



Una Nueva Era en la Prevención Secundaria en el Síndrome Coronario Agudo

Nohel Castro Blanchard, Md, MSc

Caracas, 23 de febrero de 2013



An anatomical illustration of a human heart is positioned in the bottom-left corner. A thick, yellow, curved line starts from the top-left and extends downwards, passing behind the heart. The background is plain white.

Asesor Médico de Bayer, S.A.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Una Nueva Era en la Prevención Secundaria en el Síndrome Coronario Agudo

AGENDA

- ❖ Uso actual de los anticoagulantes en el SCA
- ❖ Papel de la trombina posterior a un SCA
- ❖ Los NACO en la prevención secundaria en el SCA



Una Nueva Era en la Prevención Secundaria en el Síndrome Coronario Agudo

ADVERTENCIA

Esta presentación contiene información científica sobre drogas en fase de investigación en pacientes con SCA, con indicaciones aún no aprobadas por la Agencia Regulatoria Venezolana en esta patología

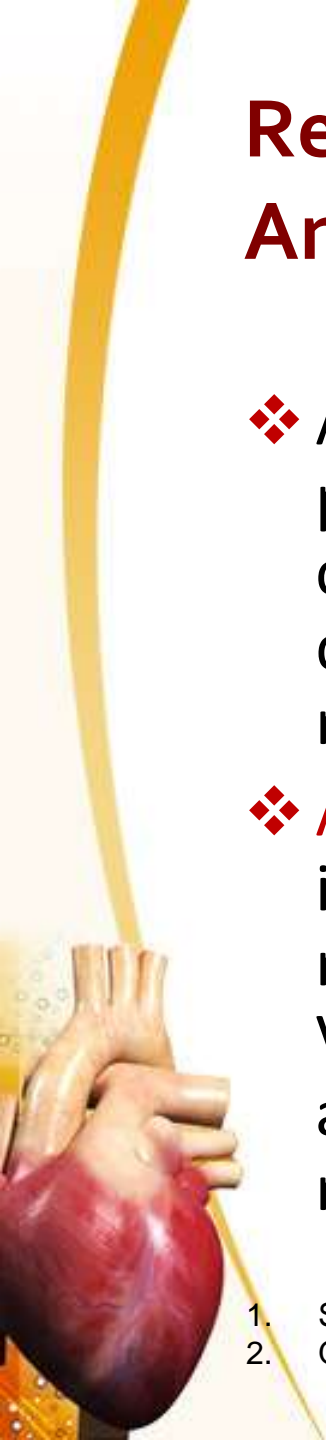


Recomendaciones Sobre Uso de Agente Antitrombóticos en SCA

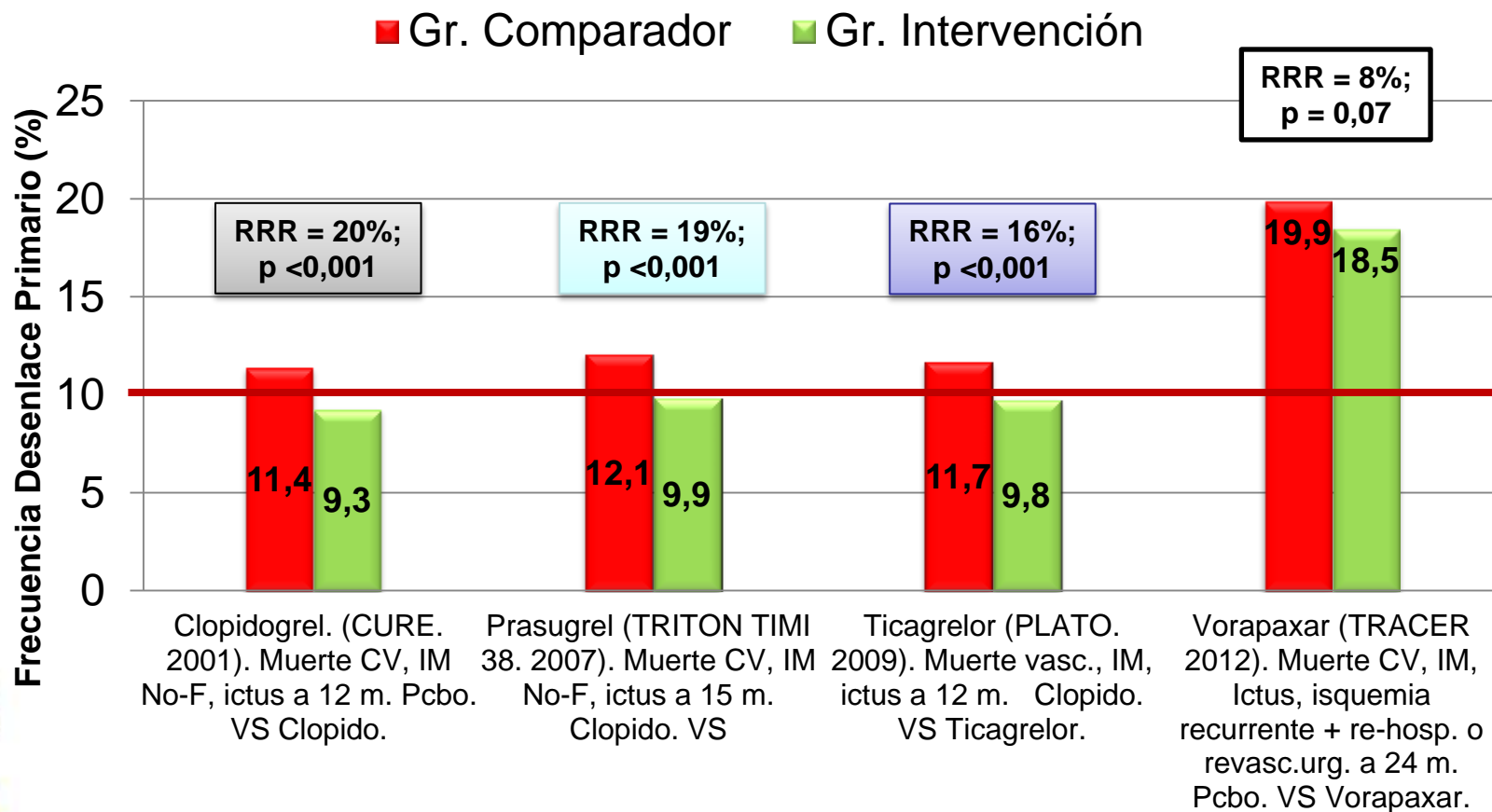
- ❖ Además de los antiplaquetarios, los anticoagulantes parenterales son efectivos en la **fase aguda** del SCA con y sin elevación del segmento ST y se recomiendan durante la hospitalización o hasta la revascularización mecánica o hasta un máximo de 8 días
- ❖ **Al egreso** se recomienda la TAPD. Los AVK solo si hay indicación clara: FA con CHADS₂ ≥2, prótesis valvulares mecánicas, TEV, hipercoagulabilidad, trombo mural en VI en pacientes asintomáticos, IM anterior con acinesia apical o discinesia, intolerancia a inhibidores de receptores P2Y₁₂

1. Steg G, et al. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619
2. O’Gara PT, et al. *Circulation* 2013;127:5229-55

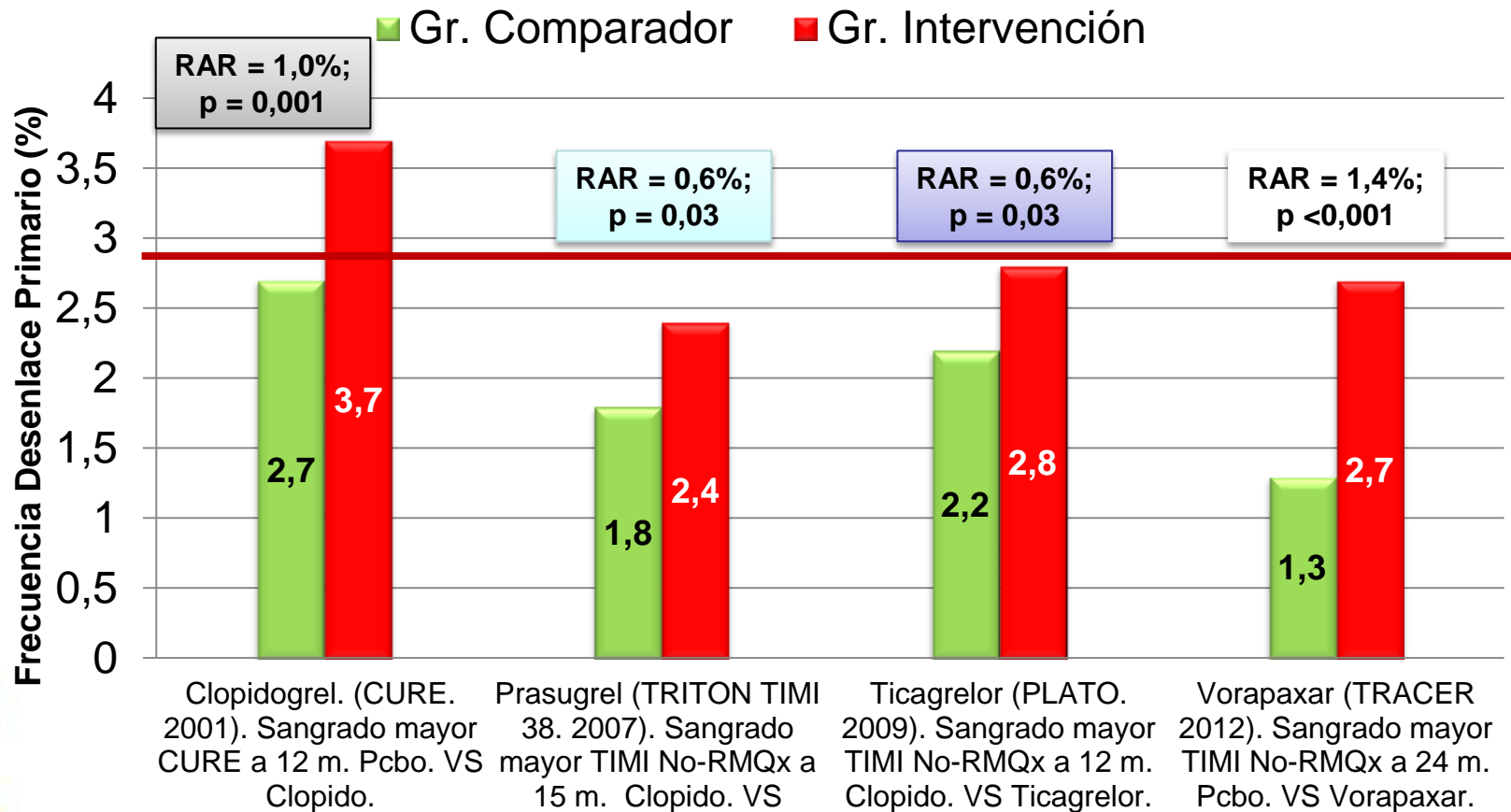
3. Hamm CW, et al. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
4. Jneid H, et al. *Circulation* 2012;126:875-910



Agentes Antiplaquetarios en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Eficacia



Agentes Antiplaquetarios en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Seguridad



*RMQx: Cirugía de revascularización miocárdica

Vías Independientes de Activación Plaquetaria en Formación de Trombo

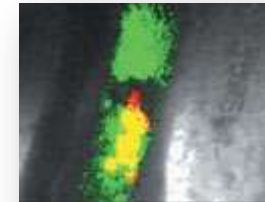


TF encriptado, constitutivo en pared vascular o activo expresado dentro de la pared vascular

Activación de TF por la proteína Isomerasa Bisulfuro (PDI)

Reclutamiento de plaquetas en pared vascular

Unión de trombina a PAR-4 de plaquetas



Exposición de matriz sub-endotelial o ruptura del endotelio

Contacto del colágeno con sangre circulante


Interacción colágeno – GP VI y fvW – GP Ib-V-IX, con reclutamiento de plaquetas

Interacción entre plaquetas mediada Por $GP_{\alpha_{IIb}\beta_3}$ – Fibrinógeno - fvW



Activación plaquetaria





Inmuno-ensayos de Fragmentos 1 y 2 de Protrombina (F_{1+2}) y de Fibrino-Péptido A (FPA) Permiten Monitorizar la Actividad del Sistema de Coagulación

❖ F_{1+2}

❖ Polipéptido derivado de la porción amino terminal de la protrombina, durante su conversión a trombina

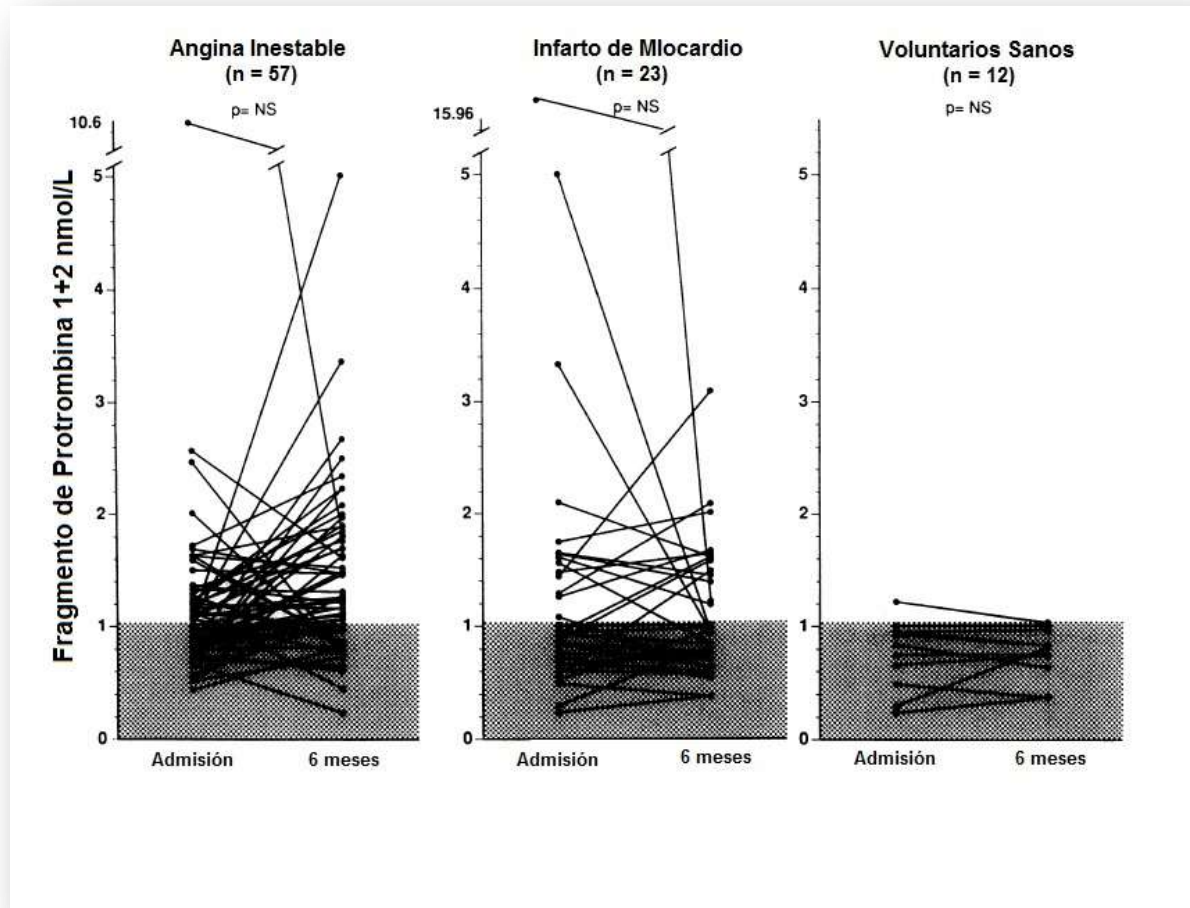
❖ **Cuantifica la actividad del FXa**

❖ FPA

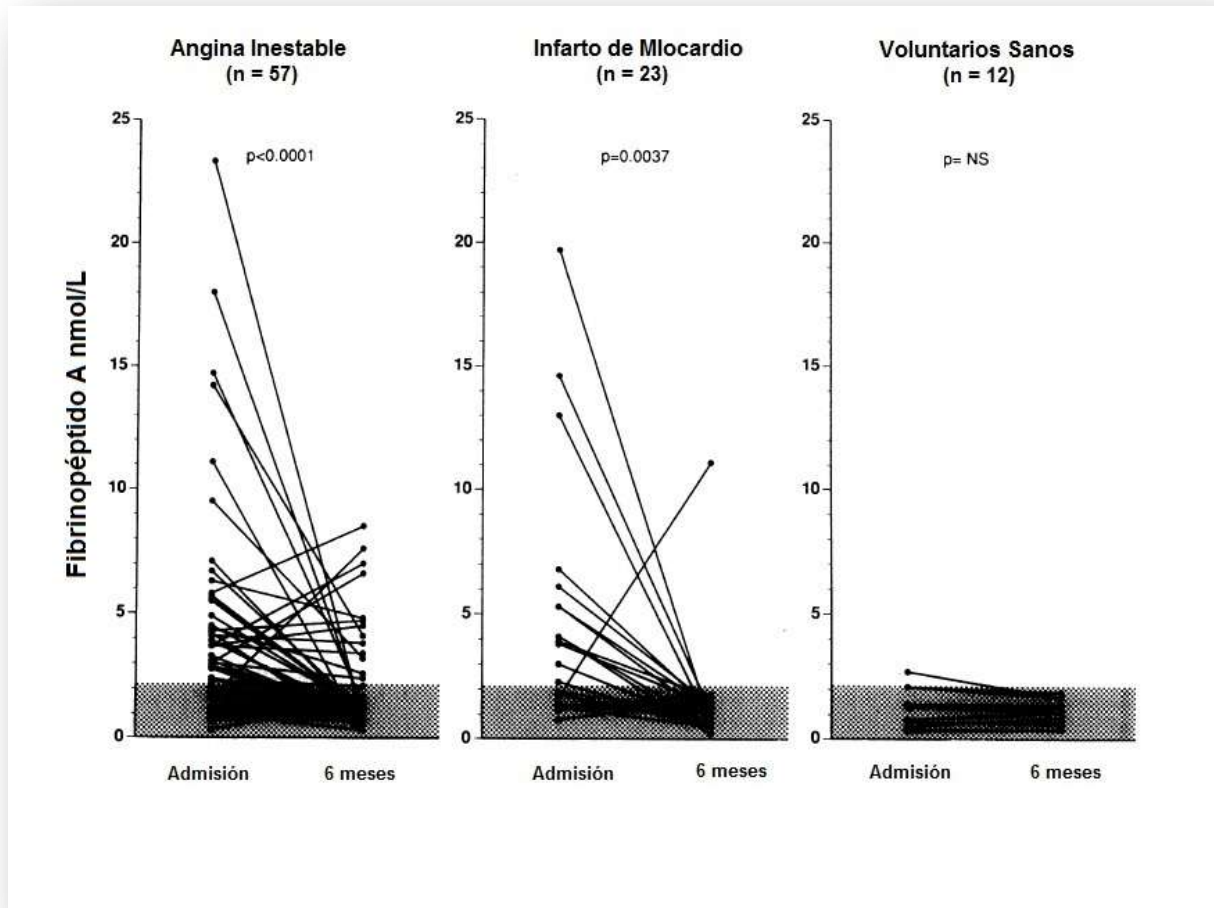
❖ Péptido de 16 aminoácidos separado de la cadena α del fibrinógeno, durante su paso a fibrina

