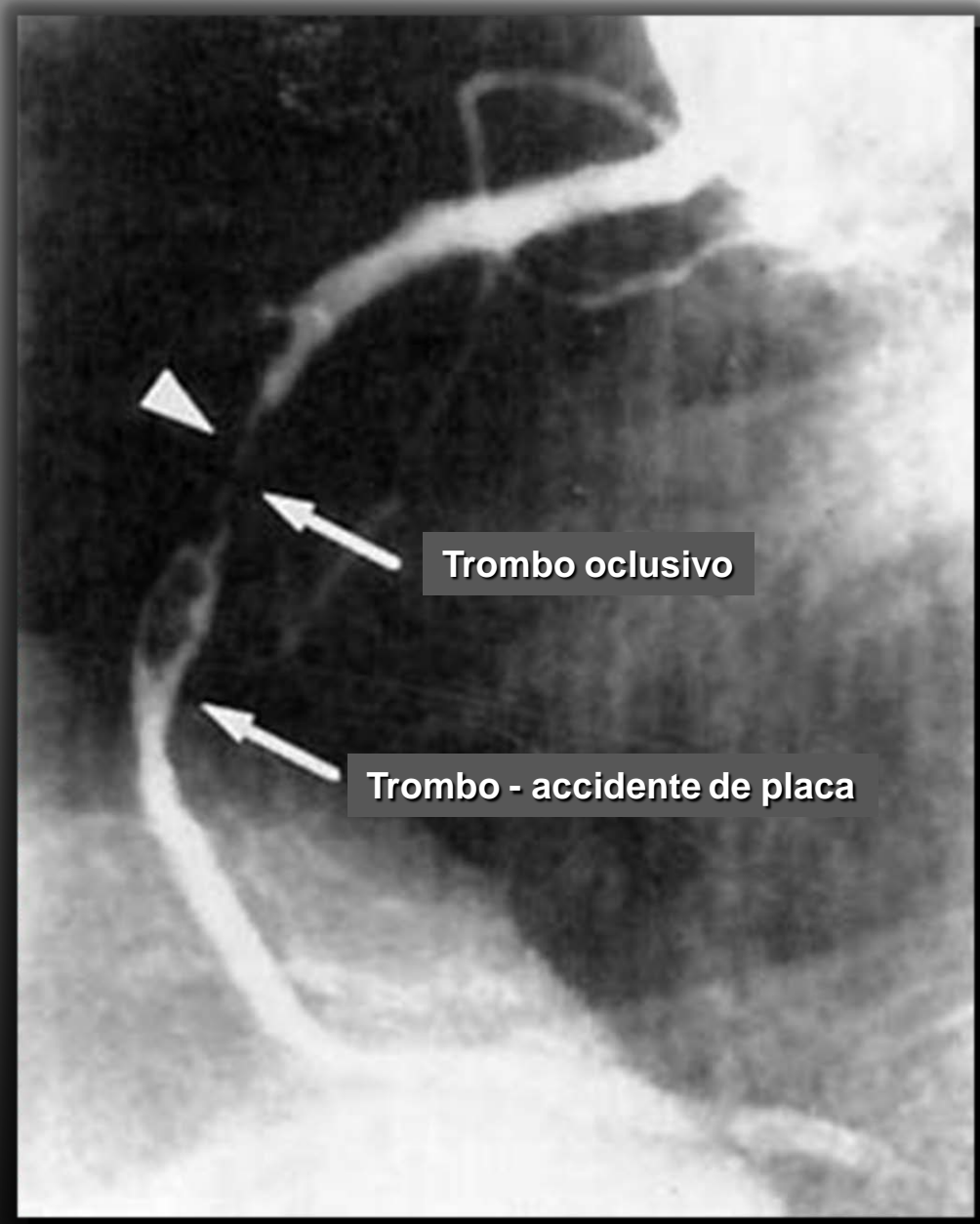
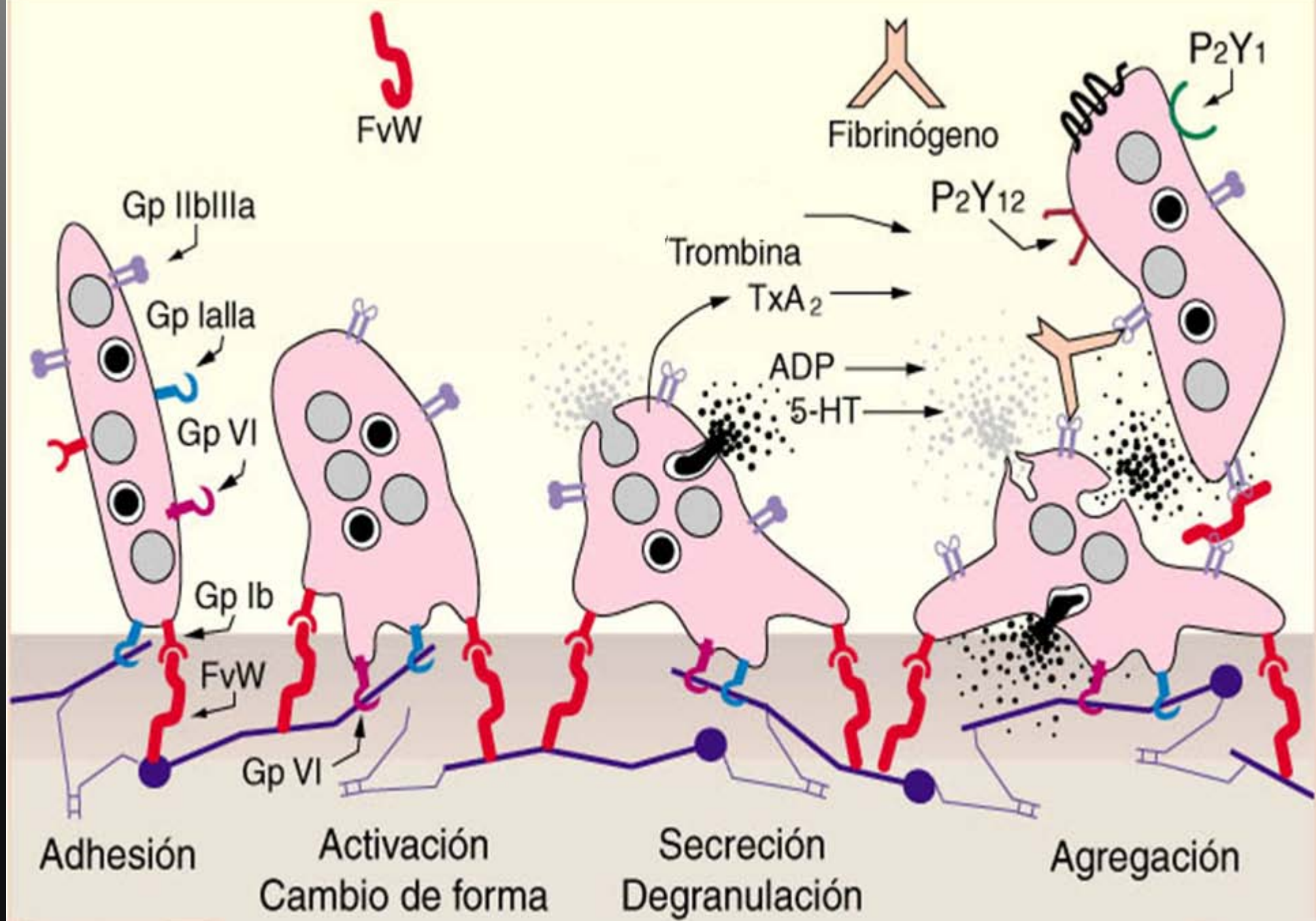
A microscopic view of blood cells, showing numerous red blood cells (erythrocytes) and several yellow, bumpy platelets (thrombocytes) against a dark blue background.

