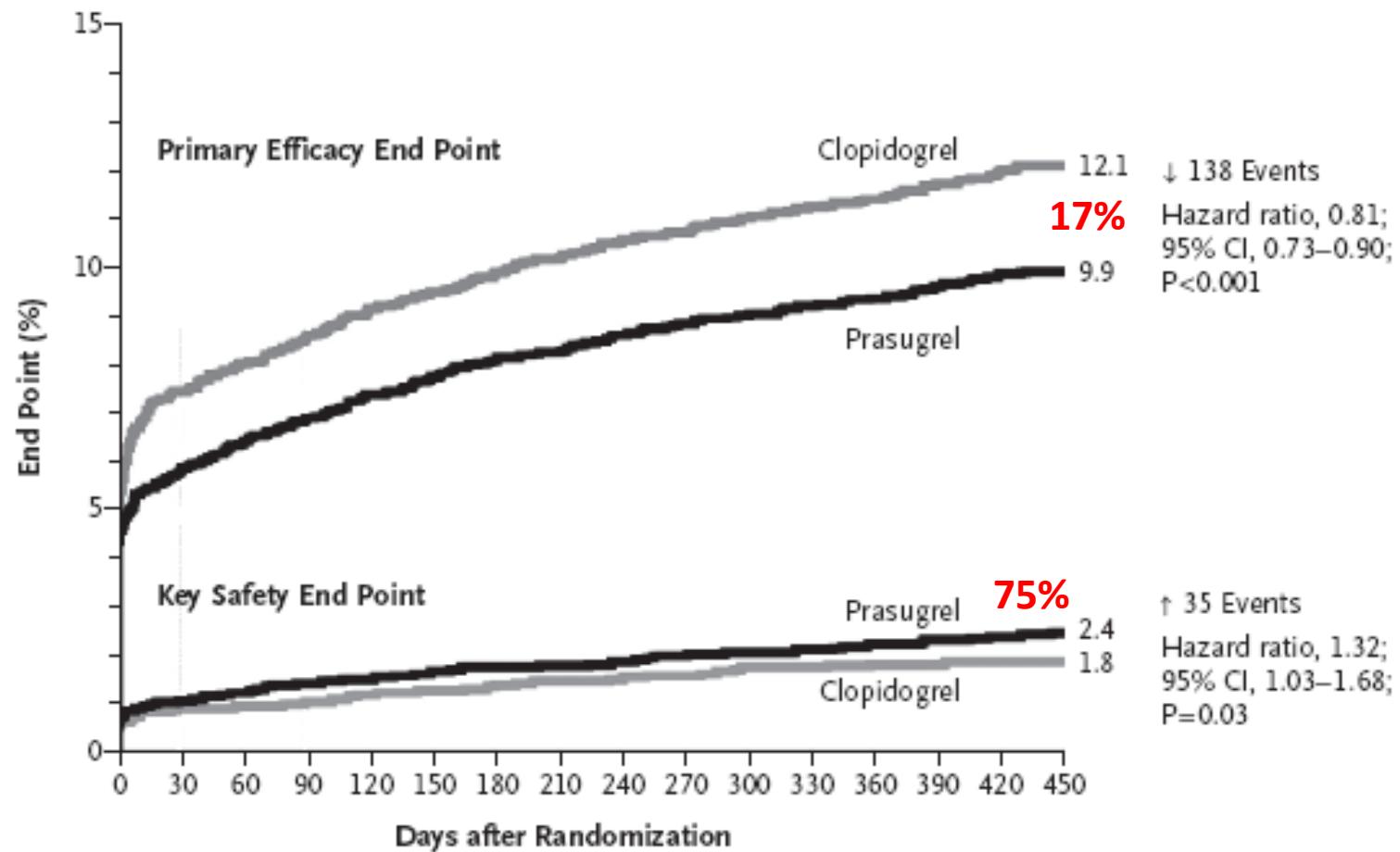
- Variabilidad genética
- Interacción farmacológica
- Retardo en el inicio
- Variabilidad en la respuesta
- Potencia modesta