❖ **Detecta la acción de la trombina (FIIa)**

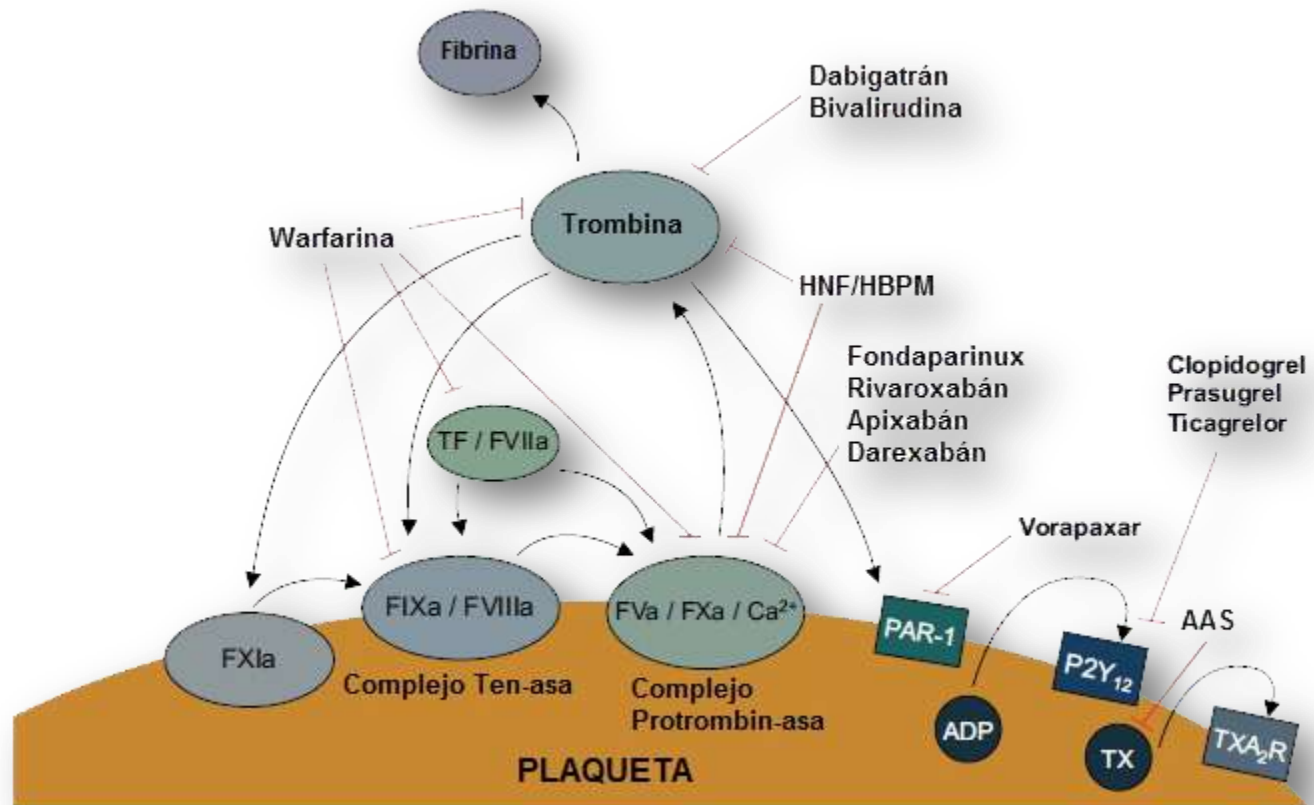
Comportamiento del F_{1+2} en Pacientes con AI/IM, sin Eventos Cardíacos en 6 Meses de Evolución, VS Voluntarios Sanos



Comportamiento del FPA en Pacientes con AI/IM, sin Eventos Cardíacos en 6 Meses de Evolución, VS Voluntarios Sanos

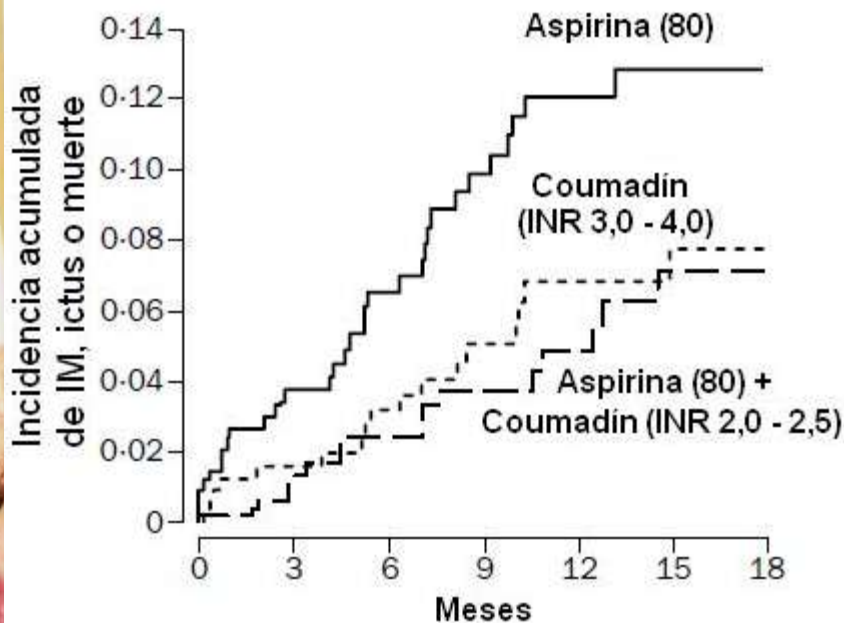


La Trombina Amplifica su Propia Producción, Activa Plaquetas y Genera Fibrina



Warfarina en Prevención Secundaria de Eventos CV Mayores

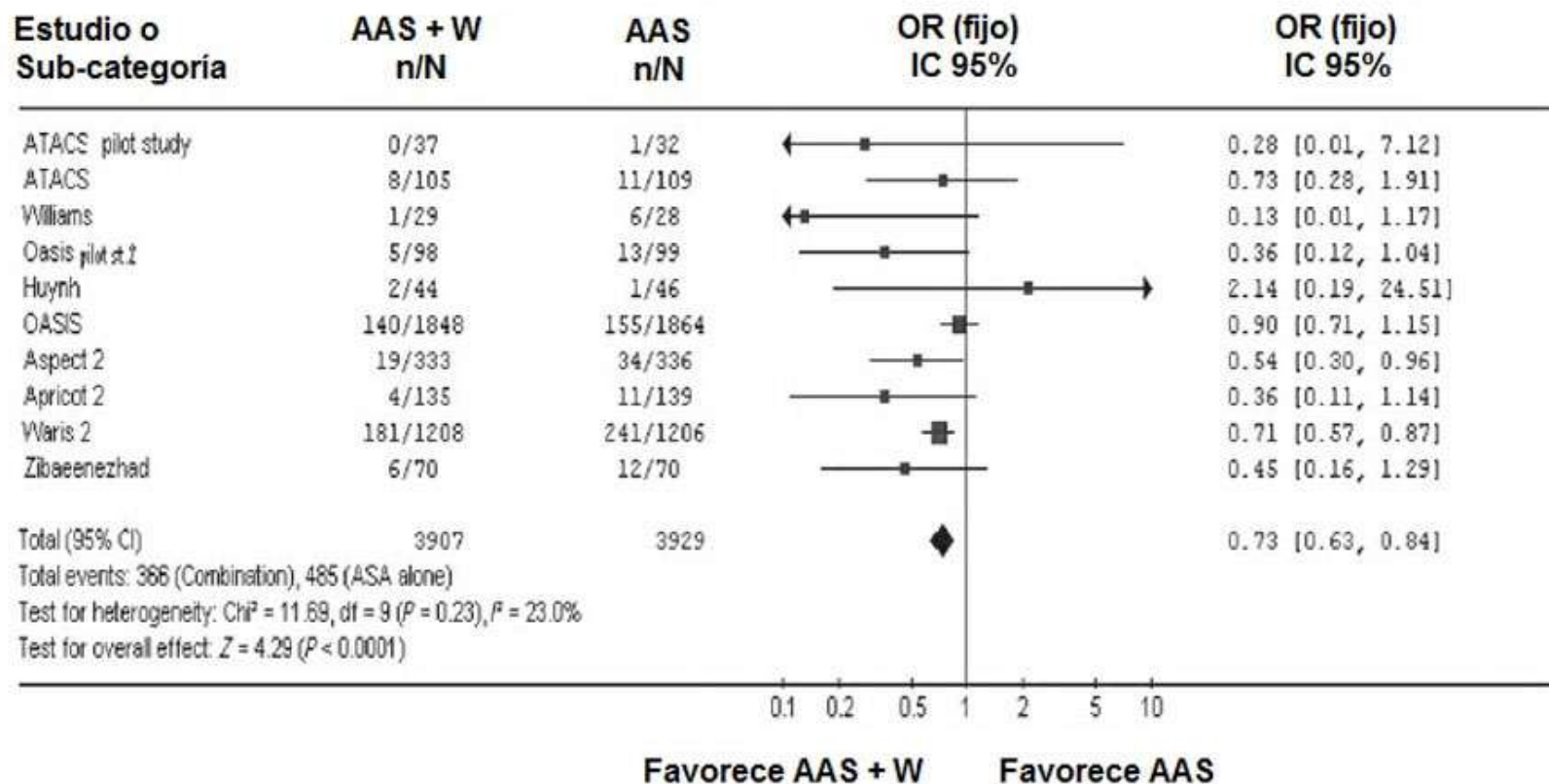
Incidencia Acumulada de IM, Ictus y Muerte



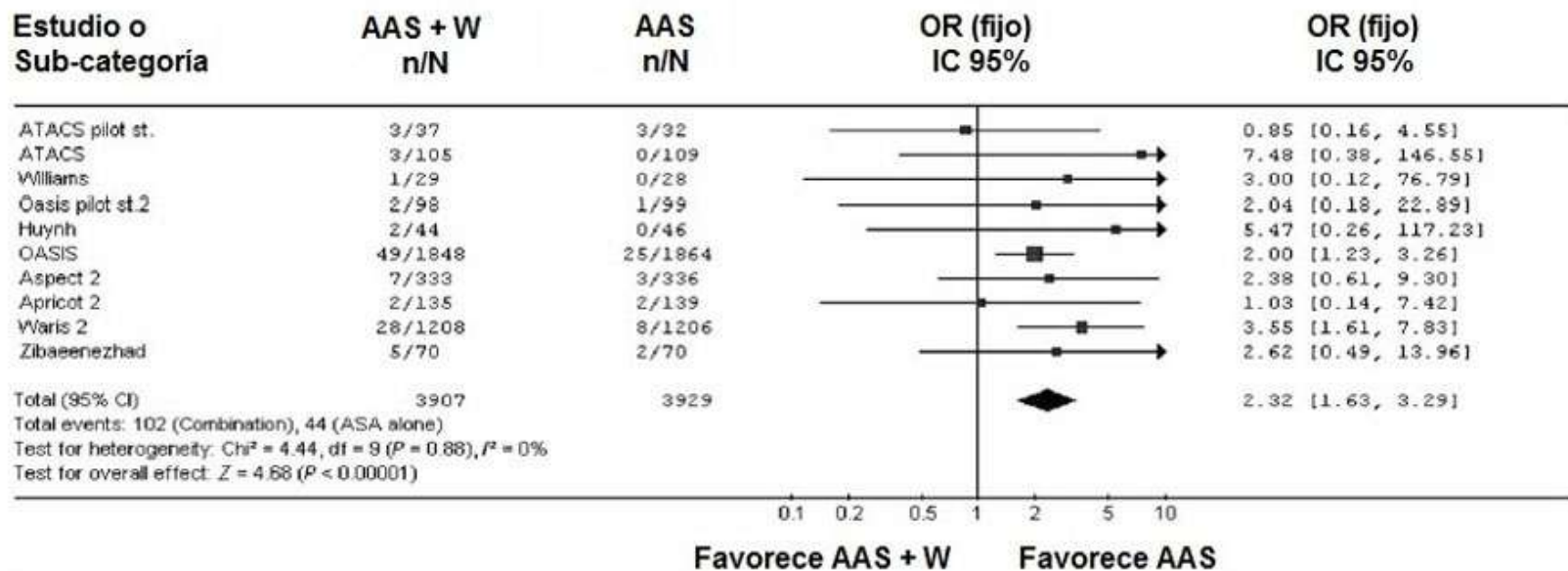
Riesgo de Sangrado Mayor

Medicación	Incidencia (%)	HR (IC 95%); p
ASA 80	1	---
Coumadín (INR 3,0-4,0)	1	1,03 (0,21-5,08); 1,0
ASA 80 + Coumadín (INR 2,0-2,5)	2	2,35 (0,61-9,10); 0,2

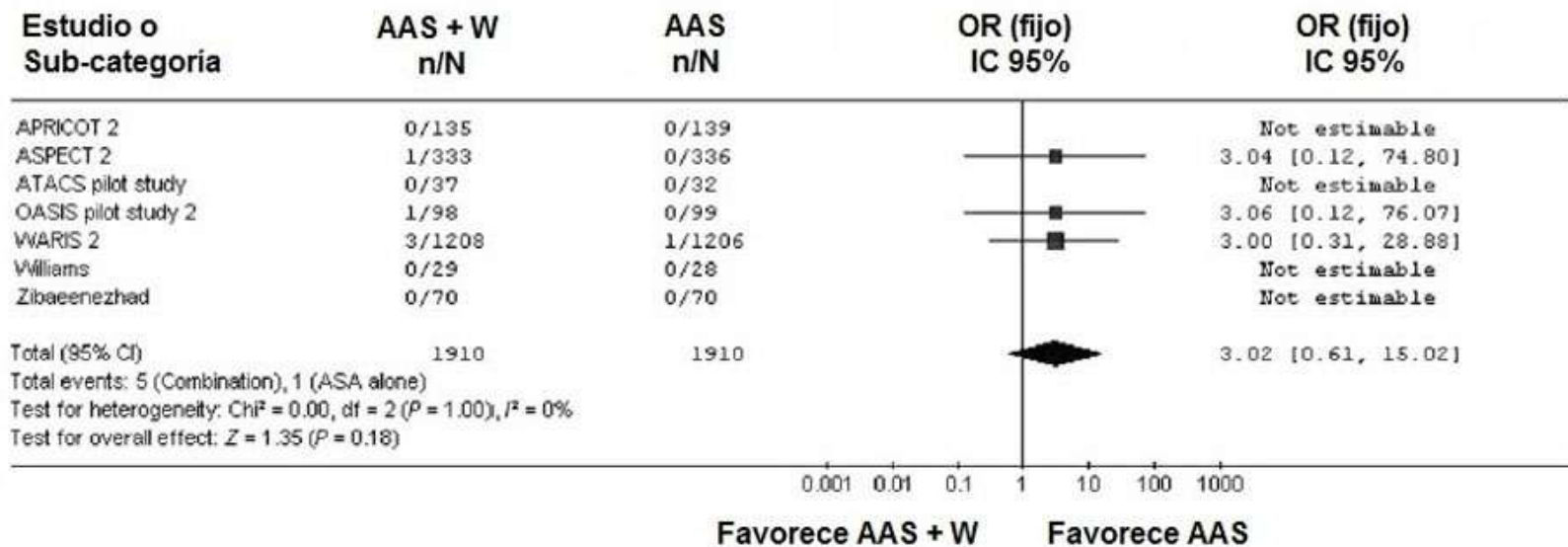
Meta-análisis (14 Estudios; n = 25 307). AAS + Warfarina VS AAS Solo Post SCA. INR 2,0 – 3,0. Mortalidad Total, IM o Ictus Tromboembólicos No Fatales