Nuevos antitrombóticos: Que aportan al tratamiento actual?

Dr. Gustavo Olmedo F.

Primera Cátedra de Clínica Médica
Hospital de Clínicas – FCM / UNA





FvW

Fibrinógeno

P₂Y₁

Gp IIb/IIIa

Gp Ia/IIa

Gp VI

Gp Ib

FvW

Gp VI

Trombina

TxA₂

ADP

5-HT

P₂Y₁₂

Adhesión

Activación
Cambio de forma

Secreción
Degranulación

Agregación

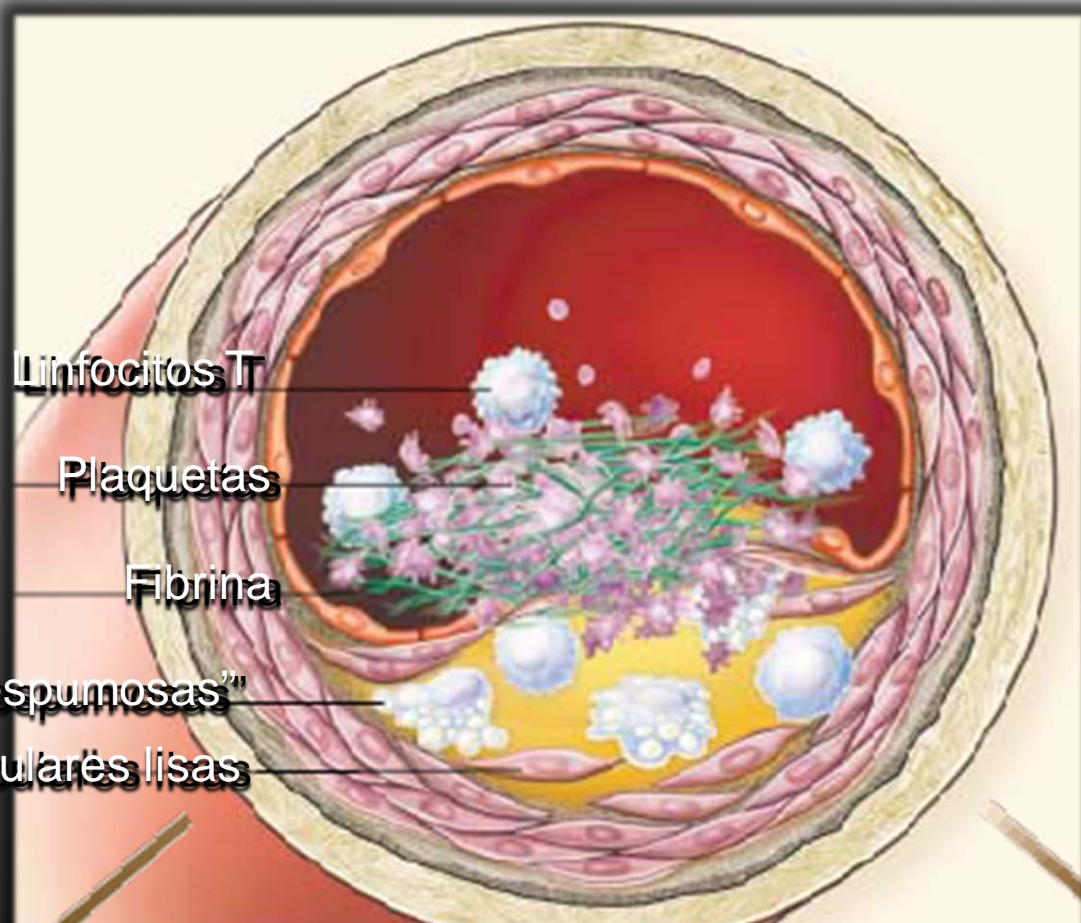
Formación del trombo

Trombogenicidad sistémica

Activación, agregación y adhesión plaquetaria.

Activación de la cascada de la coagulación y formación de trombina.

Conversión del fibrinógeno a fibrina.