Wide variability in platelet response to clopidogrel



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

Triton - timi 38

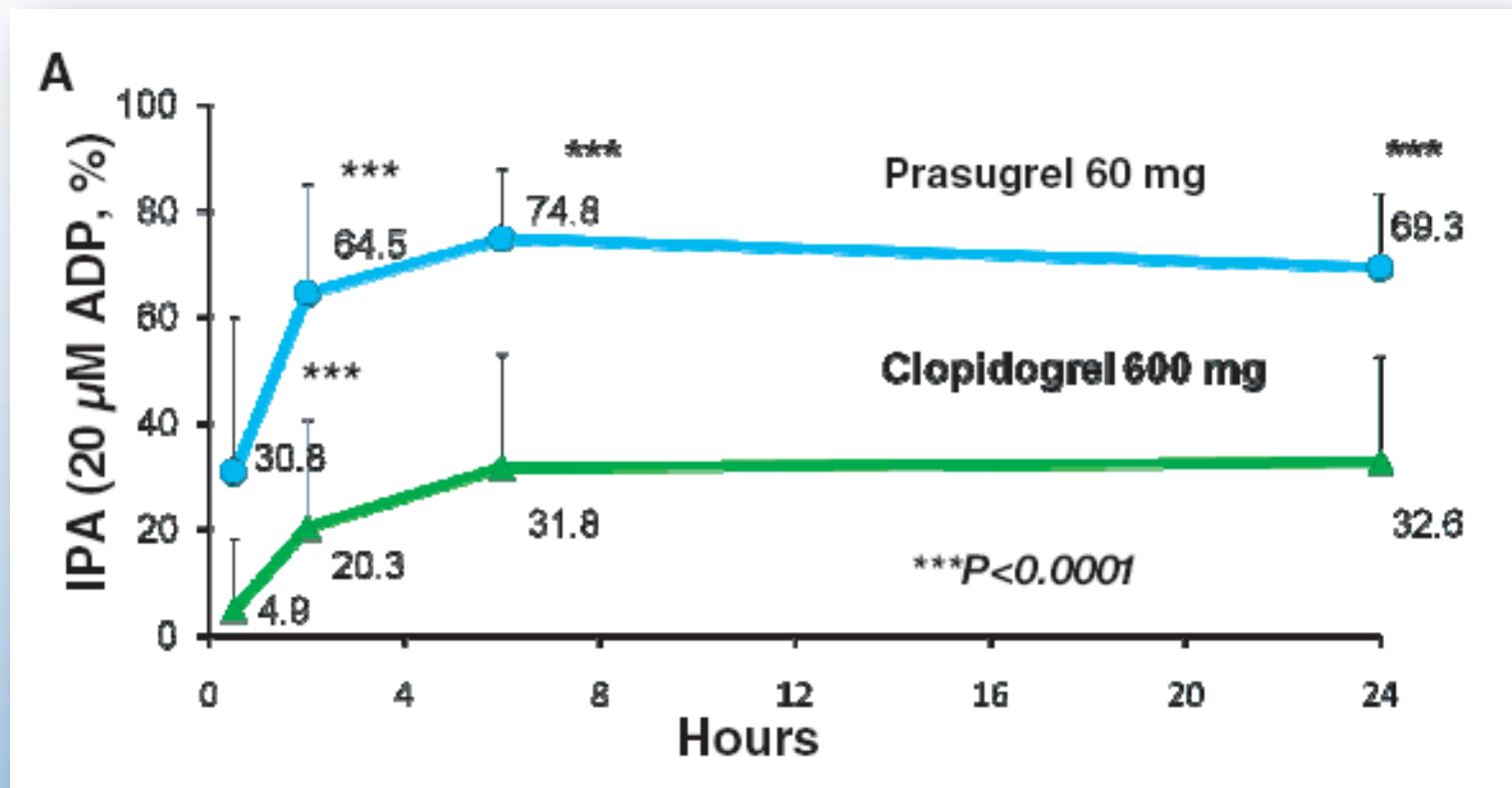

No. at Risk

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450
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