Meta-análisis (14 Estudios; n = 25 307). AAS + Warfarina VS AAS Solo Post SCA. INR 2,0 – 3,0. Cualquier Sangrado Mayor



Meta-análisis (14 Estudios; n = 25 307). AAS + Warfarina VS AAS Solo Post SCA. INR 2,0 – 3,0. Sangrado Intracraneal

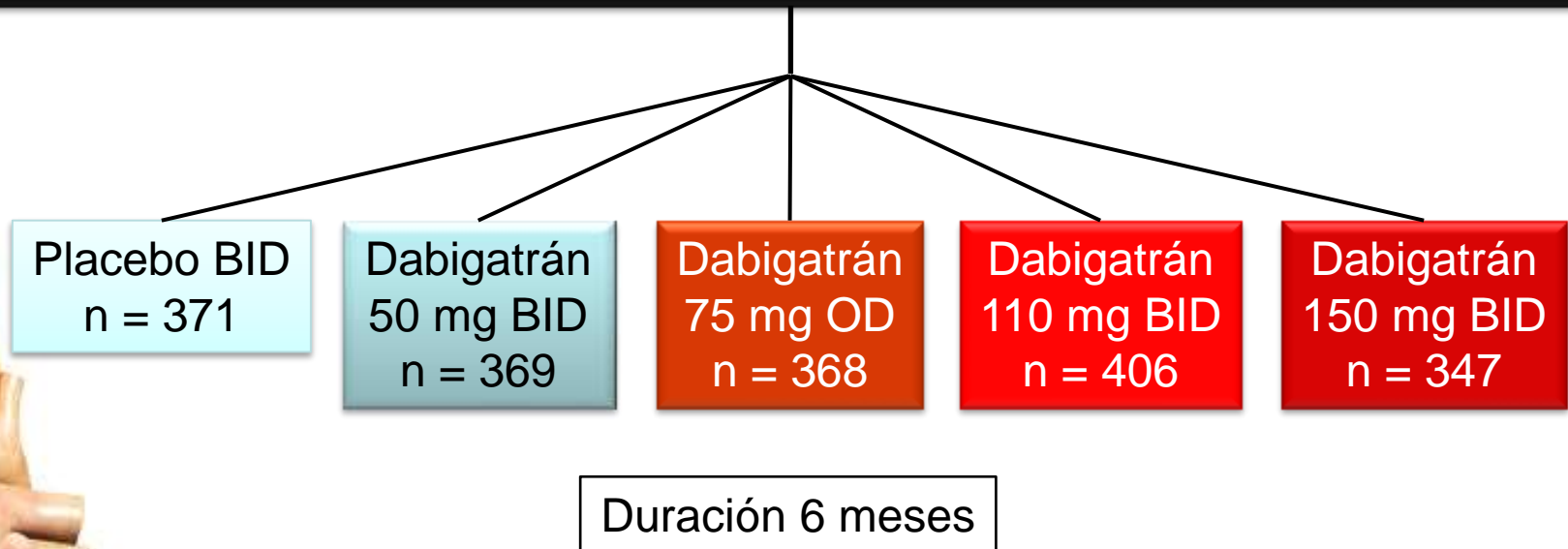


Farmacocinética y Farmacodinamia de la Warfarina y los Nuevos Anticoagulantes Orales

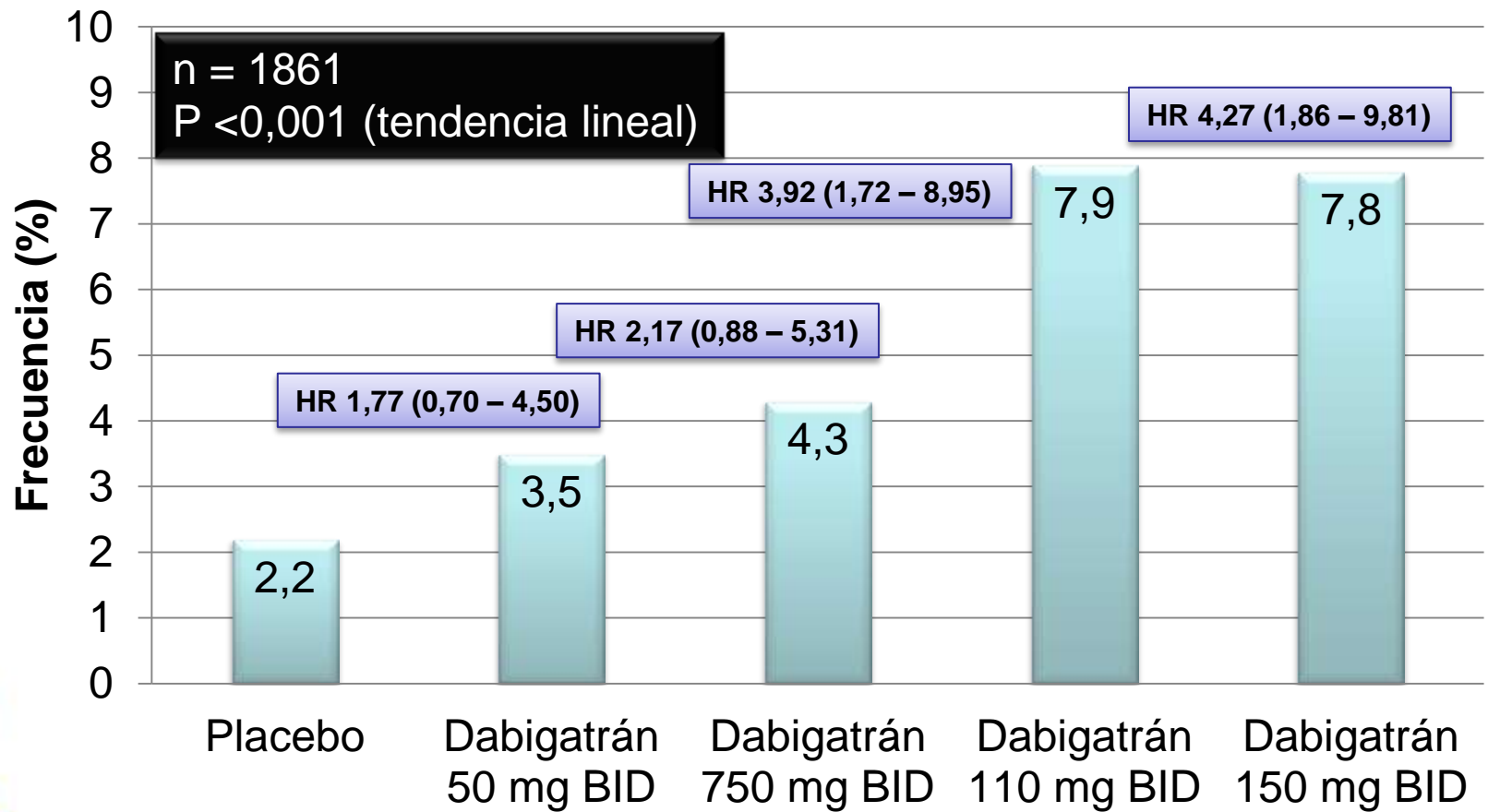
Características	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Diana	VK Epóxido Reductasa (Fs II, VII, IX y X)	Trombina (F IIa)	F Xa	F Xa
T _{máx} (Horas)	72 - 96	1,5 - 3	2 - 4	1 - 3
Vol. Distribución		60 – 70 L	50 L	«Bajo»
Vida Media (H)	40	12 - 14	9 - 13	9 - 14
Metabolismo	Hígado – CYP2C9	Conjugación	Hígado – CYP3A4 y 2J2	Parcialmente CYP3A4
Eliminación	Bilis y Orina	80% renal, 20% fecal	66% fecal, 33% renal	75% fecal, 25% renal
Administración	OD	OD o BID	OD	BID

RE-DEEM: Dabigatrán Etexilato en SCA

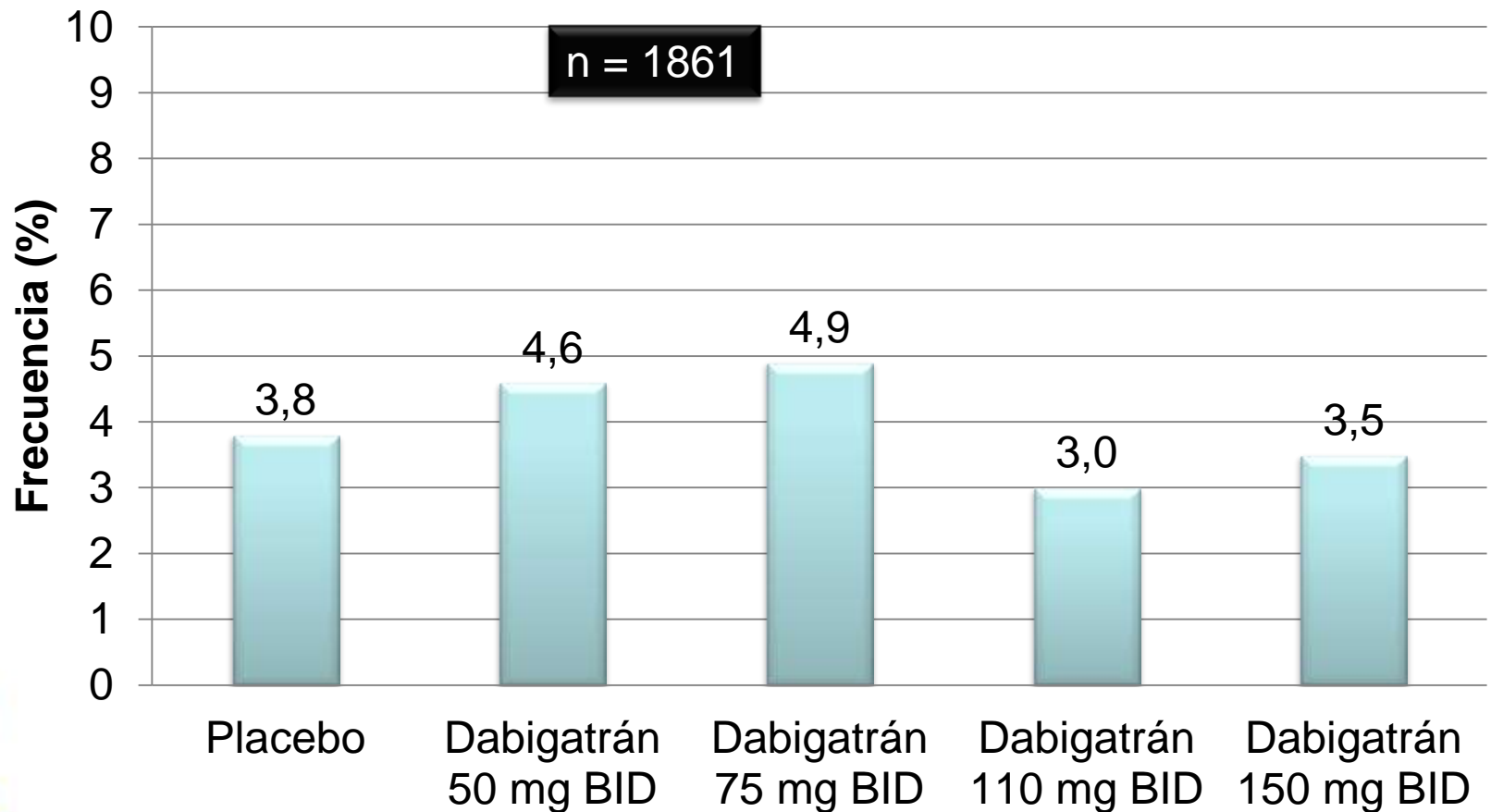
IM-CEST (60%)/IM-SEST (40%). $7,5 \pm 3,8$ d. ≥ 1 FR para complicaciones CV
N = 1861. Edad \bar{X} = 62 a. Mujeres: 24%. ICP = 54%
ASA y Clopidogrel 99,2%



RE-DEEM: Dabigatrán en SCA. Desenlace Primario: Sangrado Mayor o Menor Clínicamente Relevante



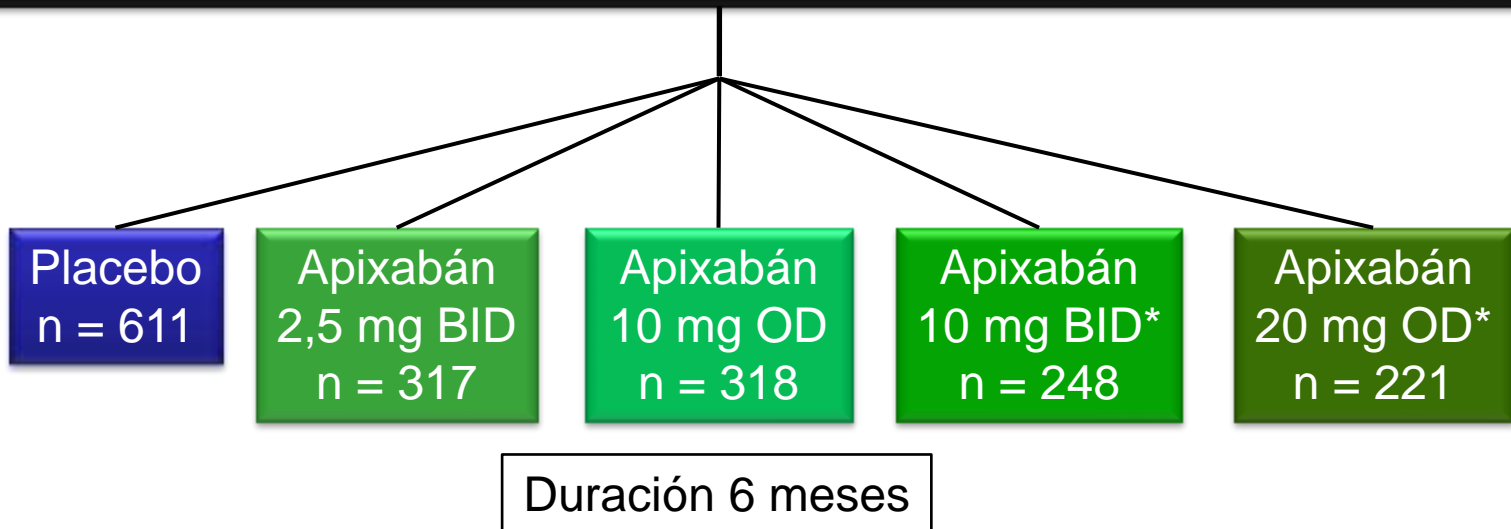
RE-DEEM: Dabigatrán en SCA. Muerte CV, IM No Fatal o Ictus No Hemorrágico