Linfocitos T
Plaquetas
Fibrina
Células "espumosas"
Células musculares lisas

Oclusión coronaria completa



IAM

Lísis espontánea, resolución y remodelamiento vascular

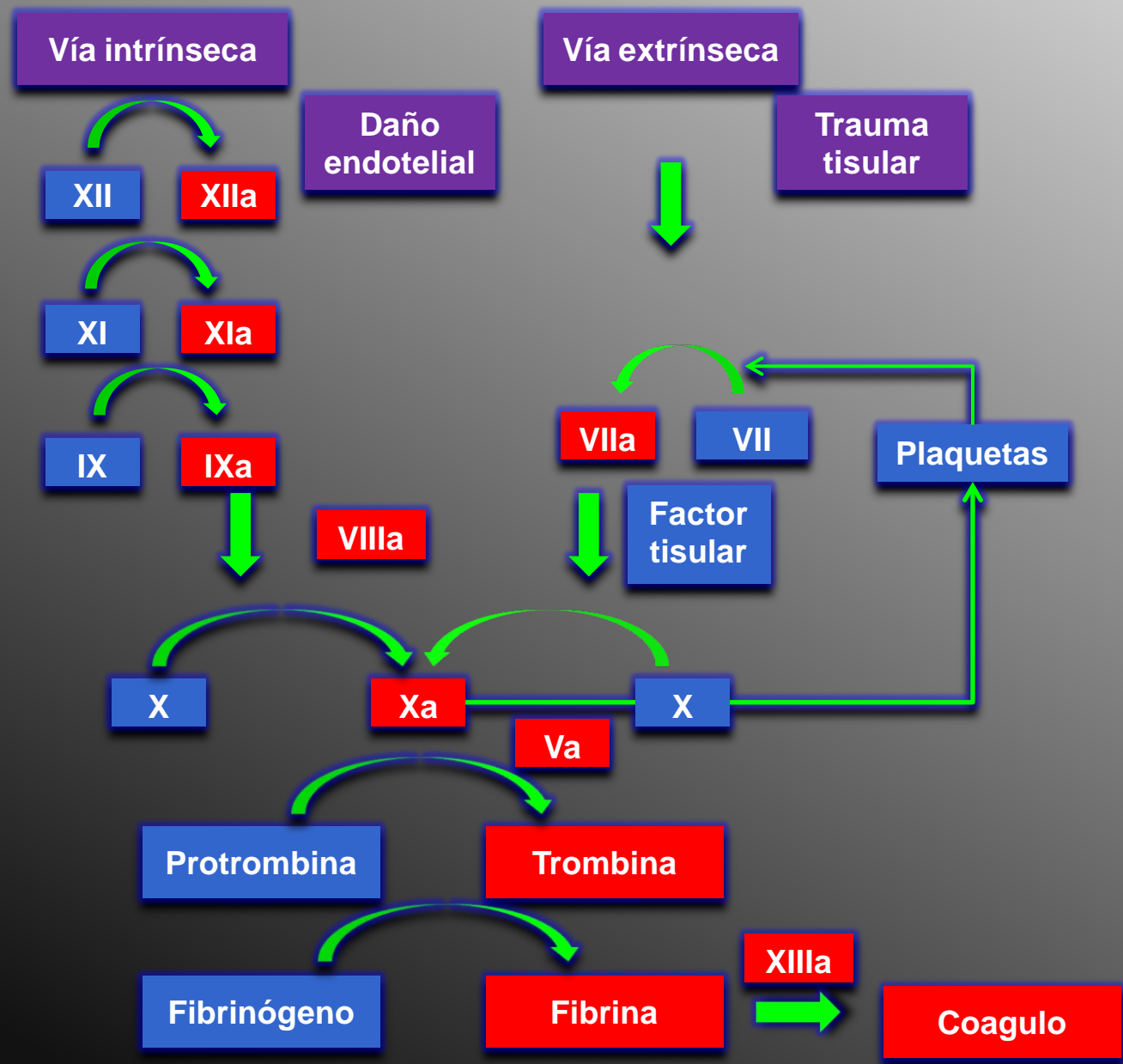


Resolución de la inestabilidad, futura lesión de alto riesgo

Oclusión coronaria parcial



IAM no ST / AI



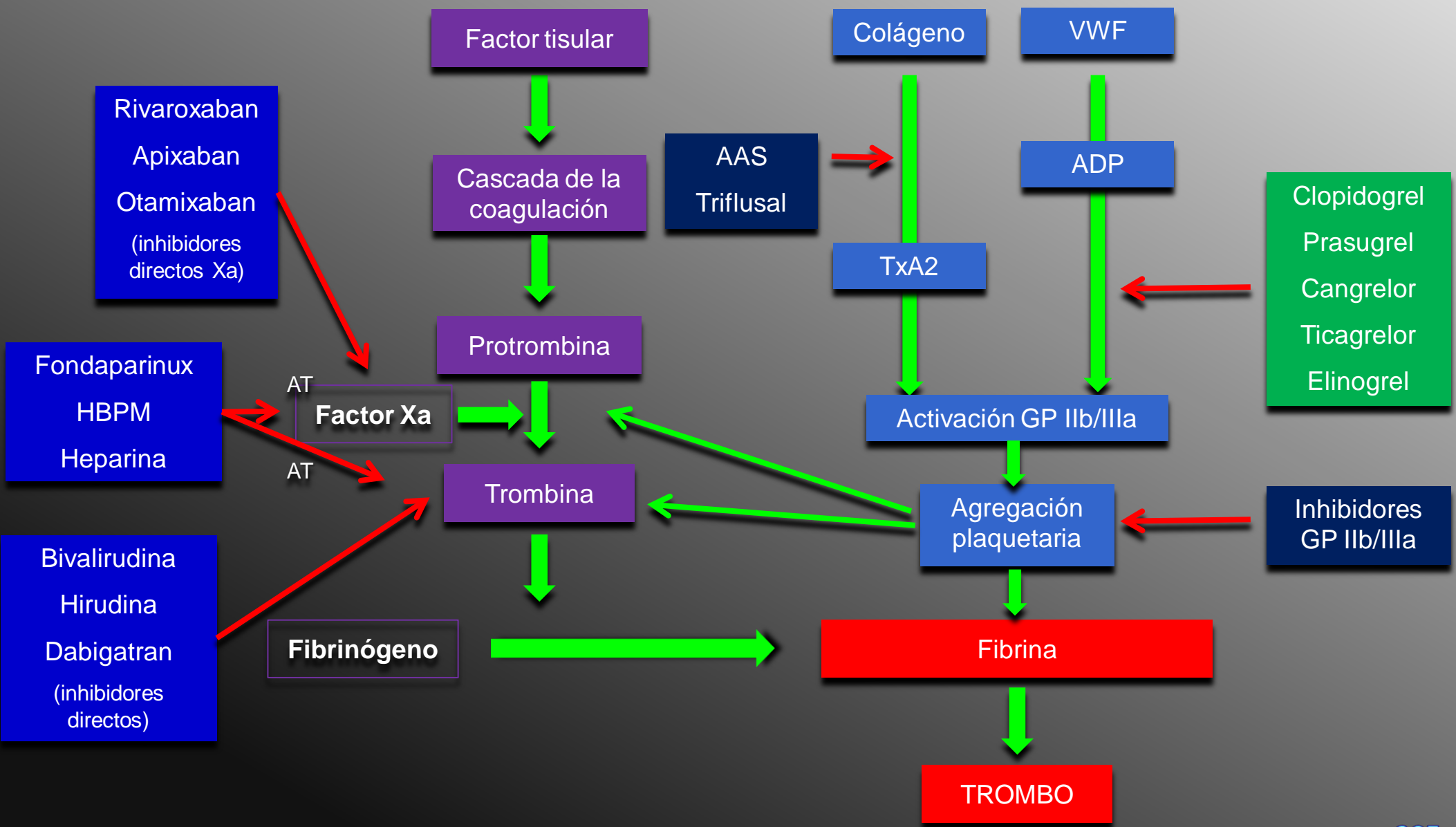


Tratamiento antitrombótico

Consideraciones

- La terapia antitrombótica cae en dos categorías: **agentes antiplaquetarios y anticoagulantes.**
- Los primeros limitan la actividad plaquetaria y los segundos, la actividad de la cascada de la coagulación y por ende la formación de trombina y fibrina.
- La trombina es uno de los agonistas plaquetarios más importante, por consiguiente cualquier agente que limite su generación o actividad va disminuir la activación plaquetaria.

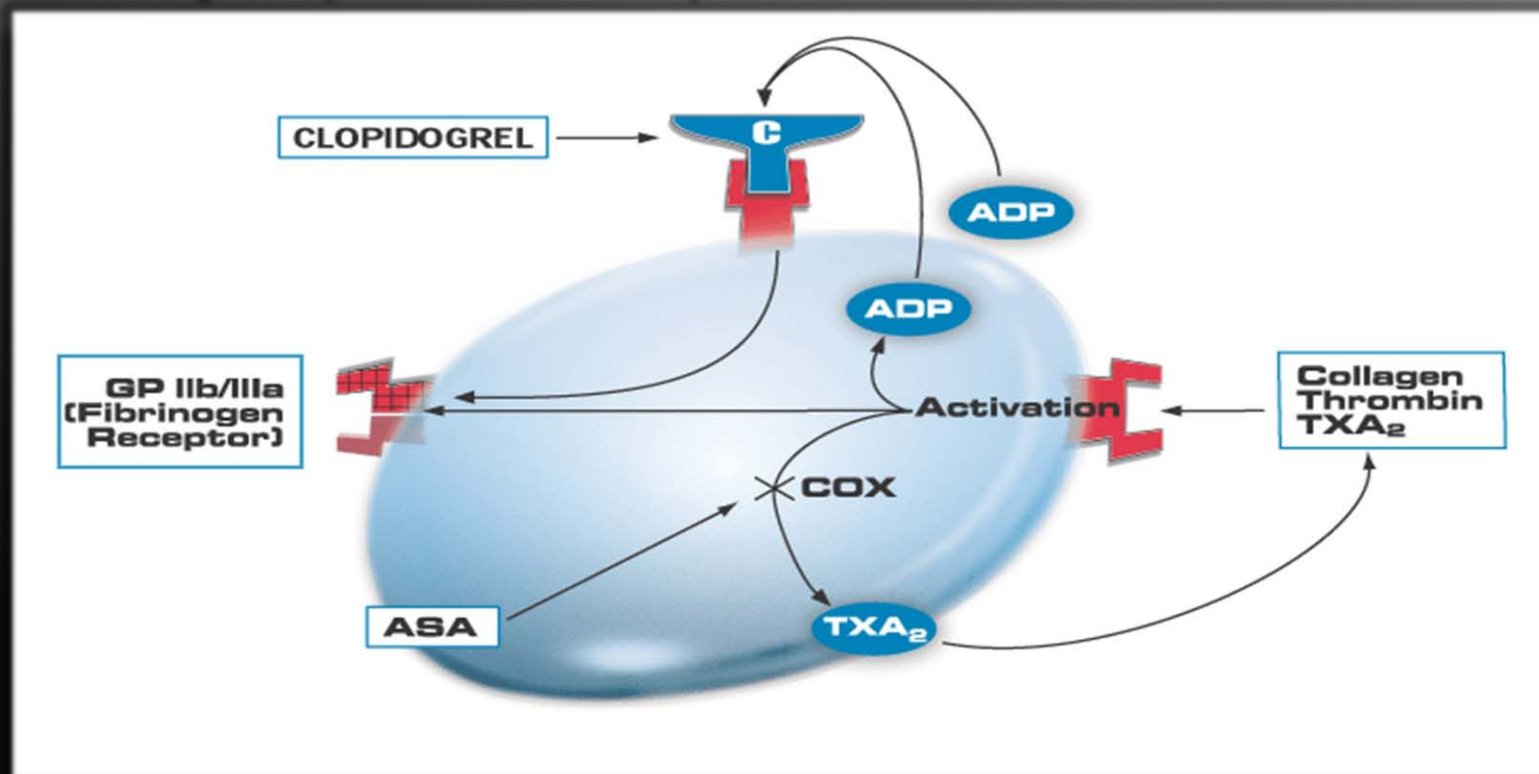
Nuevos antitrombóticos. ¿Qué aportan al tratamiento?