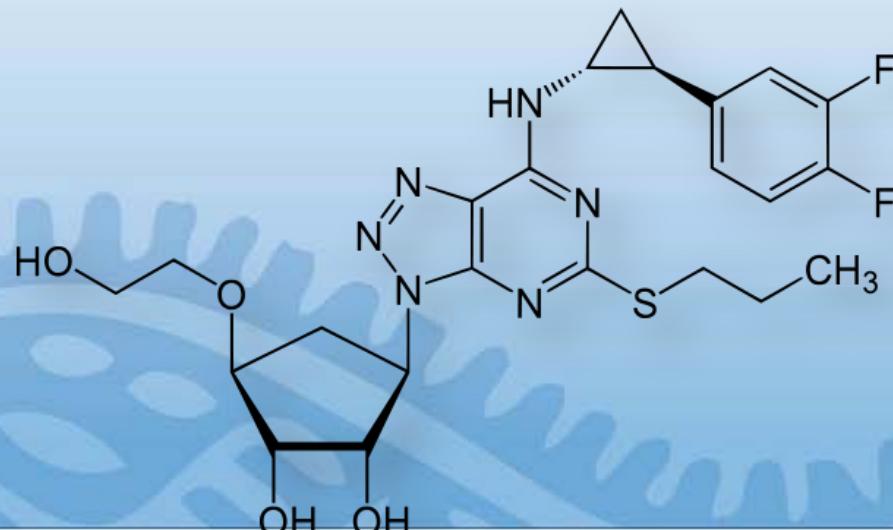
PRINCIPLE-TIMI 44



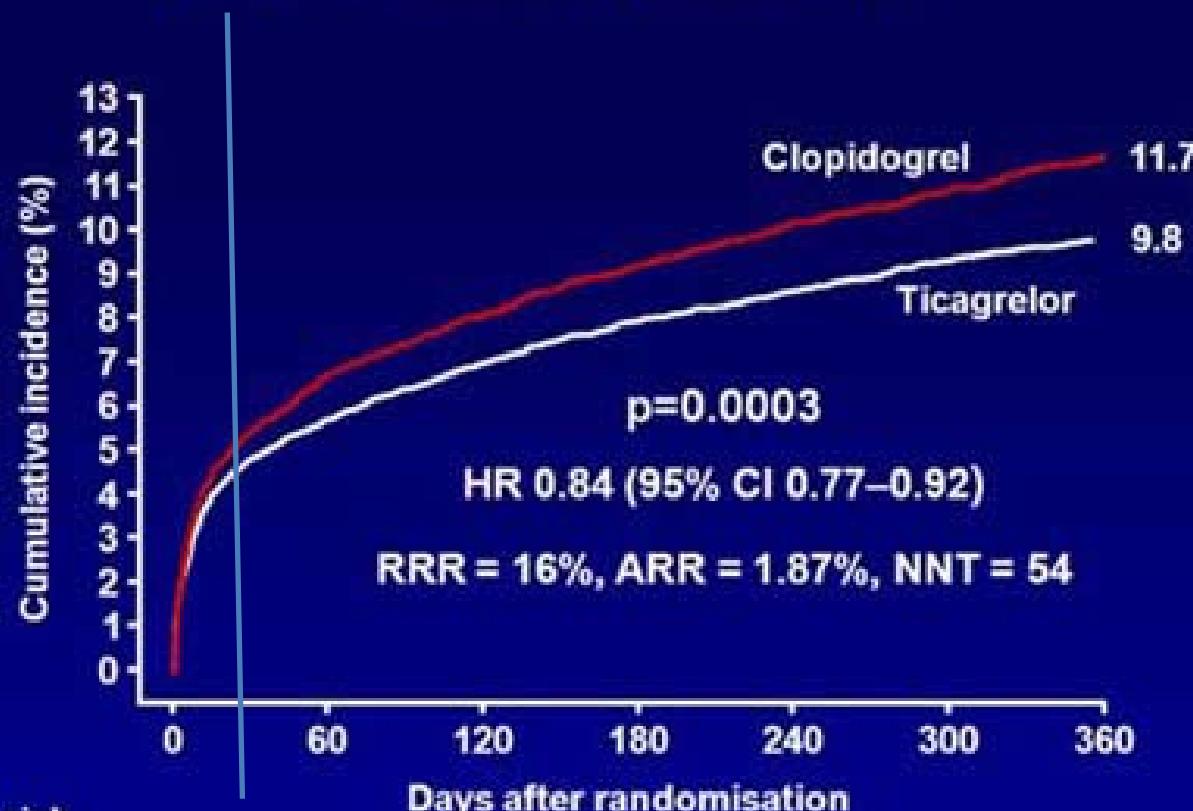
Wiviott, *Circulation*. 2007;116:2923

TICAGRELOR

- CYCLOPENTIL-TRIAZOLO-PIRIMIDINA
- INHIBIDOR REVERSIBLE DEL RECEPTOR P2Y₁₂.
- 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

	Days after randomisation						
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

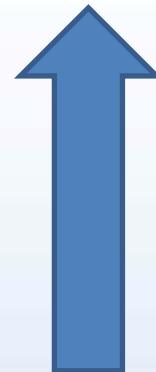
Figure 1. Cumulative Kaplan-Meier Estimates of the Time to the First Adjudicated Occurrence of the Primary Efficacy End Point.