APPRAISE-1. Apixaban for PRvention of Acute Ischemic Safety Events. Fase II

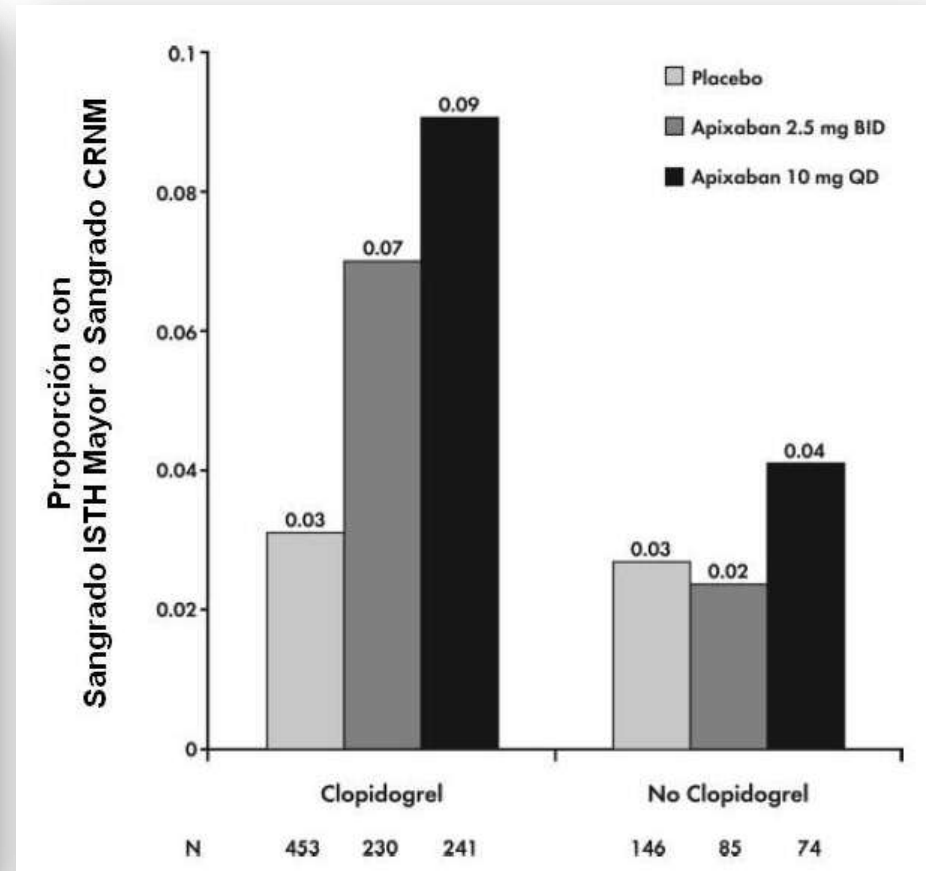
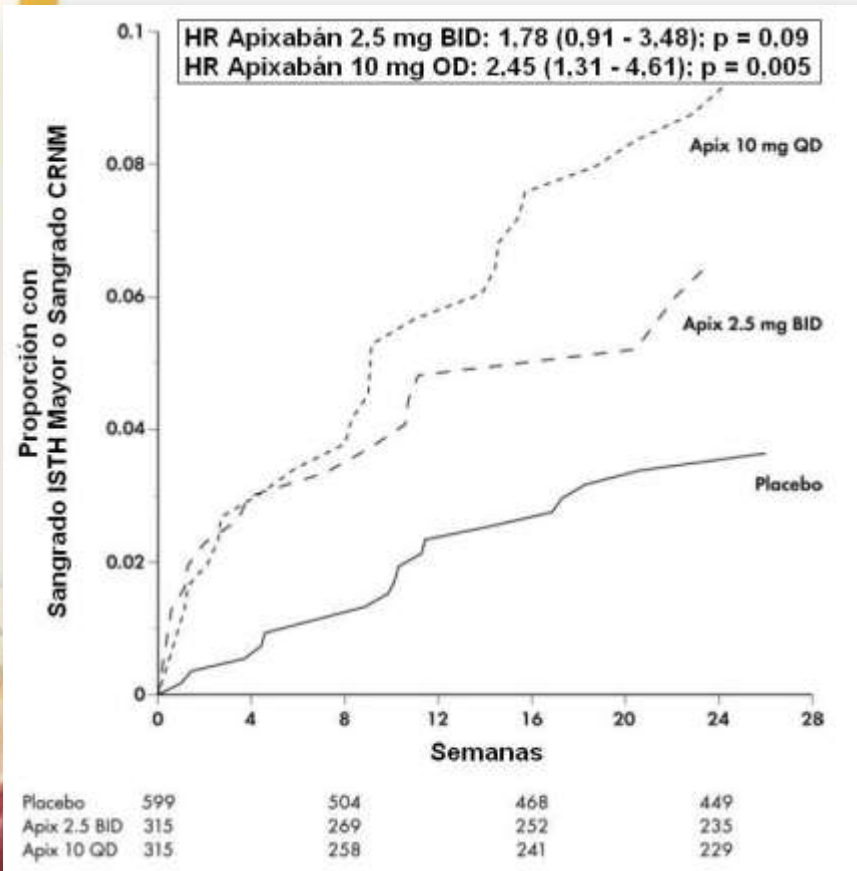
IM-CEST (63%)/IM-SEST (30%)/AI (8%) <7 d. ≥ 1 FR para isquemia recurrente
N = 1715. ICP = 65%

ASA ≤ 165 mg/d: todos. Clopidogrel: Discreción investigador

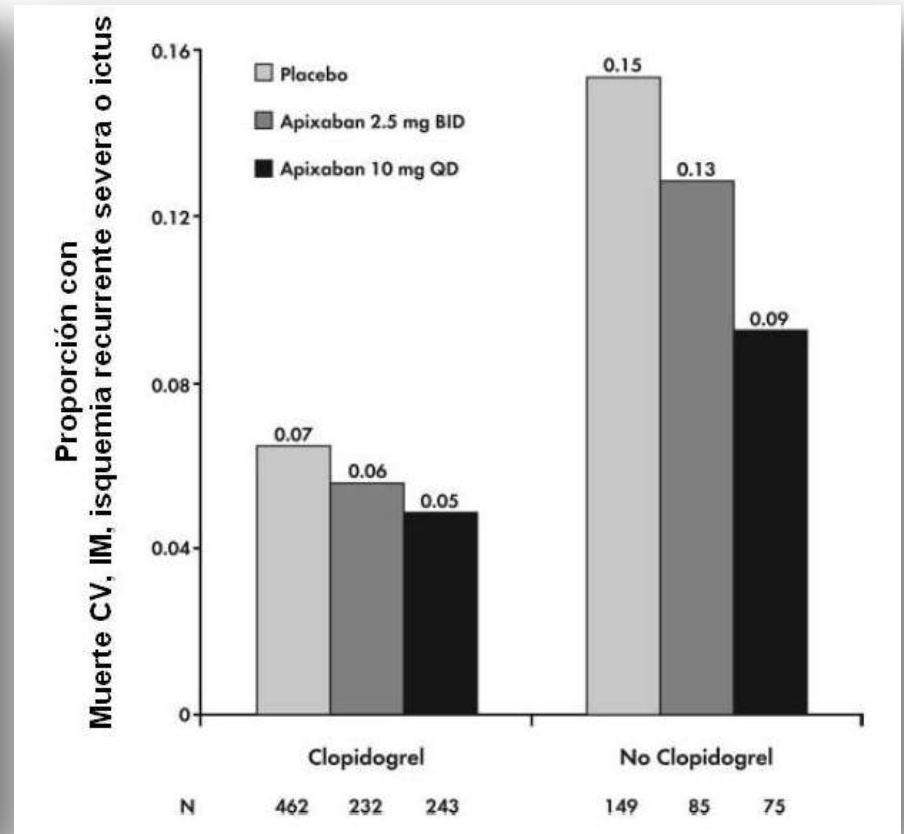
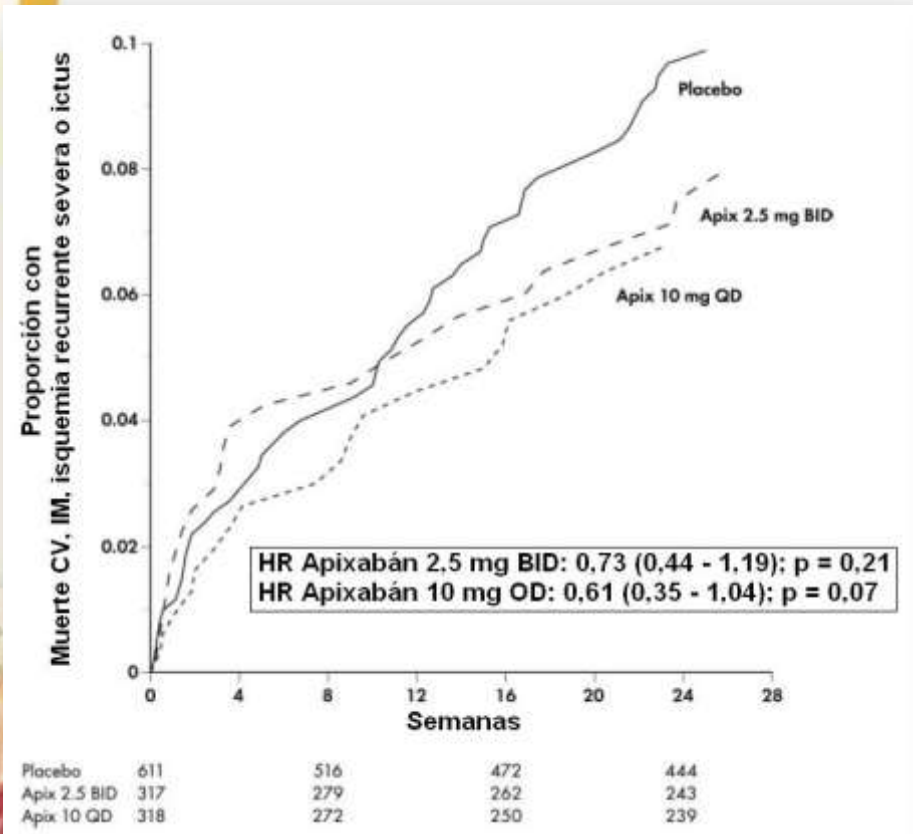


* Suspendidos por exceso de sangrado

APPRAISE-1. Sangrado Mayor o No Mayor Clínicamente Relevante



APPRAISE-1. Muerte CV, IM, Isquemia Recurrente Severa o Ictus Isquémico



APPRAISE-2. Apixaban for PRvention of Acute Ischemic Safety Events. Fase III

17/3/09 al 18/11/10 (parado). Previsto hasta nov 2011
N = 7392/10 800 con SCA de <7 d. y ≥ 2 factores de alto riesgo
IM-CEST (40%)/IM-SEST (42%)/AI (18%)
Coronariografía = 52%. ICP = 44%. Tratamiento médico = 55%
ASA ≤ 165 mg/d: 97%. ASA + Antagonista P2Y₁₂ (>clopidogrel): 81%

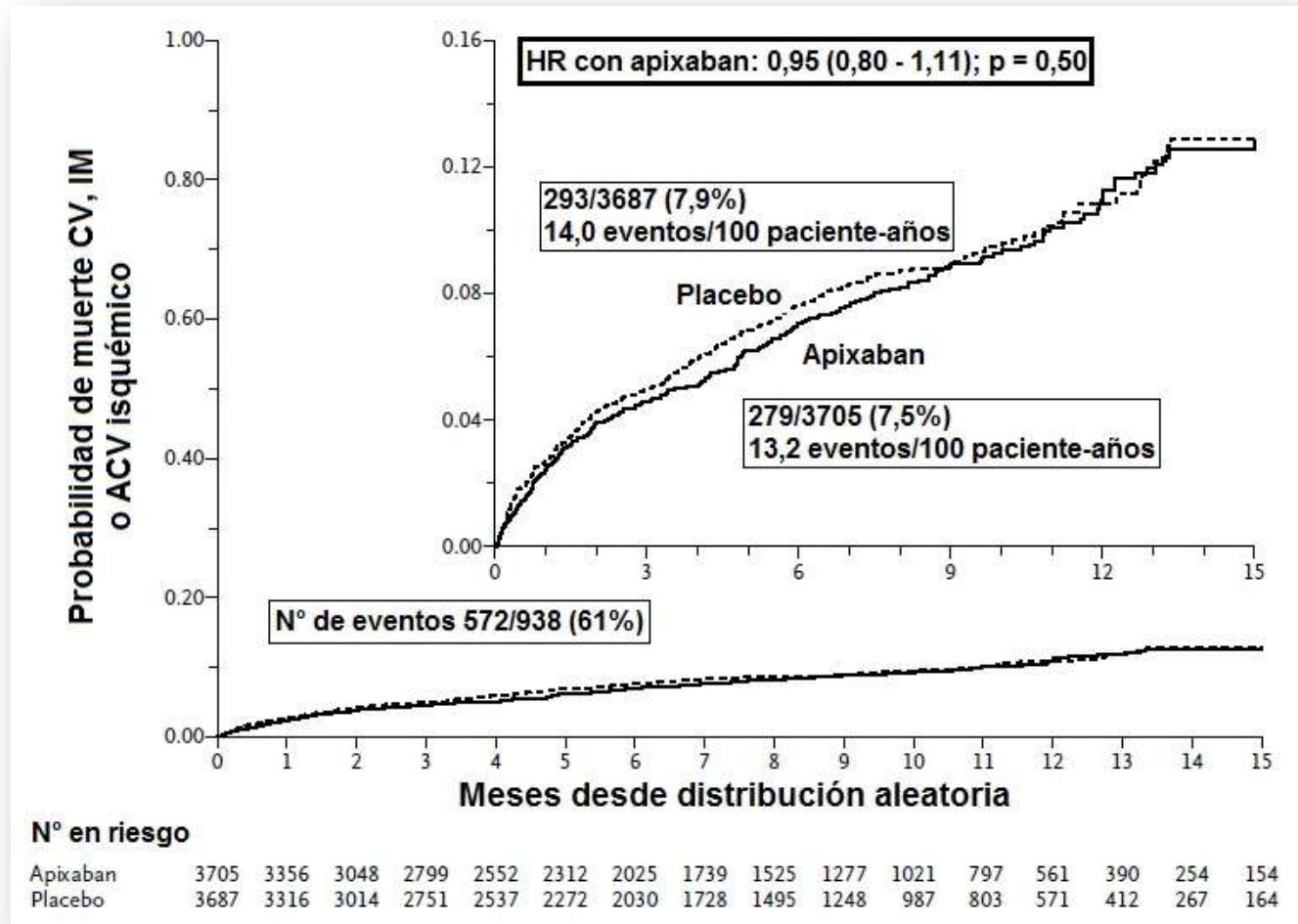
Distribución aleatoria
6 (4 – 7) días post evento índice
2 (2 – 4) días post discontinuación antitrombóticos parenterales (81%)

Placebo
n = 3687
Exposición 185 (75 – 298) días
Seguimiento 242 (131 – 352)

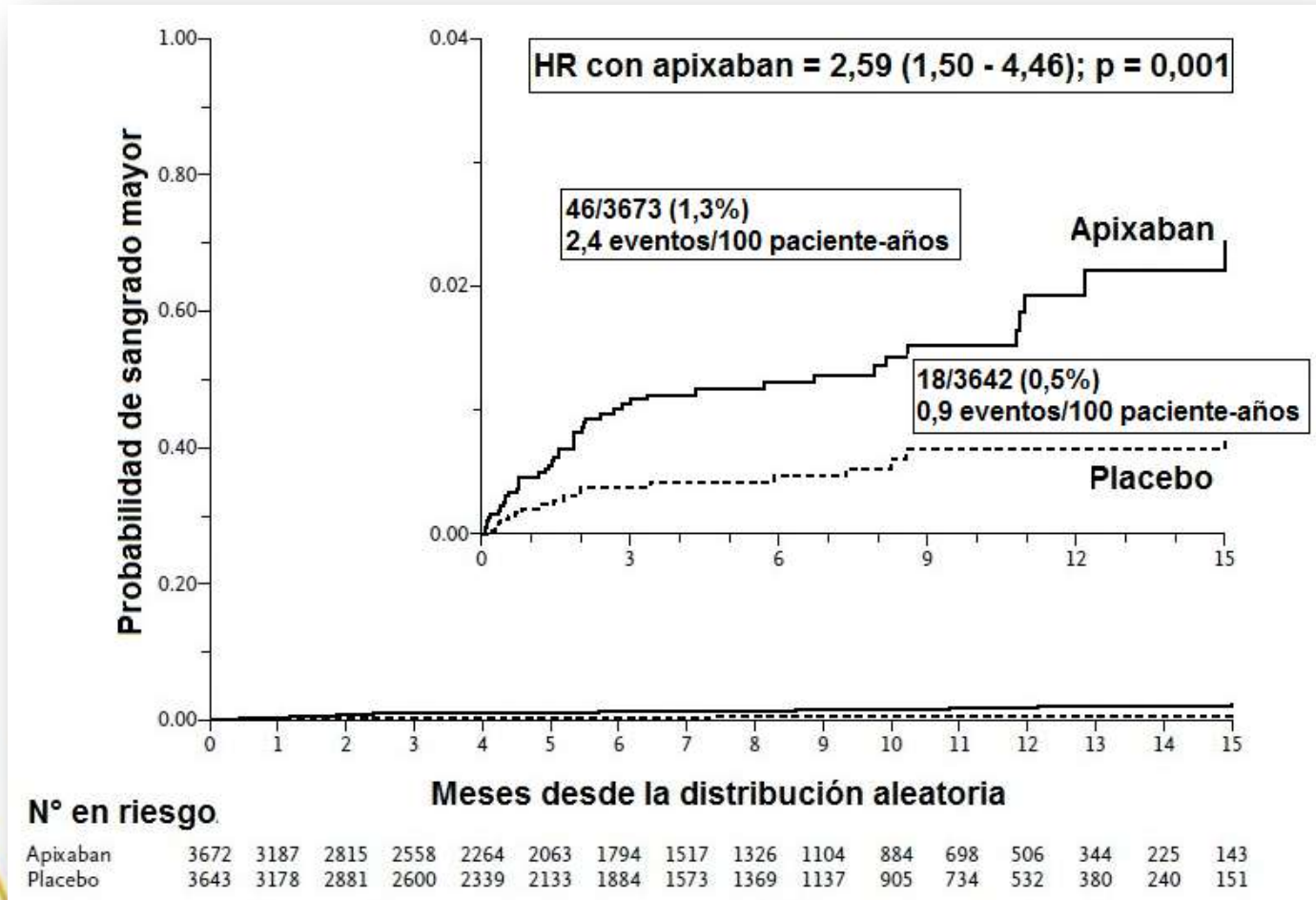
Apixabán
5 mg BID (2,5 mg BID si ClCr <40 mL/min.)
n = 3687
Exposición 175 (66 – 293) días
Seguimiento 240 (132 – 352)

Alexander JH, et al. *NEJM* 2011;365:699-708

APPRAISE-2. Muerte CV, IM o Ictus Isquémico



APPRAISE-2. Sangrado Mayor



APPRAISE-2.