Uso de antiplaquetarios *Fundamentos*

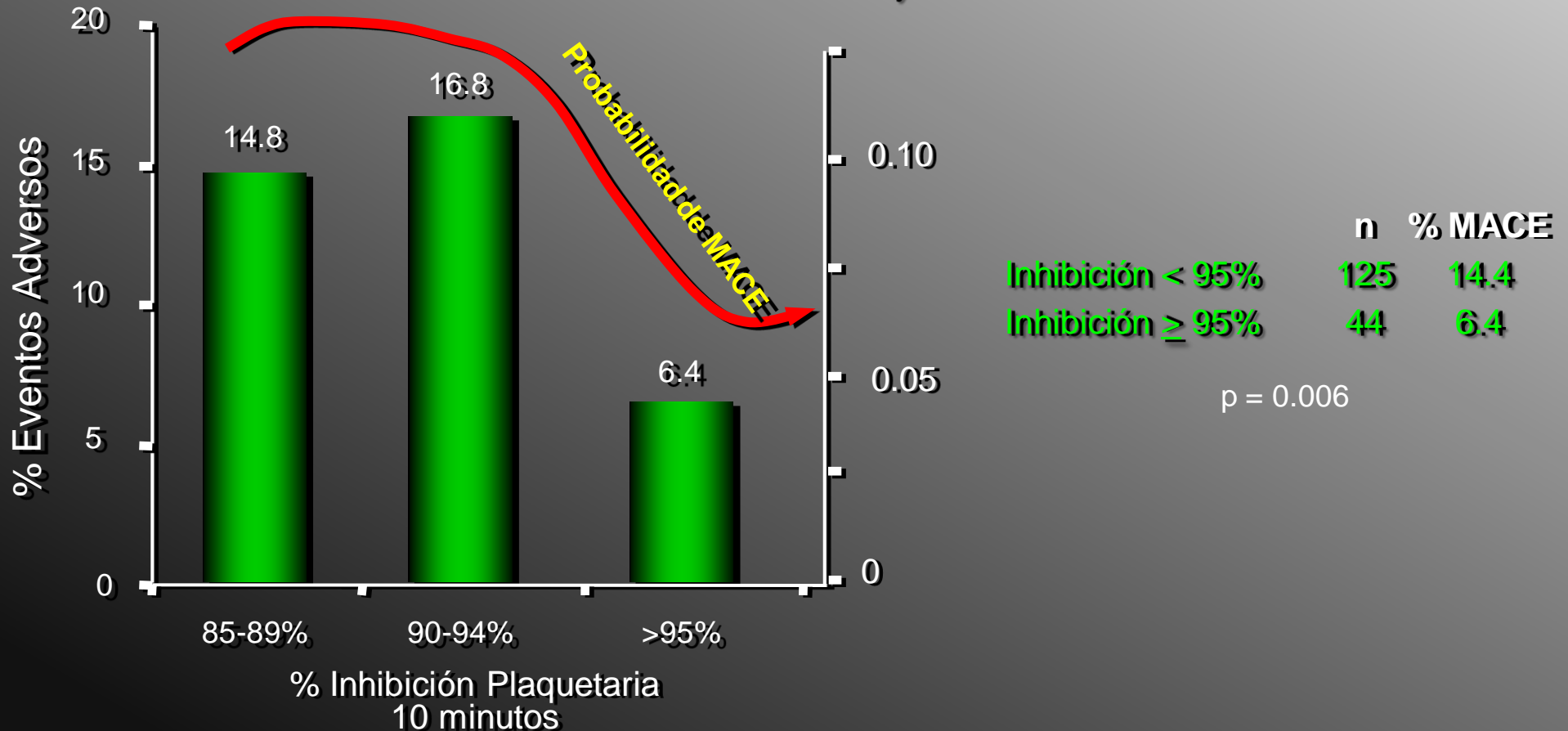
- Interrumpir la actividad procoagulante y procesos inflamatorios.
- Promover la desagregación de la plaqueta y facilitar la perfusión microvascular.
- Durante y después de la PCI previenen la formación del trombo.





La inhibición plaquetaria se correlaciona con un riesgo reducido de eventos cardiovasculares adversos luego de PCI