TICAGRELOR

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- **INHIBIDORES POTENTES DEL CYP3A4**

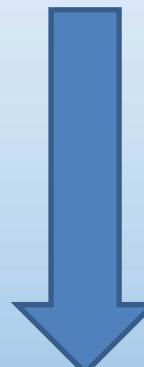
- KETOCONAZOL
- CLARITROMICINA
- NEFAZODONA
- RITONAVIR, ATAZANAVIRP



CONCENTRACIÓN

- **INDUCTORES DEL CYP3A4**

- RIFAMPICINA
- DEXAMETASONA
- DFH
- CARBAMAZEPINA
- FENOBARBITAL



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

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 EN LA TASA DE DESCONTINUACIÓN

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



Guías para antiplaquetarios en sica 2011

A P2Y₁₂ 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 ₁₂ -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. ^d	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



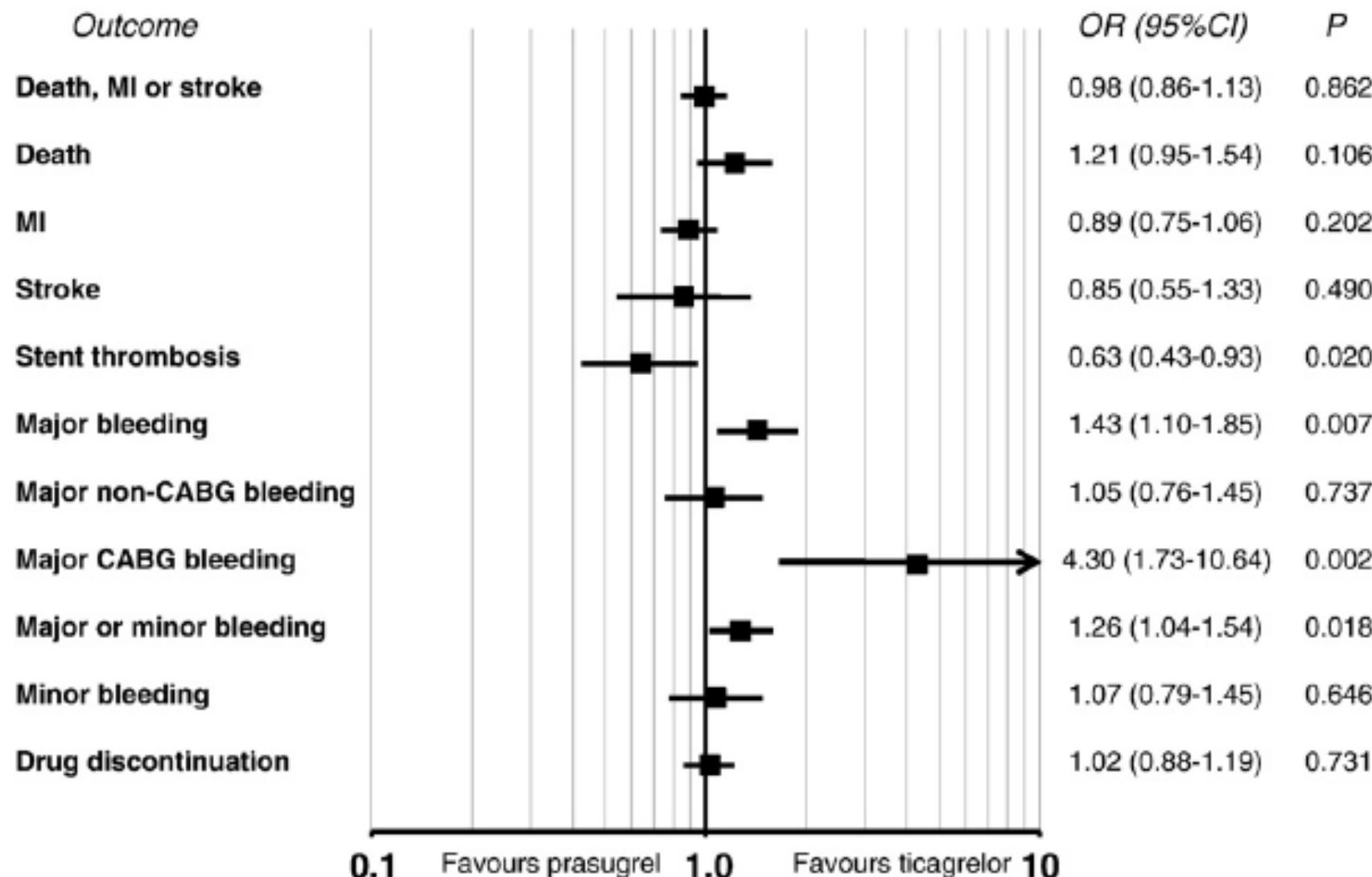
European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

ESC GUIDELINES



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

G. Biondi-Zocca 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 ≥ 75 AÑOS O PESO ≤ 60
Kg