Conclusiones

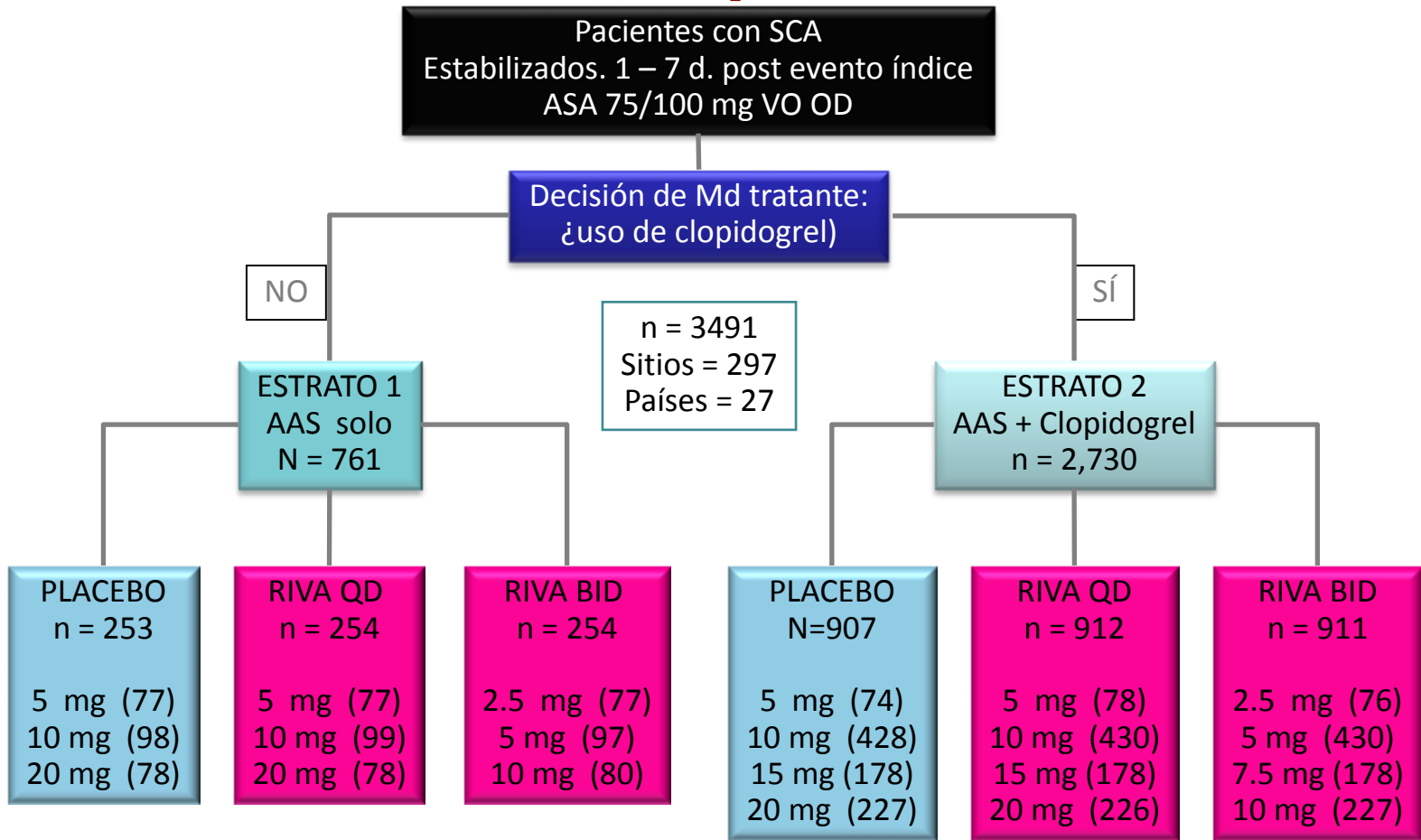
- ❖ Resultados consistentes en todos los sub-grupos
 - ❖ Aspirina + clopidogrel VS aspirina
 - ❖ Revascularización VS Tratamiento no invasivo
- ❖ La combinación antiplaquetarios/anticoagulantes es una aproximación atractiva, **pero ...**
- ❖ Esta amplia terapia antitrombótica puede poseer un riesgo de sangrado inaceptable

ATLAS ACS 1 – TIMI 46. Diseño del Estudio y Población

- ❖ Estudio Fase II, aleatorio, doble ciego, placebo-controlado, grupos paralelos, con escalonamiento de dosis, en pacientes con SCA
 - ❖ Angina Inestable, o
 - ❖ IAM sin elevación del segmento ST, o
 - ❖ IAM con elevación del segmento ST
- ❖ Rivaroxabán en combinación con aspirina o aspirina más tienopiridina



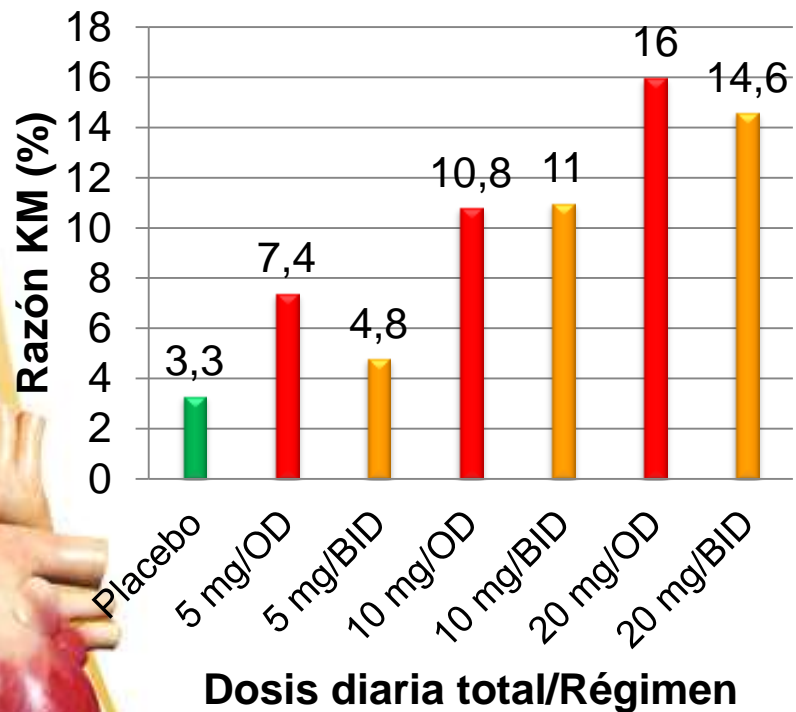
ATLAS ACS 1 – TIMI 46. Diseño



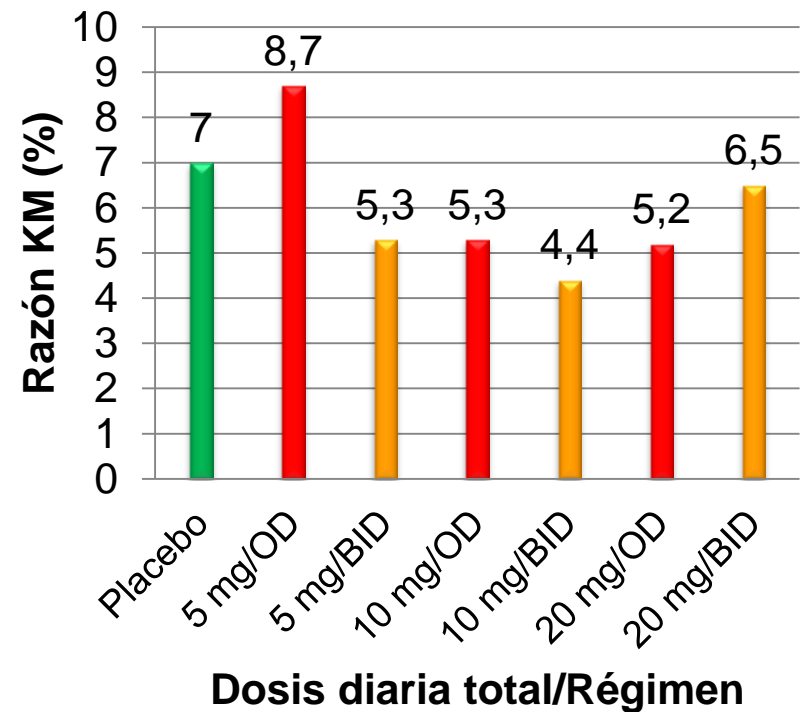
Tratamiento por 6 meses

ATLAS ACS 1 – TIMI 46

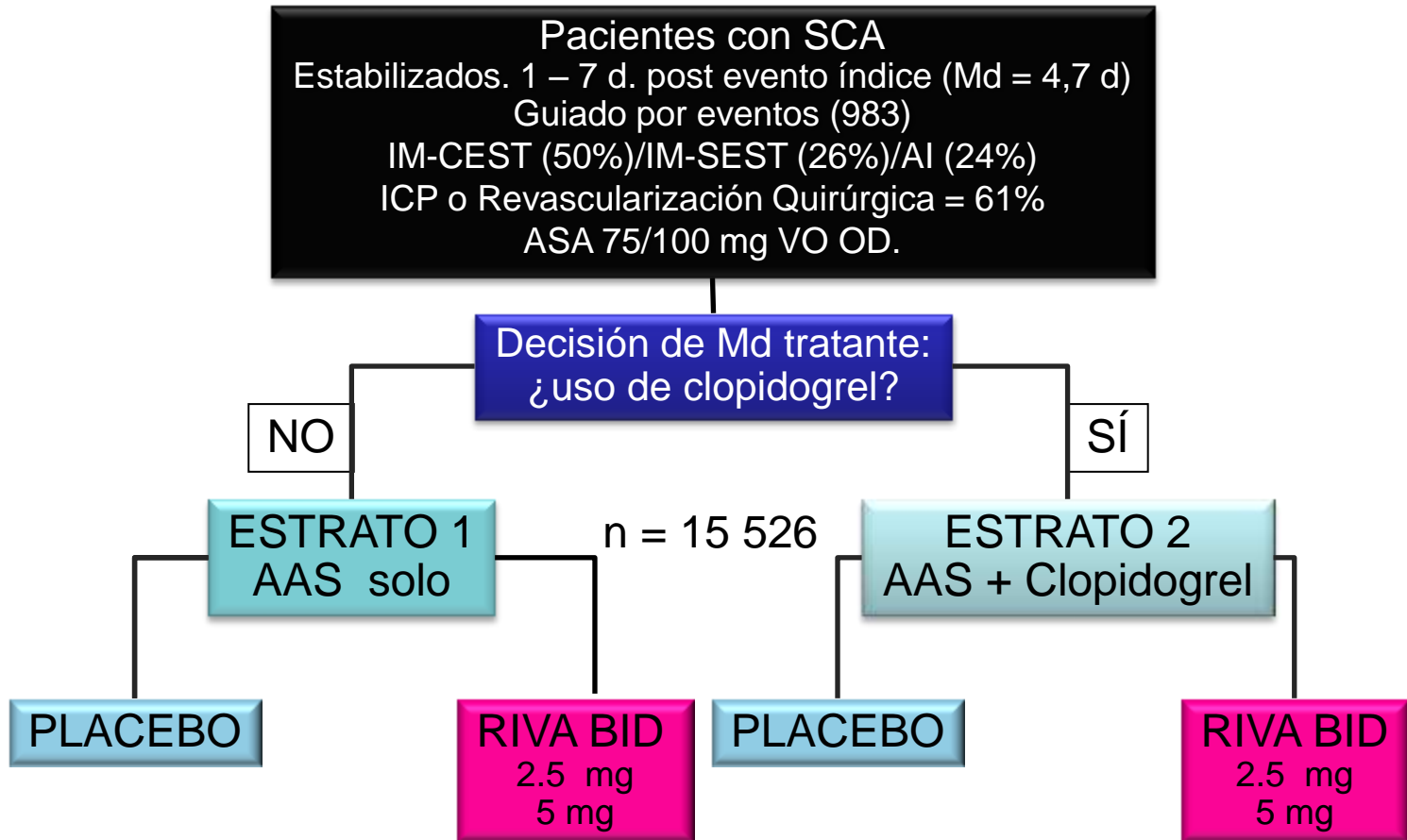
Sangrado TIMI Mayor, TIMI Menor o que Requiere Atención Médica. Población Total



Muerte, IM, Ictus o Isquemia Recurrente Severa que Requiere Revascularización. Población Total



ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Diseño



Duración Promedio de Tratamiento 13,1 m. (Máximo Seguimiento 31 m.)

Desenlace primario de eficacia: Muerte CV, IM o Ictus

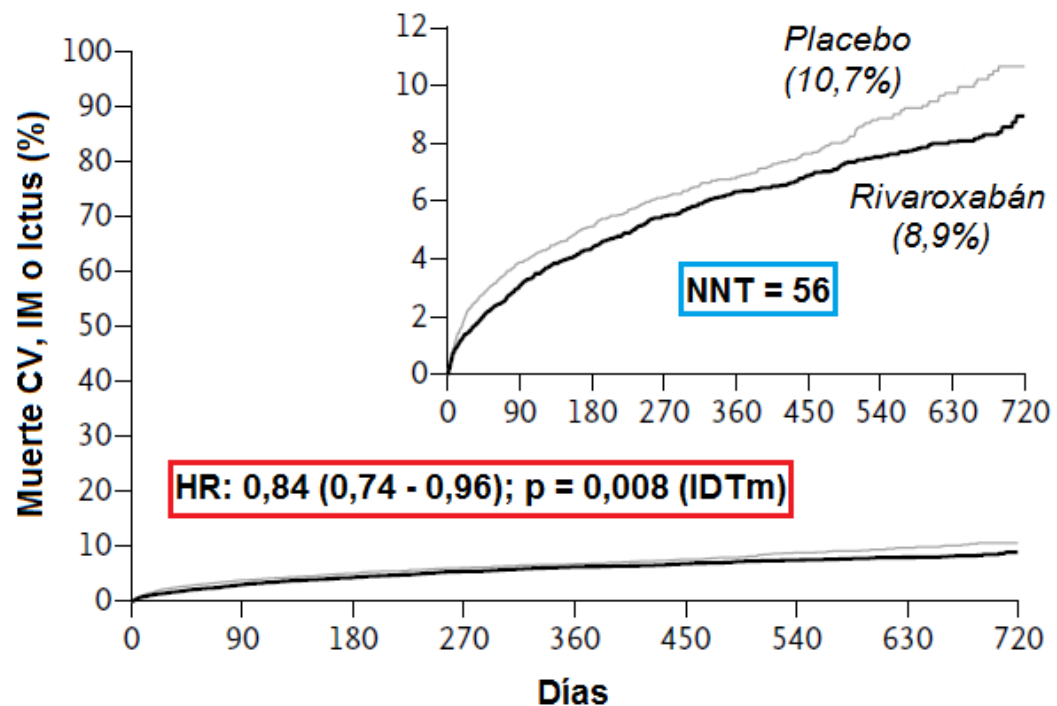
Desenlace primario de seguridad: Sangrado TIMI mayor no relacionado con RMQx

ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Uso de Agentes Antiplaquetarios (Mediana de Duración de Tienopiridinas: 13,3 meses)

Medicación*	Aspirina (%)	Tienopiridinas (%)
Rivaroxabán 2,5 mg BID (n = 5174)	98,7	92,6
Rivaroxabán 5 mg BID (n = 5176)	98,5	93,0
Placebo (n = 5176)	98,7	92,9

* Mediana de duración = 13,1 meses

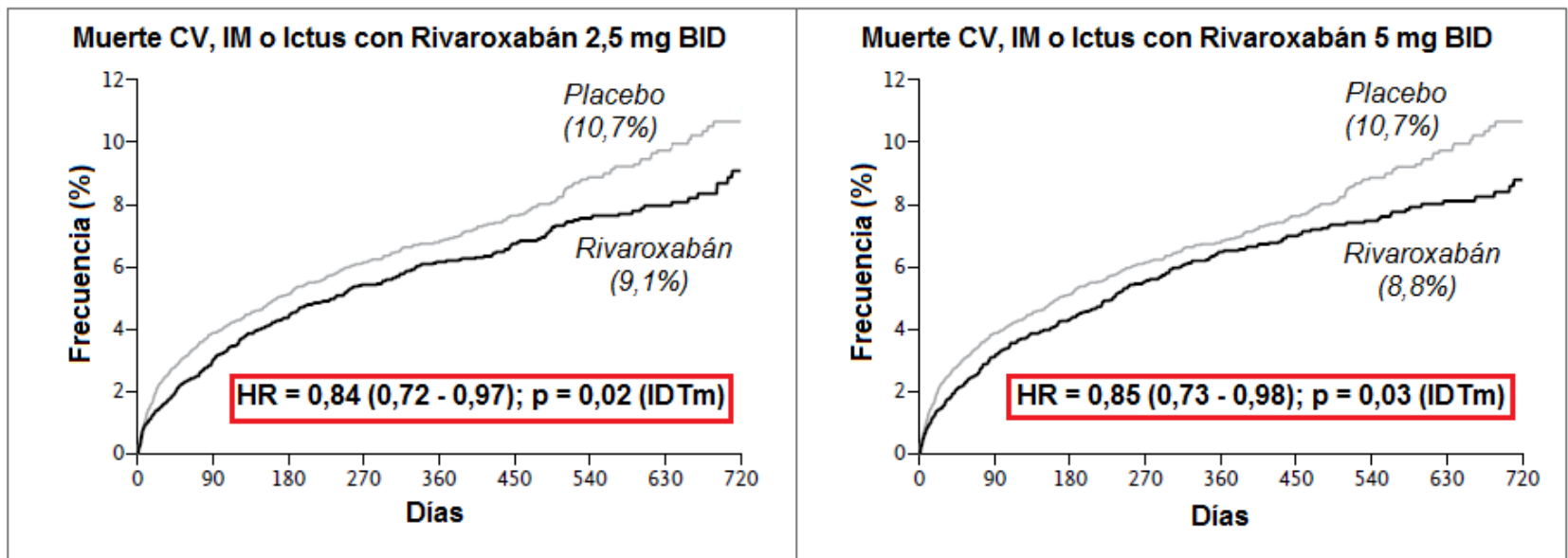
ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Rivaroxabán Iniciado en los 7 Primeros Días de un SCA, Estable, Reduce el Riesgo de Muerte CV, IM o Ictus