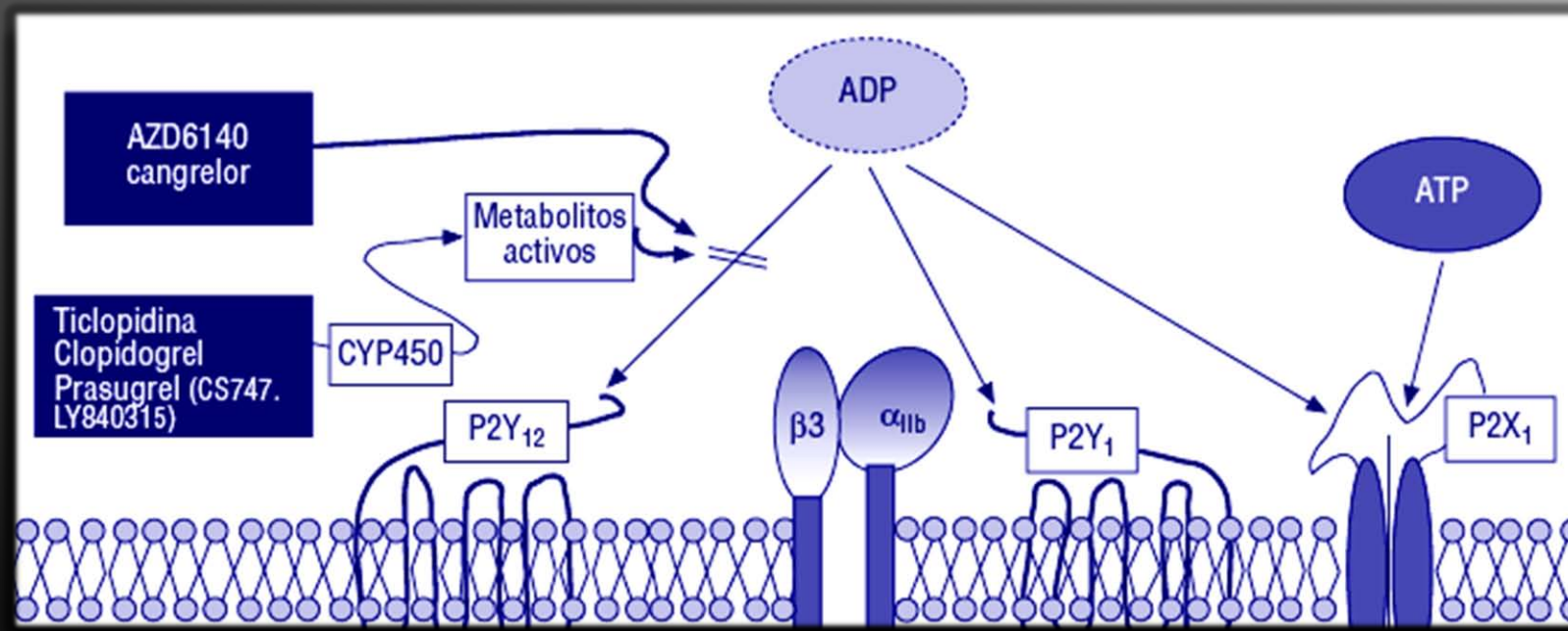
GOLD Study





Tienopiridinas

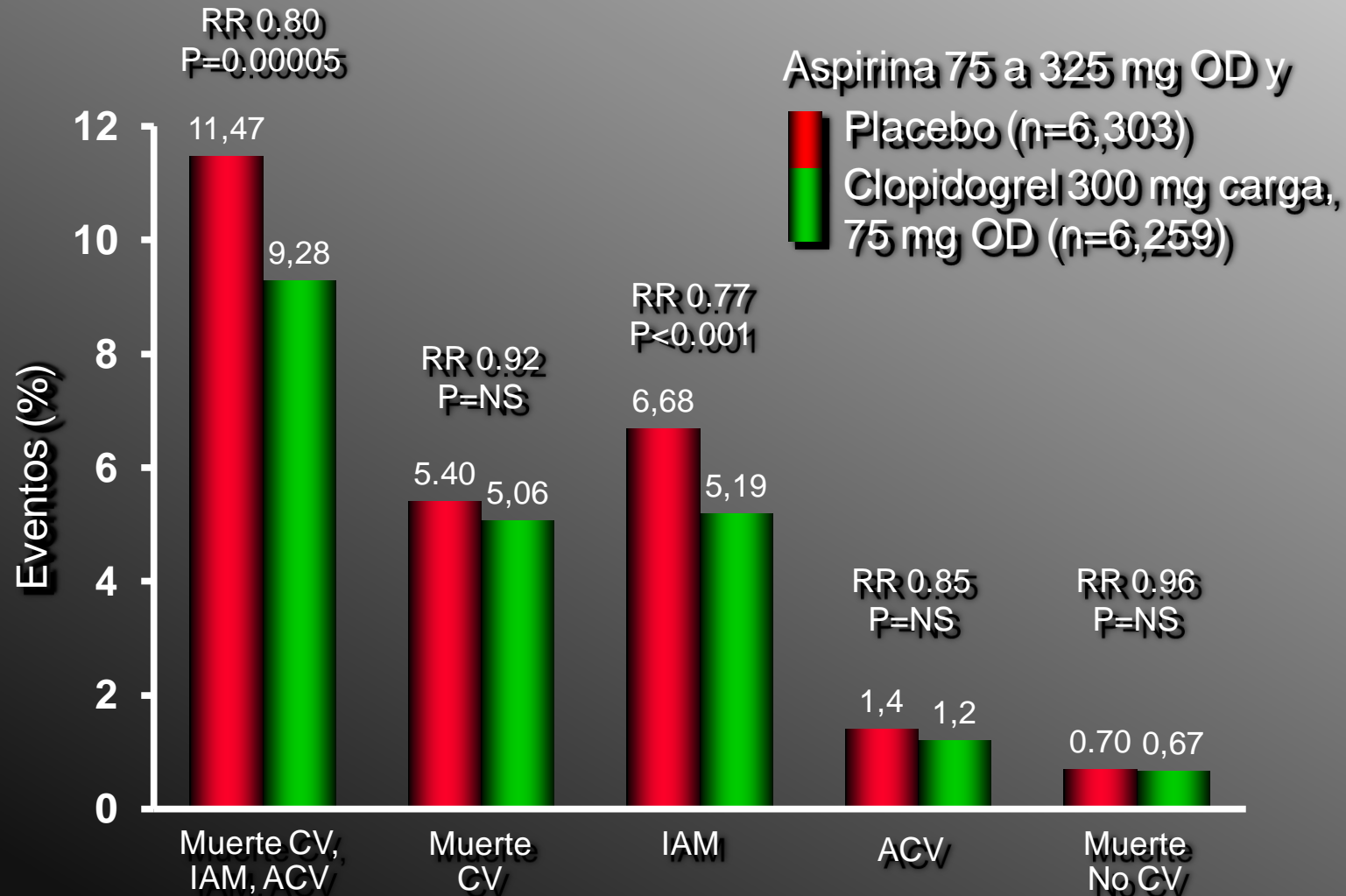
- Las tienopiridinas ticlopidina y clopidogrel son prodrogas que necesitan ser activadas en el hígado, por oxidación catalizada por la enzima citocromo P450, para dar origen a sus metabolitos activos.
- Otro miembro de la familia de reciente introducción es el prasugrel.





CURE Trial

SCA sin elevación del ST

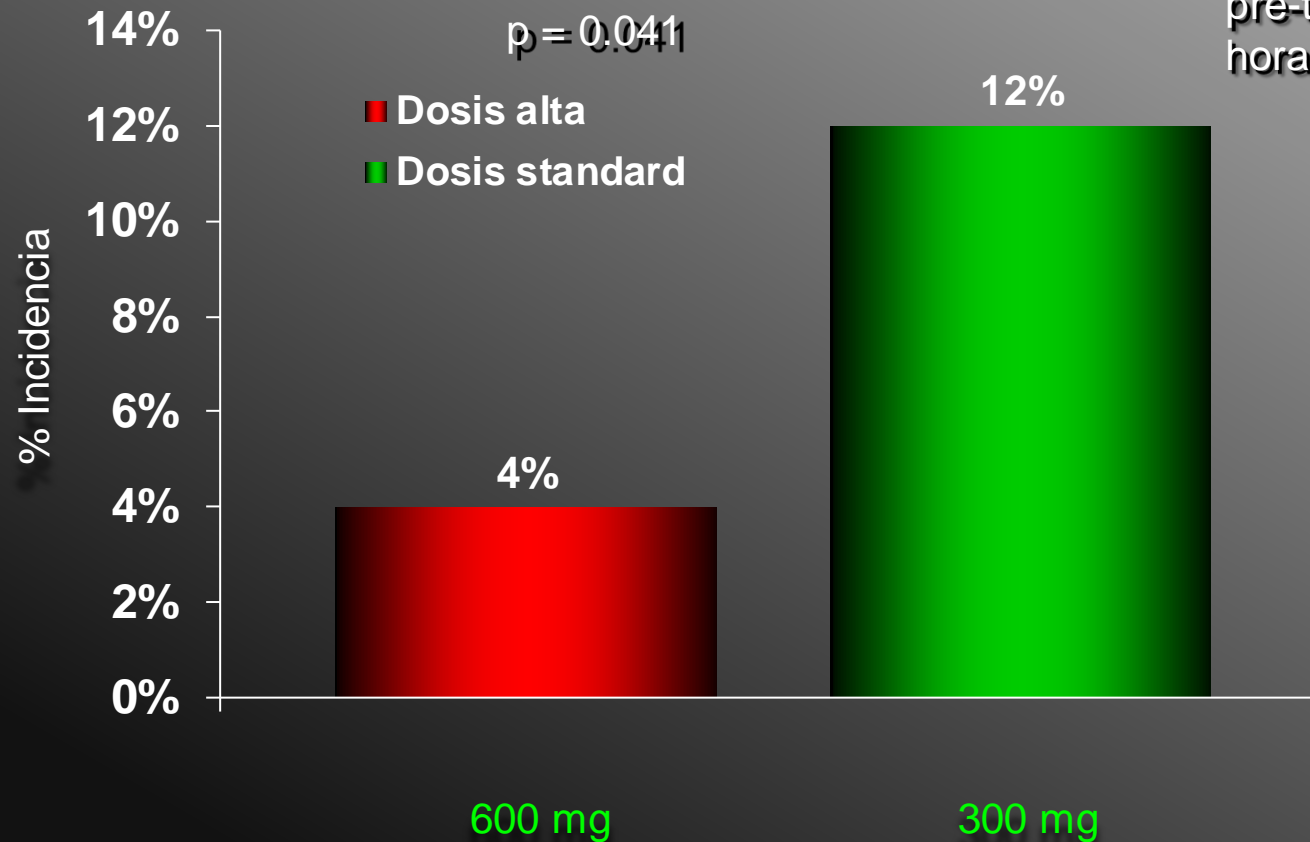




Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty Study (ARMYDA-2) Trial

Punto final primario de muerte, IAM, y revascularización

- 255 pacientes con enfermedad coronaria estable o AI / IAM no ST, pre-tratados con clopidogrel 4 a 8 horas antes del cateterismo.