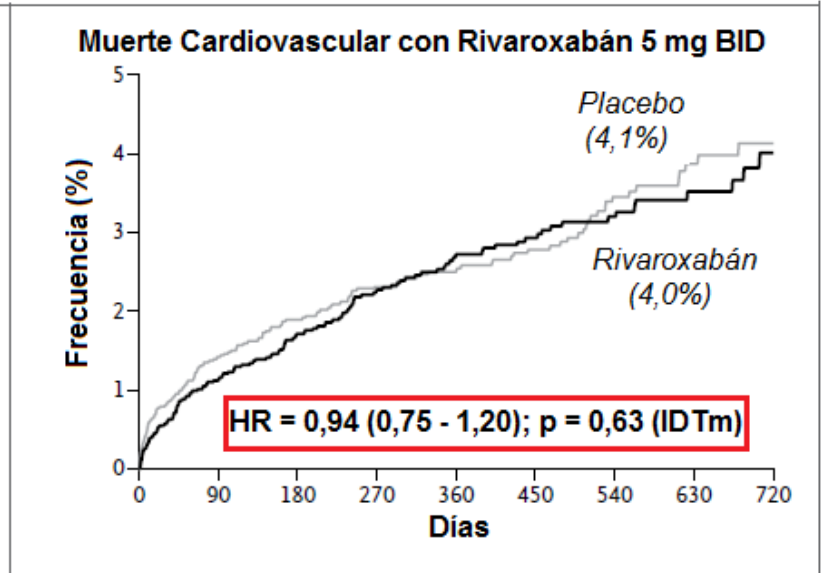
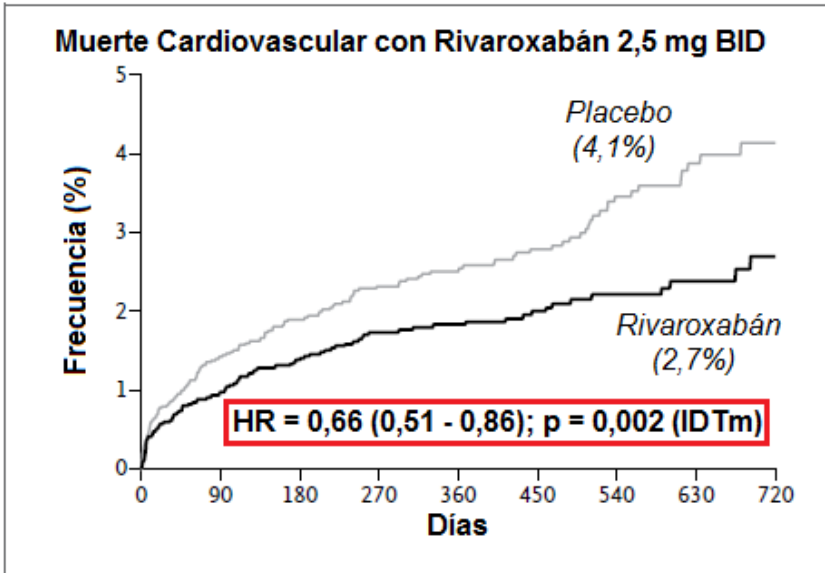
N° en riesgo

Rivaroxabán	10,229	8817	7797	6324	5137	3967	2830	1747	831
Placebo	5,113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421

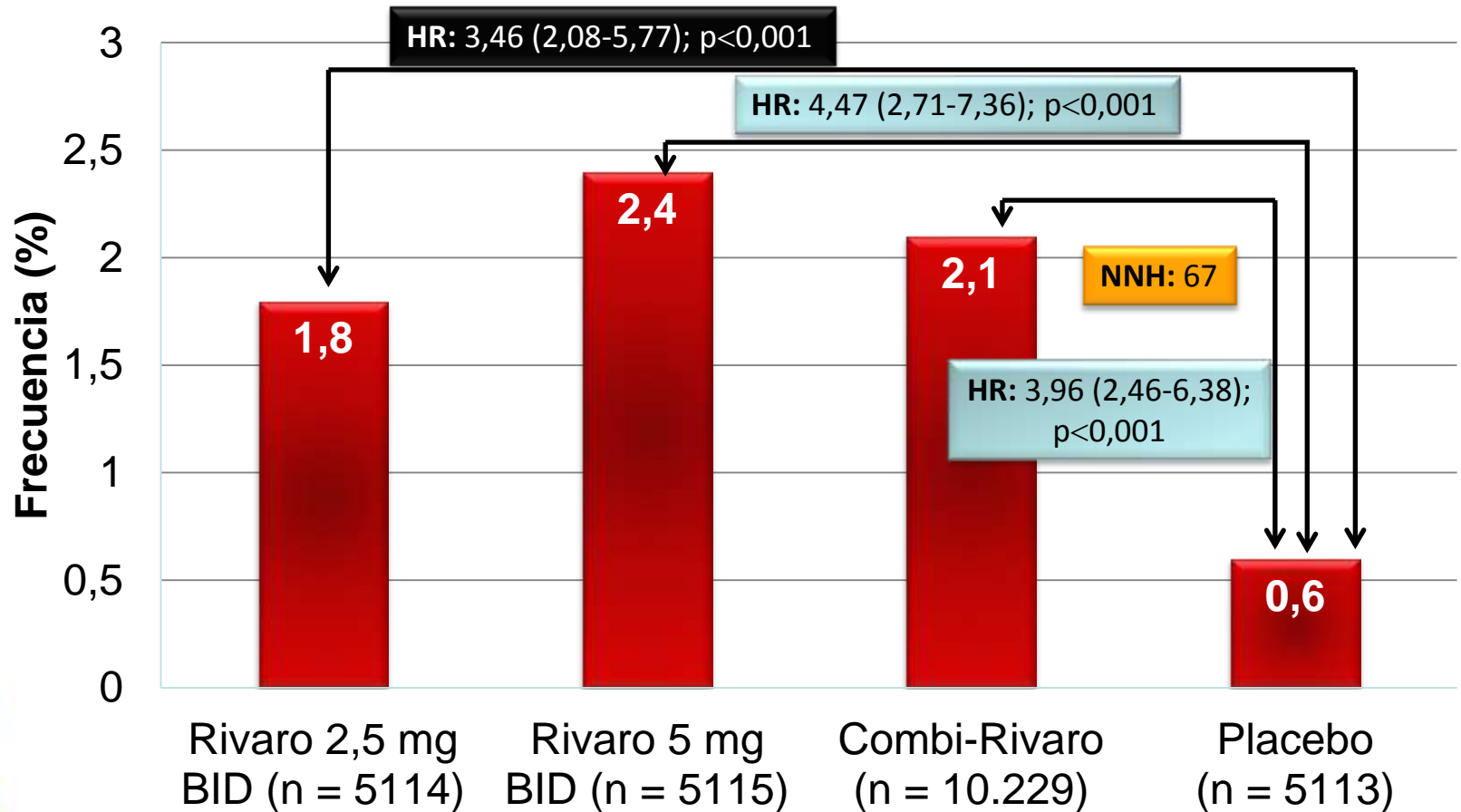
ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Desenlace Primario de Eficacia Según Dosis de Rivaroxabán



ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Muerte de Origen CV Según Dosis de Rivaroxabán

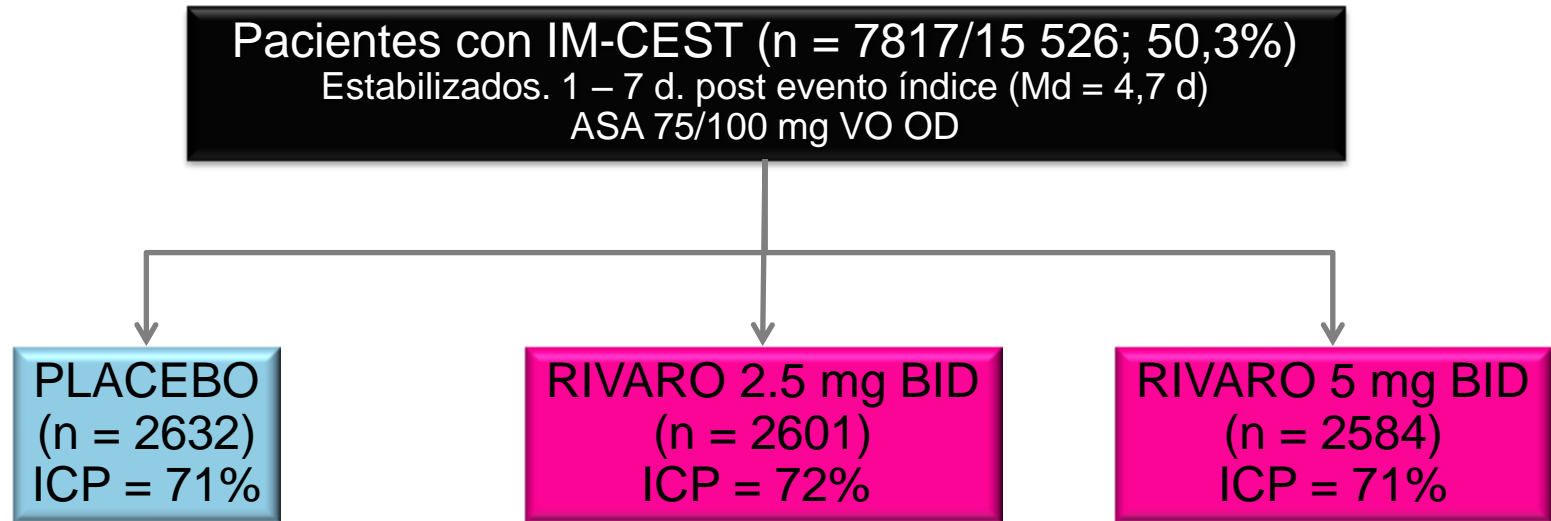


ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Sangrado TIMI Mayor No Asociado con Cirugía de Revascularización



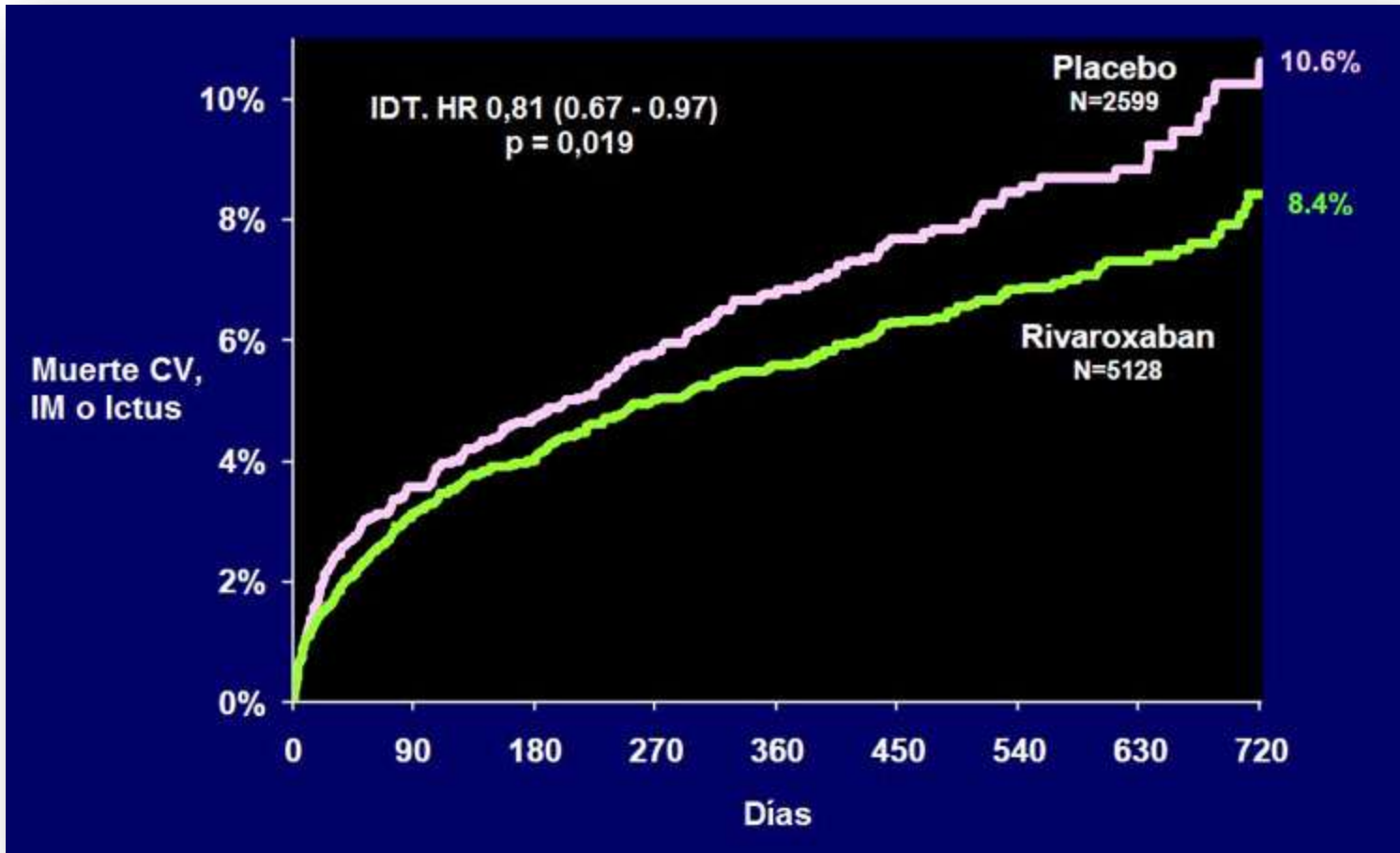
ATLAS ACS 2 – TIMI 51.

Pacientes con IM-CEST



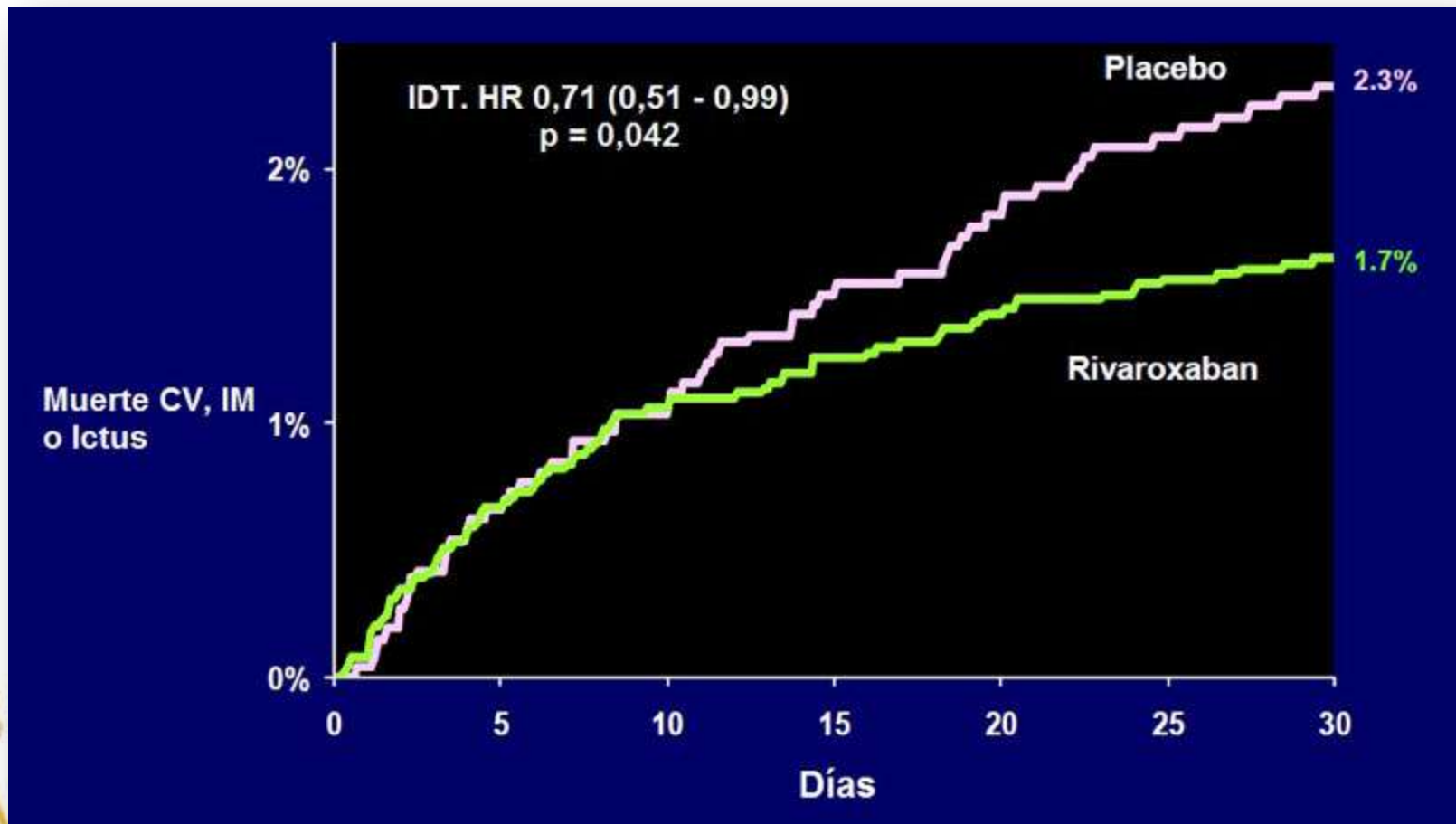
Desenlace primario de eficacia: Muerte, IM o Ictus
Desenlace primario de seguridad: Sangrado TIMI mayor no relacionado con RMQx

ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Pacientes con IM-CEST. Muerte CV, IM o Ictus

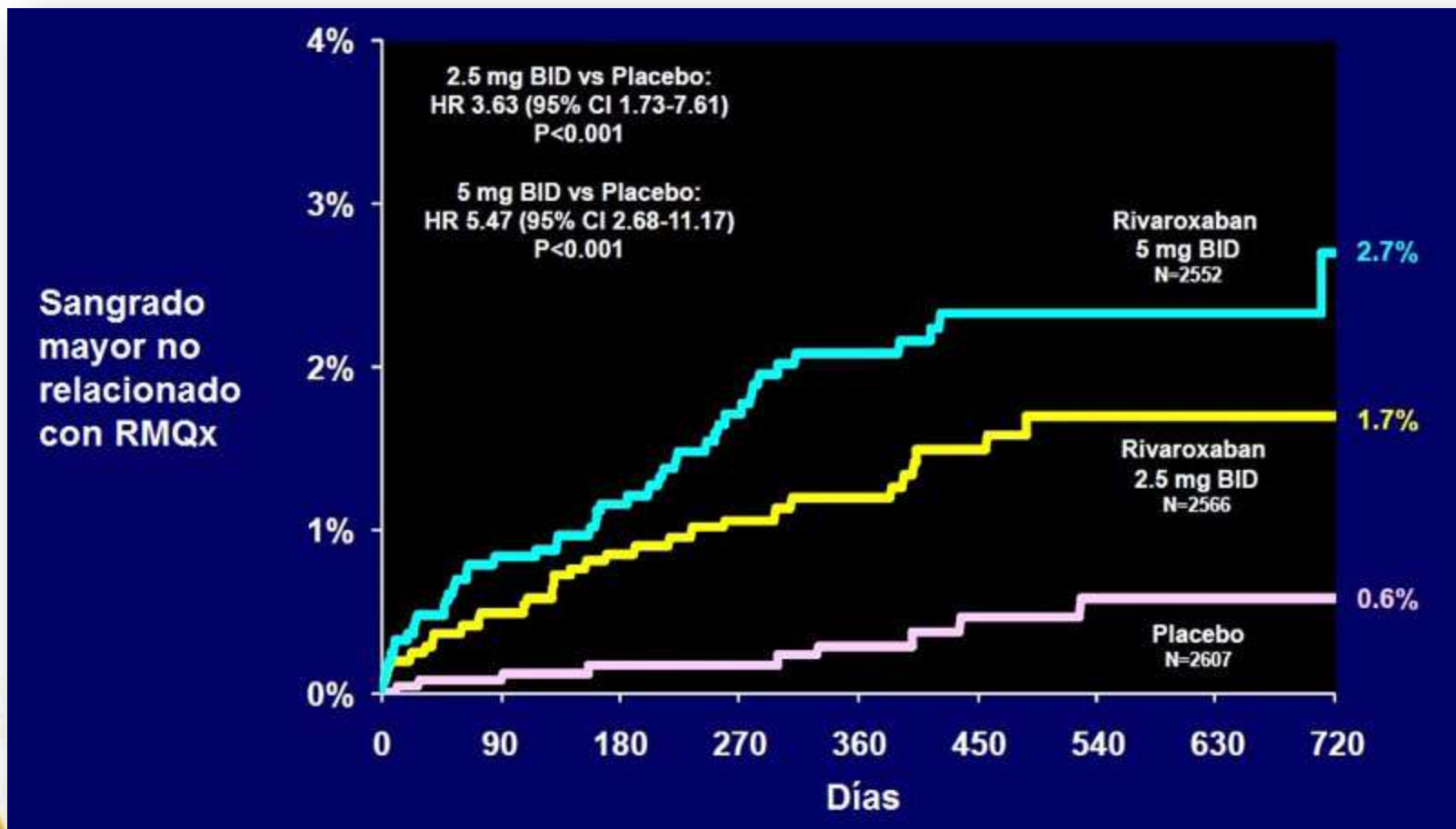


Mega JL et al. Presented at the ESC Congress 2012. Aug 25-29, 2012; Munich - Germany

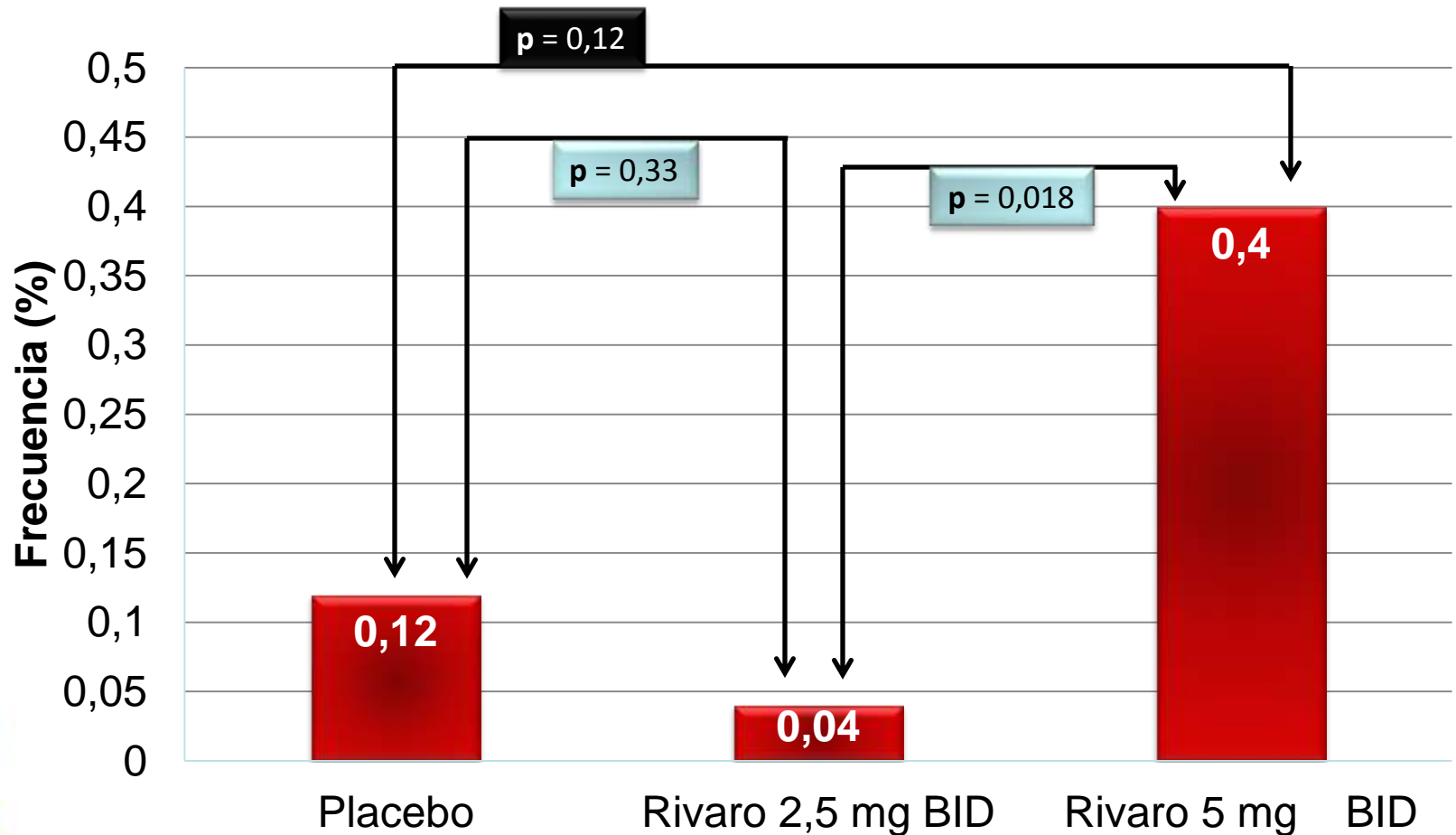
ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Pacientes con IM-CEST. Muerte CV, IM o Ictus a los 30 Días



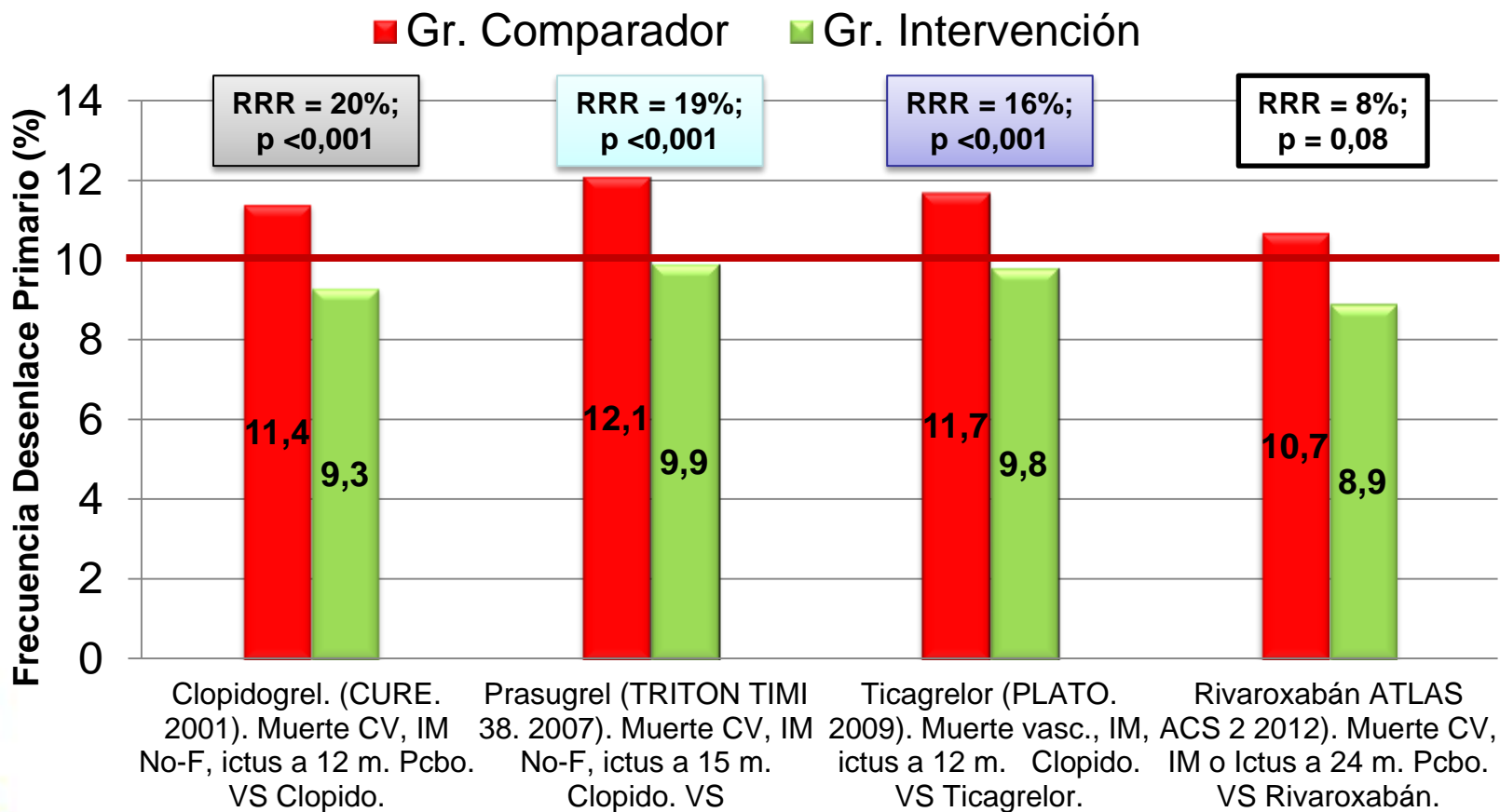
ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Pacientes con IM-CEST. Sangrado Mayor No Relacionado con Cirugía de Revascularización Miocárdica



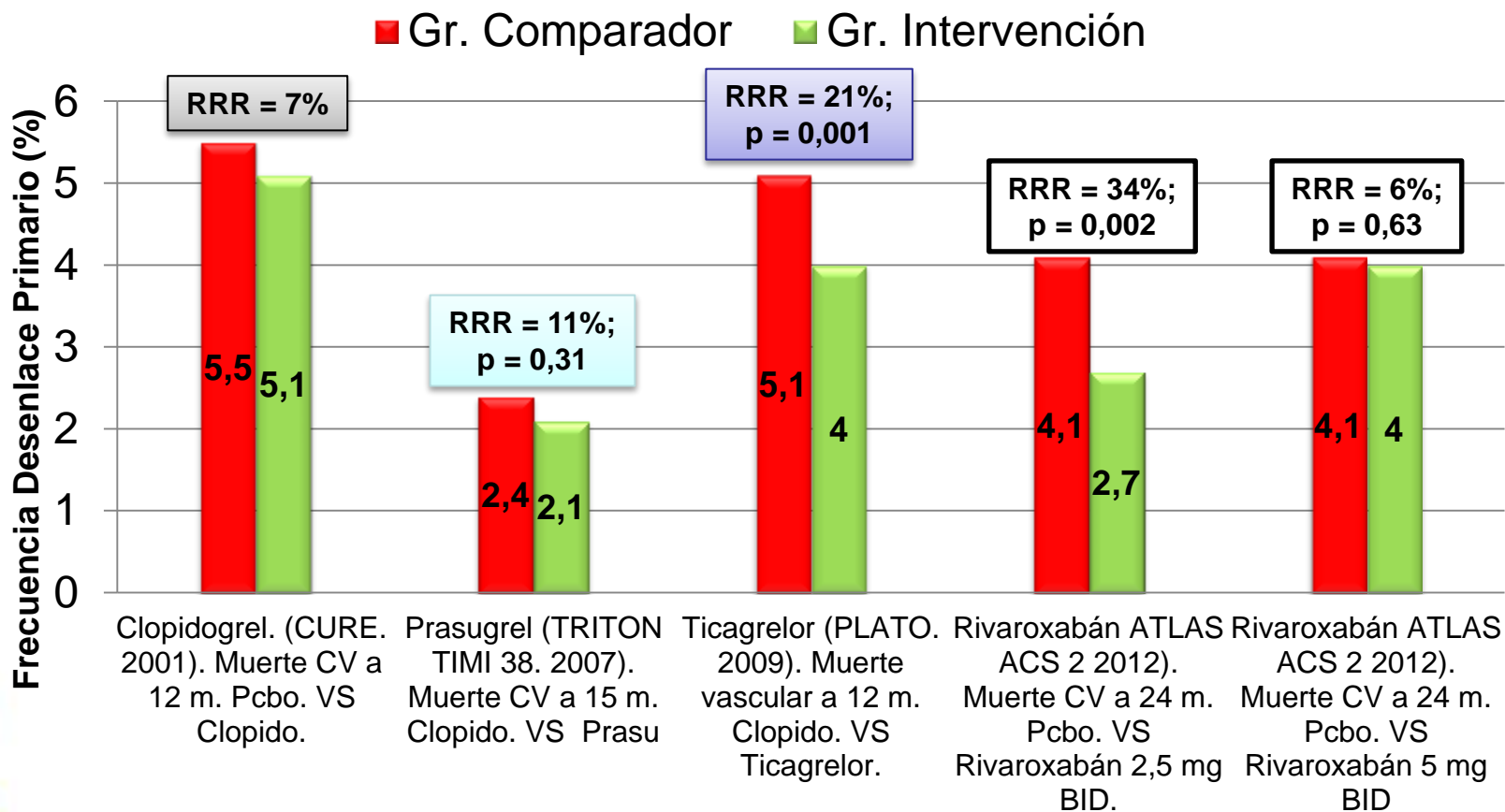
ATLAS ACS 2 – TIMI 51. Pacientes con IM-CEST. Sangrado Fatal