Limitaciones de las tienopiridinas de uso actual

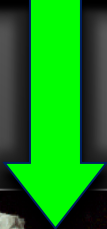
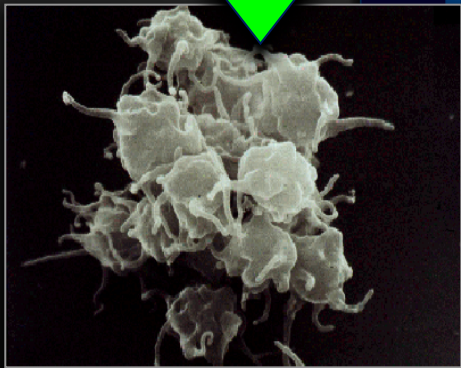
- Se requiere un pretratamiento para obtener eficacia en PCI
- Irreversibilidad y sangrado (especialmente en pacientes que requieren CABG)
- Modestos niveles de inhibición plaquetaria
- Variabilidad de respuesta



Variabilidad de la respuesta a las tienopridinas

Plaquetas

Polimorfismos de los receptores ADP



Factores genéticos

Polimorfismos del sistema CYP450



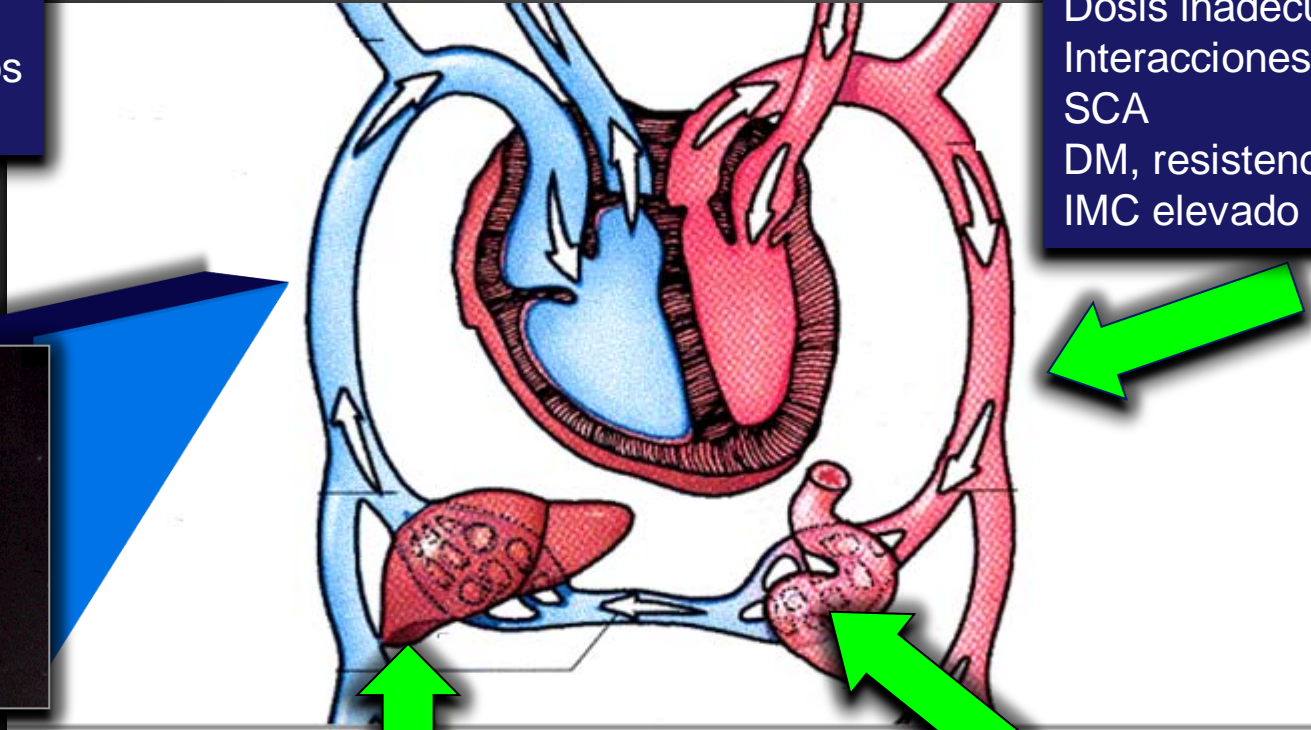
Absorción

Múltiples factores potenciales



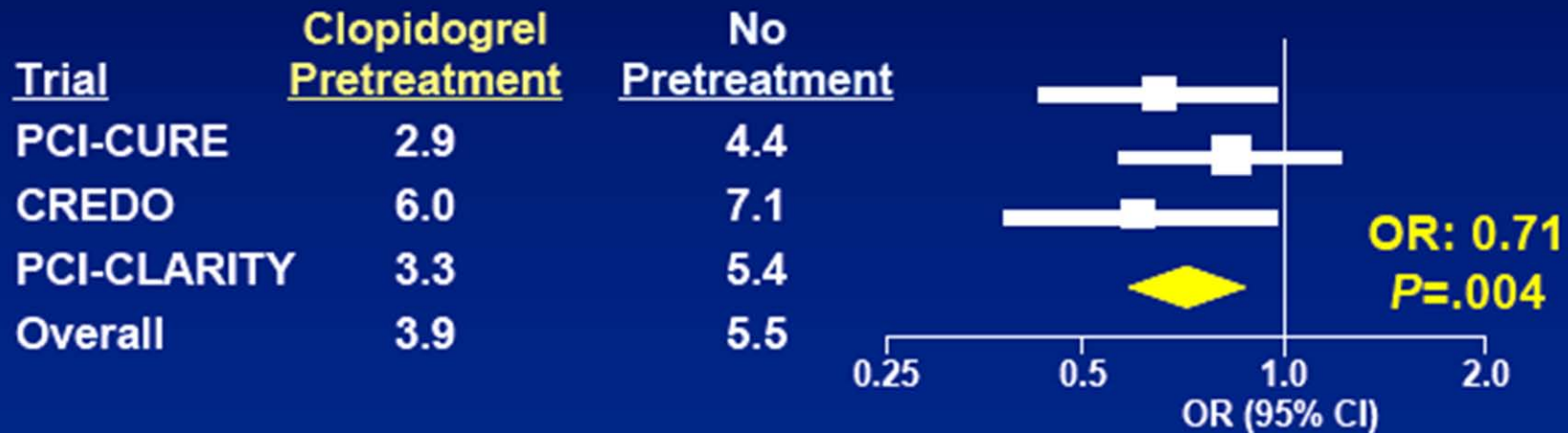
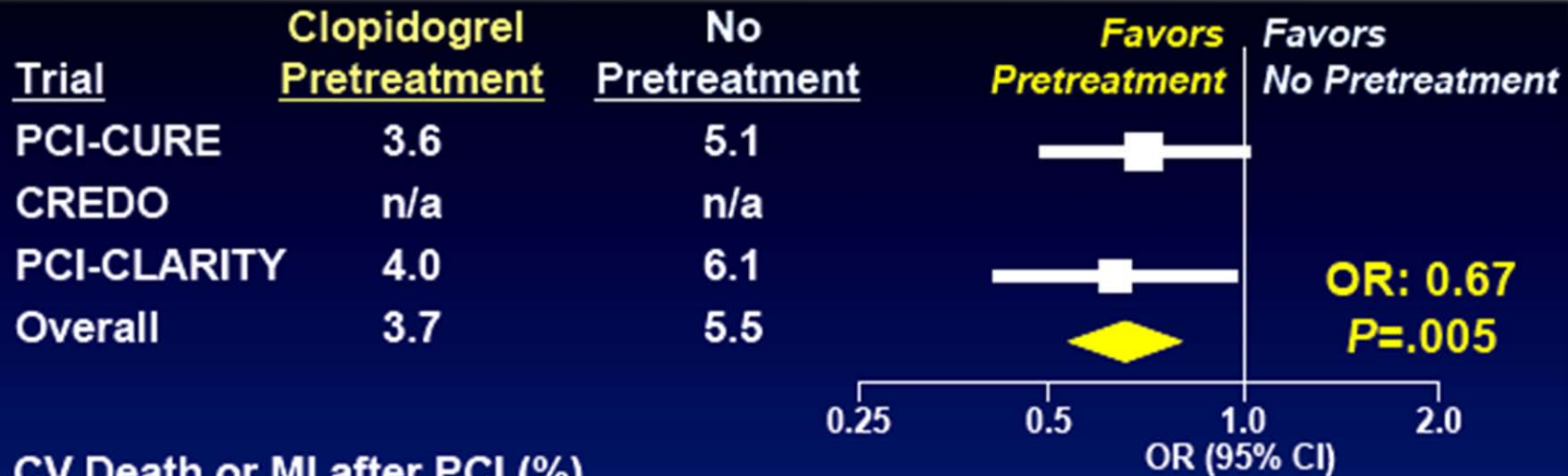
Factores clínicos

Dosis inadecuadas
Interacciones farmacológicas
SCA
DM, resistencia insulina
IMC elevado



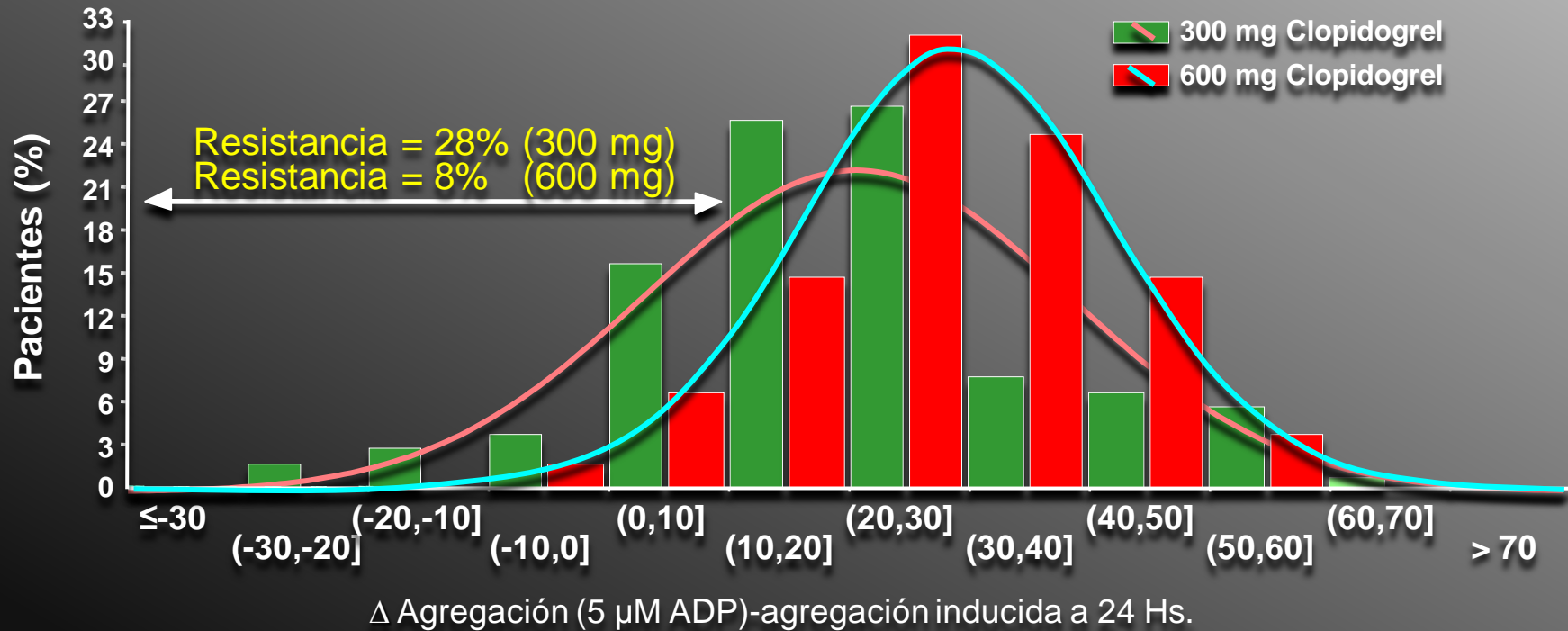


Clopidogrel Pre tratamiento





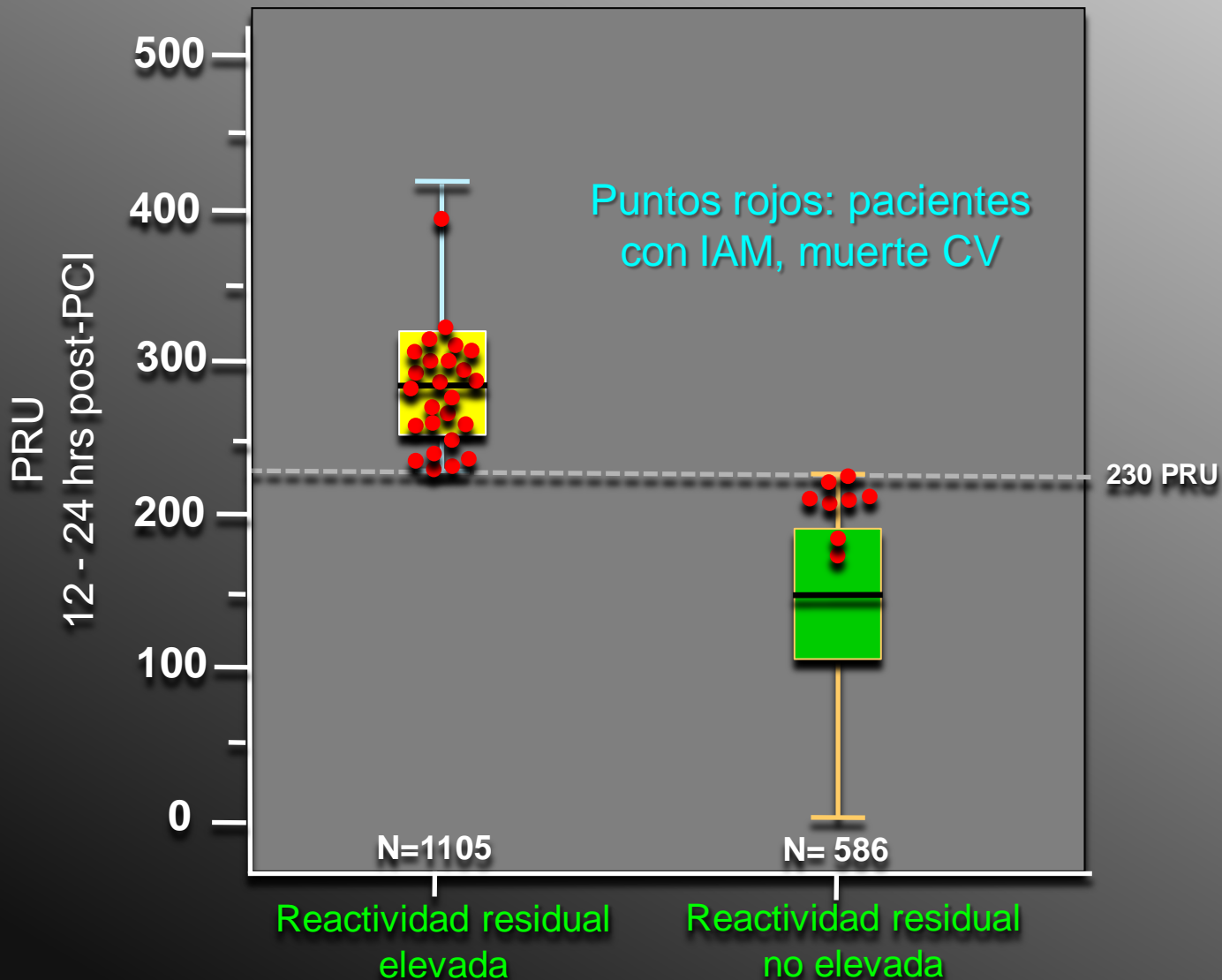
Clopidogrel - variabilidad de la acción: Incremento de la dosis(300 mg vs. 600 mg)



J Am Coll Cardiol. 2005;45:1392-1396



Eventos CV post PCI en pacientes con reactividad plaquetaria elevada y no, tratados con Clopidogrel 75-mg – GRAVITAS trial





Inhibidor del receptor de ADP

Prasugrel

- Tienopiridina que requiere la metabolización hepática previa para convertirse en un fármaco activo.
- Es inhibidor irreversible del receptor ADP P2Y₁₂.
- Administrada en forma oral causa inhibición de la agregación plaquetaria dosis-dependiente y es 10 veces más potente que el clopidogrel.
- Estudios JUMBO-TIMI 26 y TRITON TIMI-38.



TRITON - TIMI 38

SCA & PCI planeada

n= 13.600

AAS
↓

Doble ciego

CLOPIDOGREL
300 mg / 75 mg

PRASUGREL
60 mg / 10 mg

12 meses