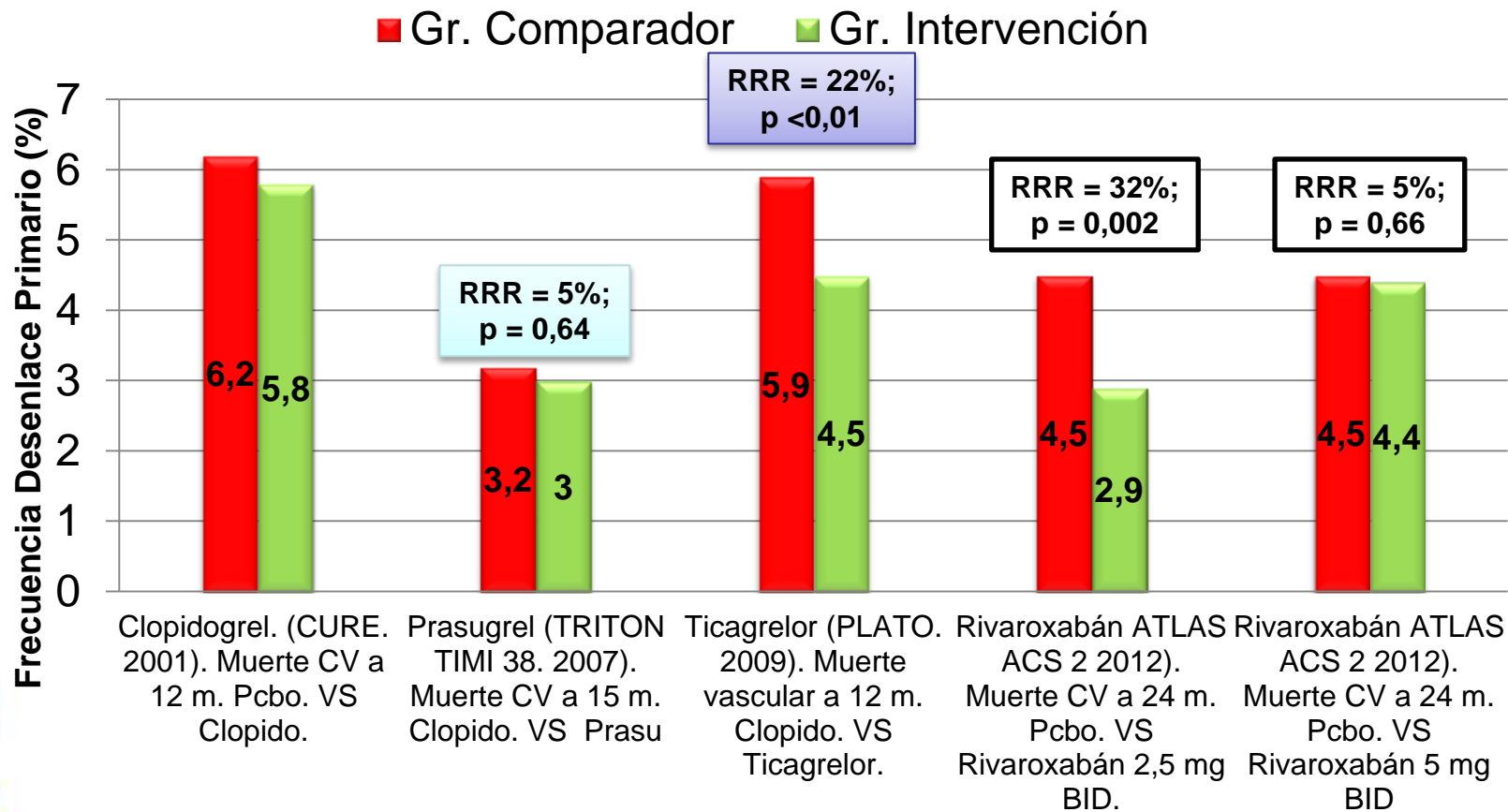
Agentes Antitrombóticos en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Eficacia



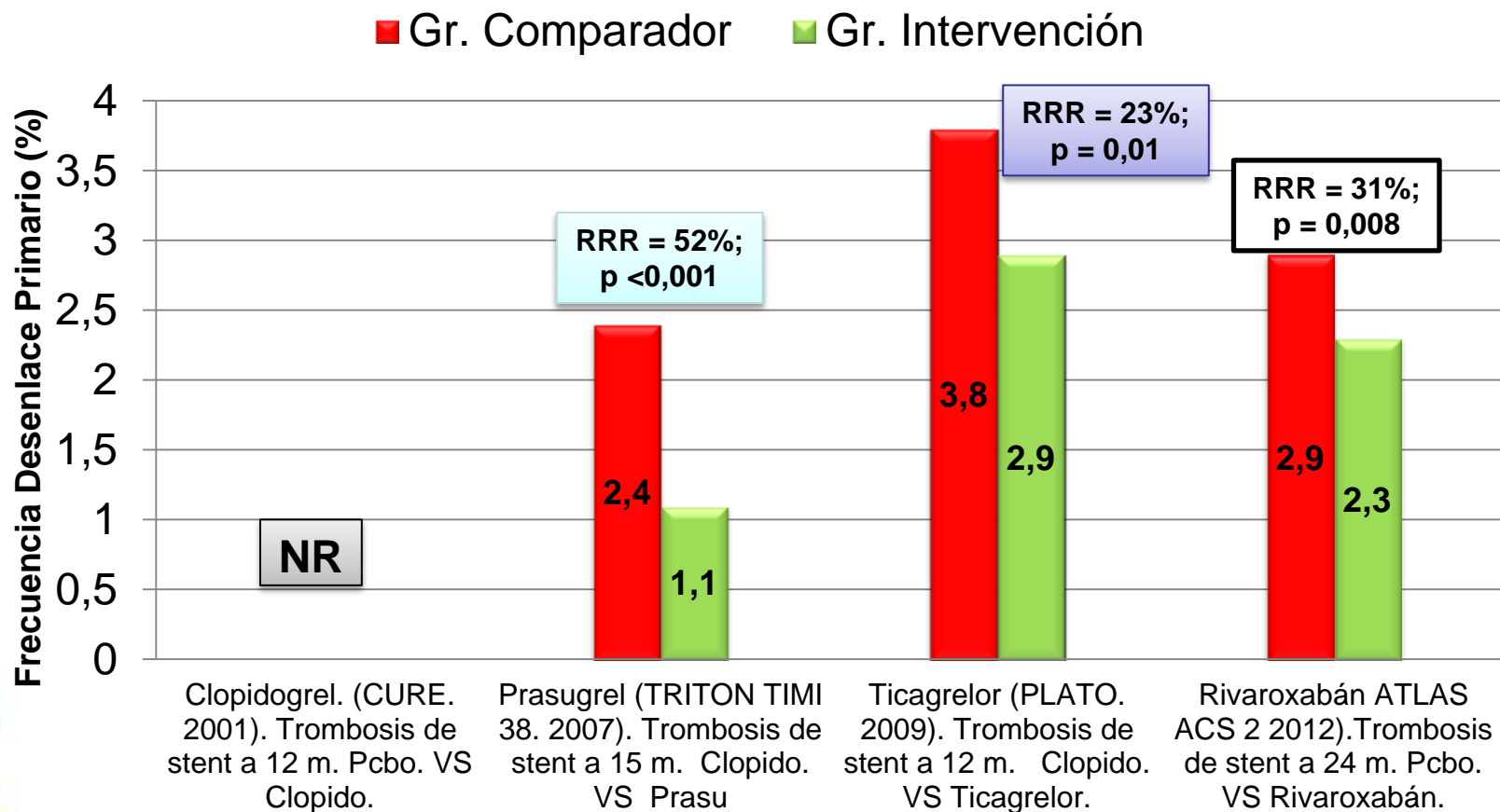
Agentes Antitrombóticos en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Muerte CV



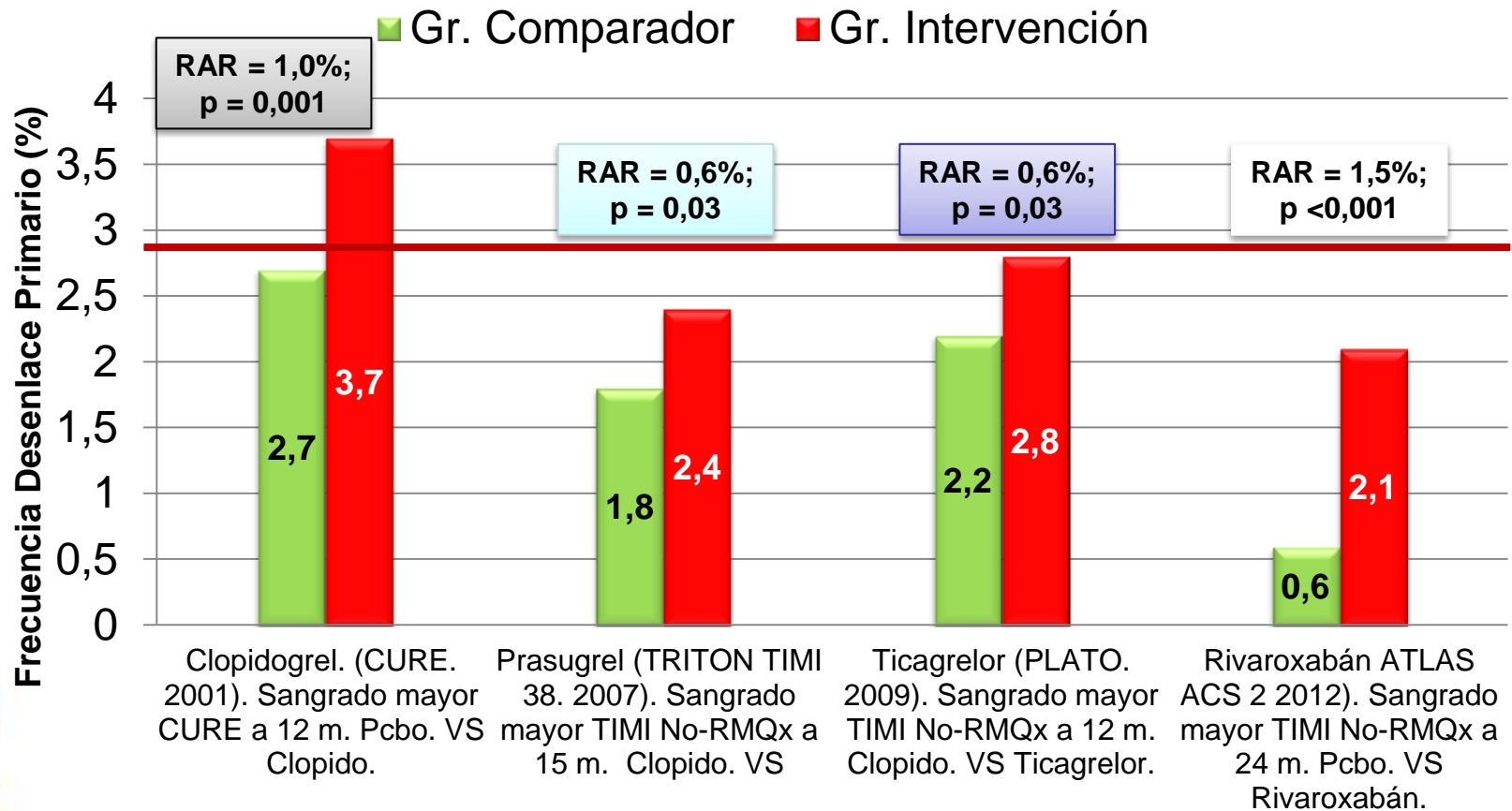
Agentes Antitrombóticos en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Muerte por Todas las Causas



Agentes Antitrombóticos en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Trombosis del *Stent*

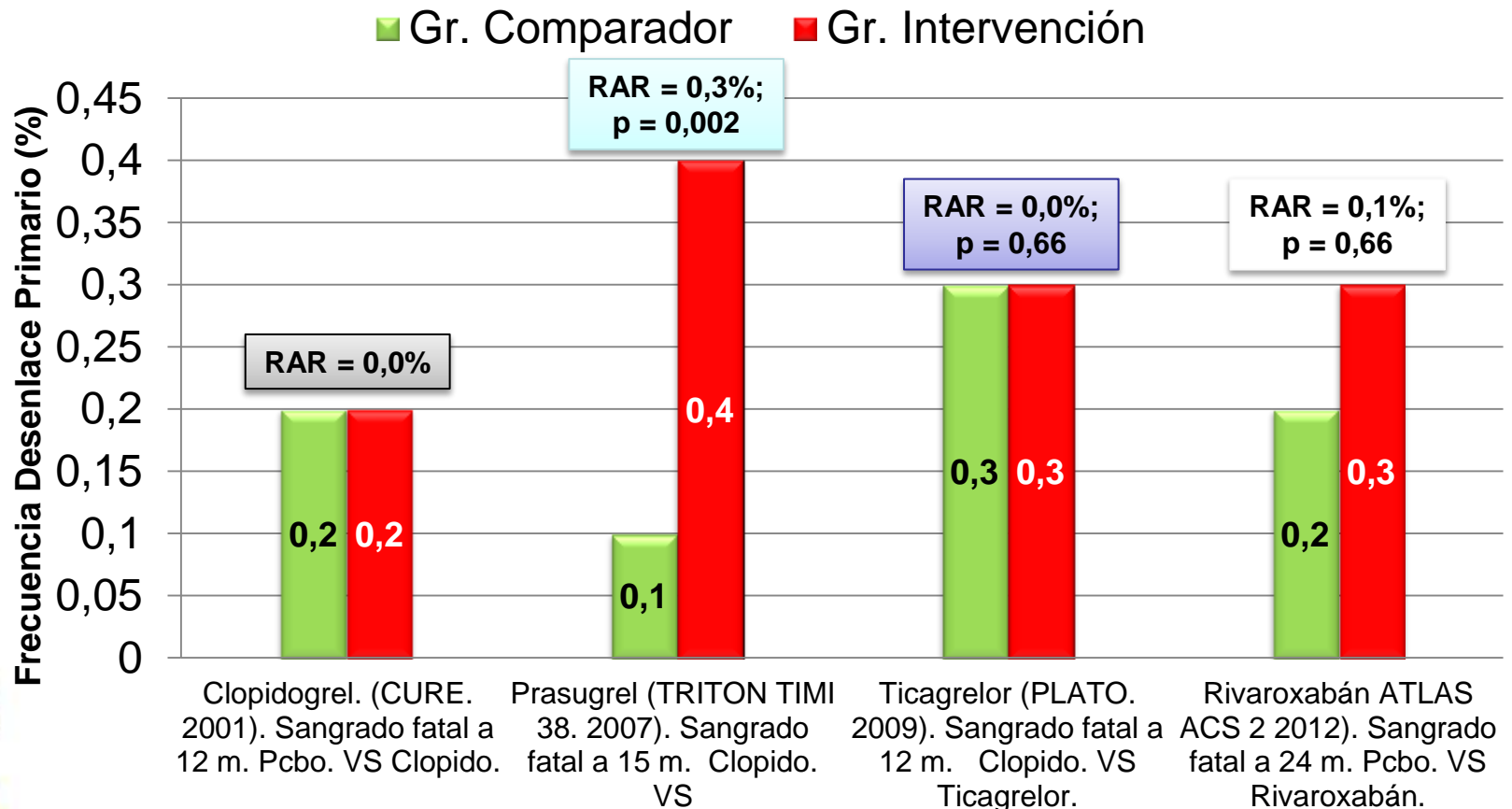


Agentes Antitrombóticos en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Seguridad



*RMQx: Cirugía de revascularización miocárdica

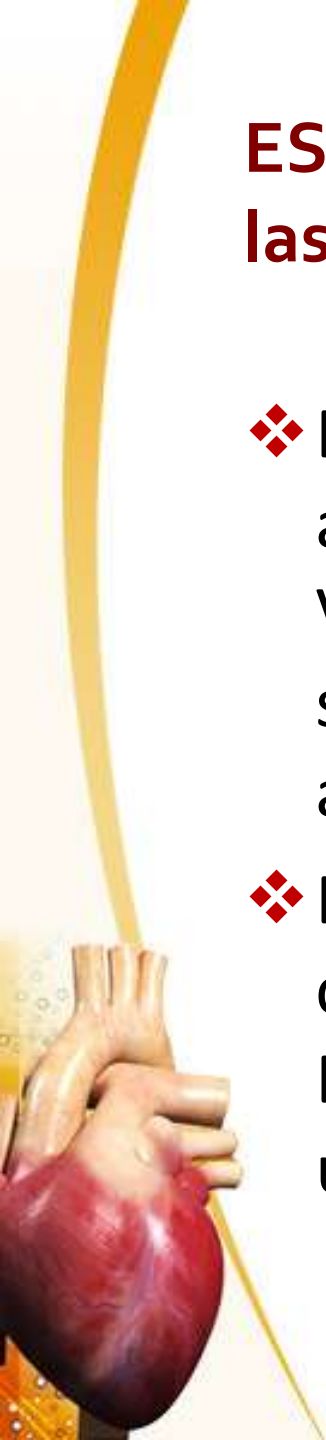
Agentes Antitrombóticos en Prevención Secundaria en Pacientes con SCA. Sangrado Fatal



*RMQx: Cirugía de revascularización miocárdica

ESC 2012. GPC en IM-CEST. Terapias de Rutina en las Fases Aguda, Sub-aguda y a Largo Plazo

- ❖ En pacientes con una indicación clara de anticoagulación oral (ACO) (p.ej. FA con CHA₂DS₂-VASc ≥2 o prótesis valvular mecánica), la ACO debe ser implementada junto con la terapia antiplaquetaria (IC)
- ❖ En pacientes seleccionados que reciben aspirina y clopidogrel, dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg BID) pueden ser consideradas si el paciente tiene un bajo riesgo de sangrado (IIbB)



Una Nueva Era en la Prevención Secundaria en el Síndrome Coronario Agudo

CONCLUSIONES

- ❖ En la fase inicial del SCA anticoagulantes parenterales agregados a antiplaquetarios reducen los eventos isquémicos
- ❖ Eventos isquémicos recurrentes debidos a aterotrombosis ocurren frecuentemente post SCA, a pesar del uso de antiplaquetarios
- ❖ El sistema de coagulación permanece activado por lo menos por 6 meses post SCA, en pacientes asintomáticos



Una Nueva Era en la Prevención Secundaria en el Síndrome Coronario Agudo

CONCLUSIONES

- ❖ La anticoagulación es un objetivo potencial para reducir el riesgo residual de recurrencia de eventos isquémicos post SCA
- ❖ Ensayos clínicos en SCA con dabigatrán y apixabán no han demostrado beneficio
- ❖ ATLAS ACS 2 – TIMI 51 mostró que rivaroxabán reduce los eventos isquémicos, incluida la muerte, aunque a expensas de aumento de sangrado
- ❖ No hay datos sobre efecto de rivaroxabán con nuevos antiplaquetarios



Una Nueva Era en la Prevención Secundaria en el Síndrome Coronario Agudo

**Gracias
Por su
Atención**