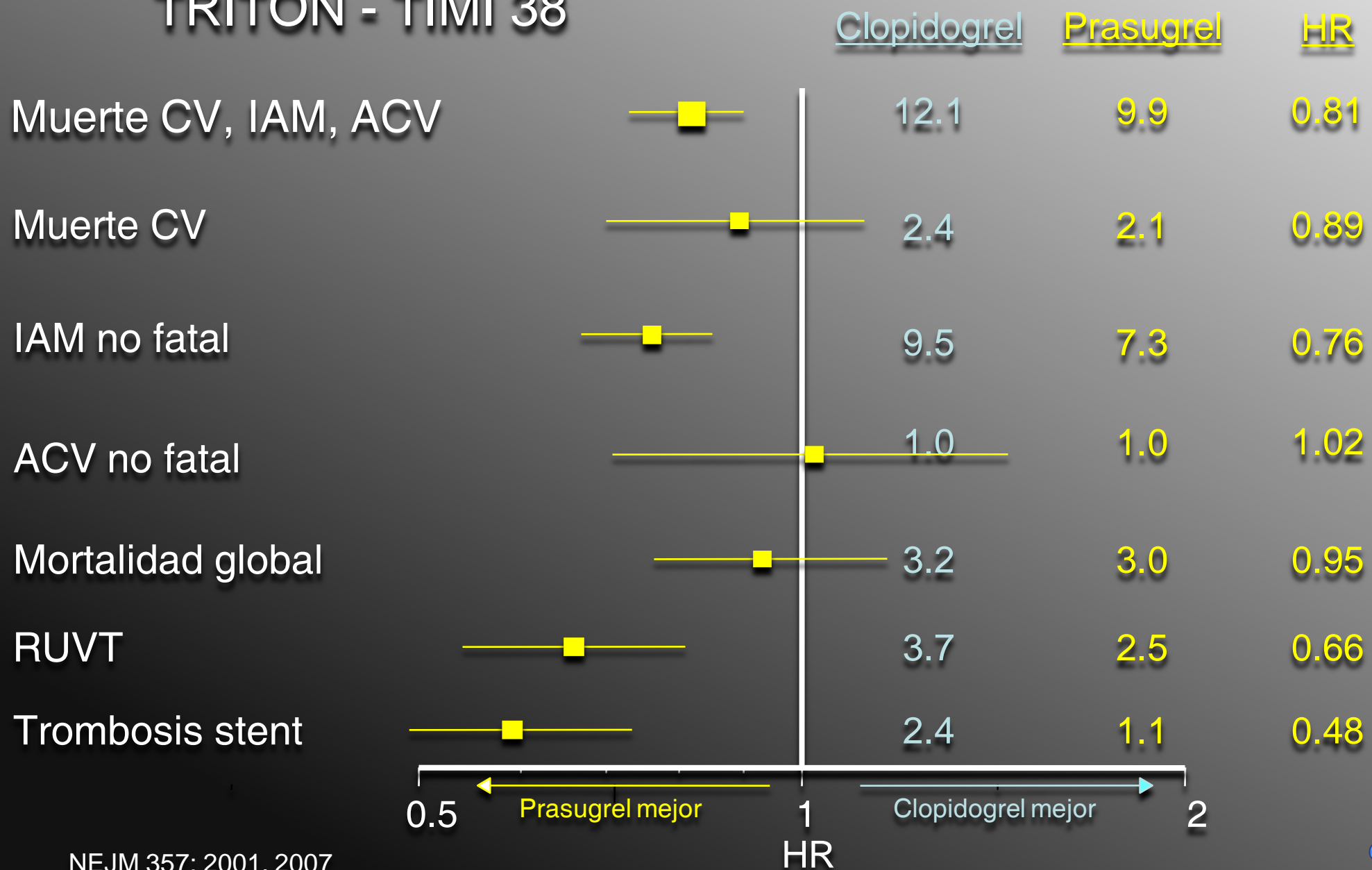
1º punto final: muerte CV, ACV, IAM

2º punto final: muerte CV, ACV, IAM, re hospitalización por isquemia, RUVT, trombosis del stent

Punto final-seguridad: criterios TIMI de sangrado mayor



TRITON - TIMI 38





TRITON - TIMI 38

- Prasugrel mostró una mayor eficacia antiagregante y un inicio de acción más rápido que el clopidogrel.
- La mayor eficacia de prasugrel se comprobó en la mayoría de subgrupos estudiados, sobretodo en pacientes con alto riesgo cardiovascular, como los diabéticos e independiente del empleo de inhibidores GP IIb/IIIa.
- Los pacientes tratados con prasugrel presentaron un incremento relativo del 32% en la tasa de hemorragias.
- En resumen, tratando 1000 pacientes con SCA de riesgo moderado/ alto sometidos a ICP con prasugrel, conseguimos evitar 23 IAM a expensas de 6 nuevos eventos hemorrágicos mayores.



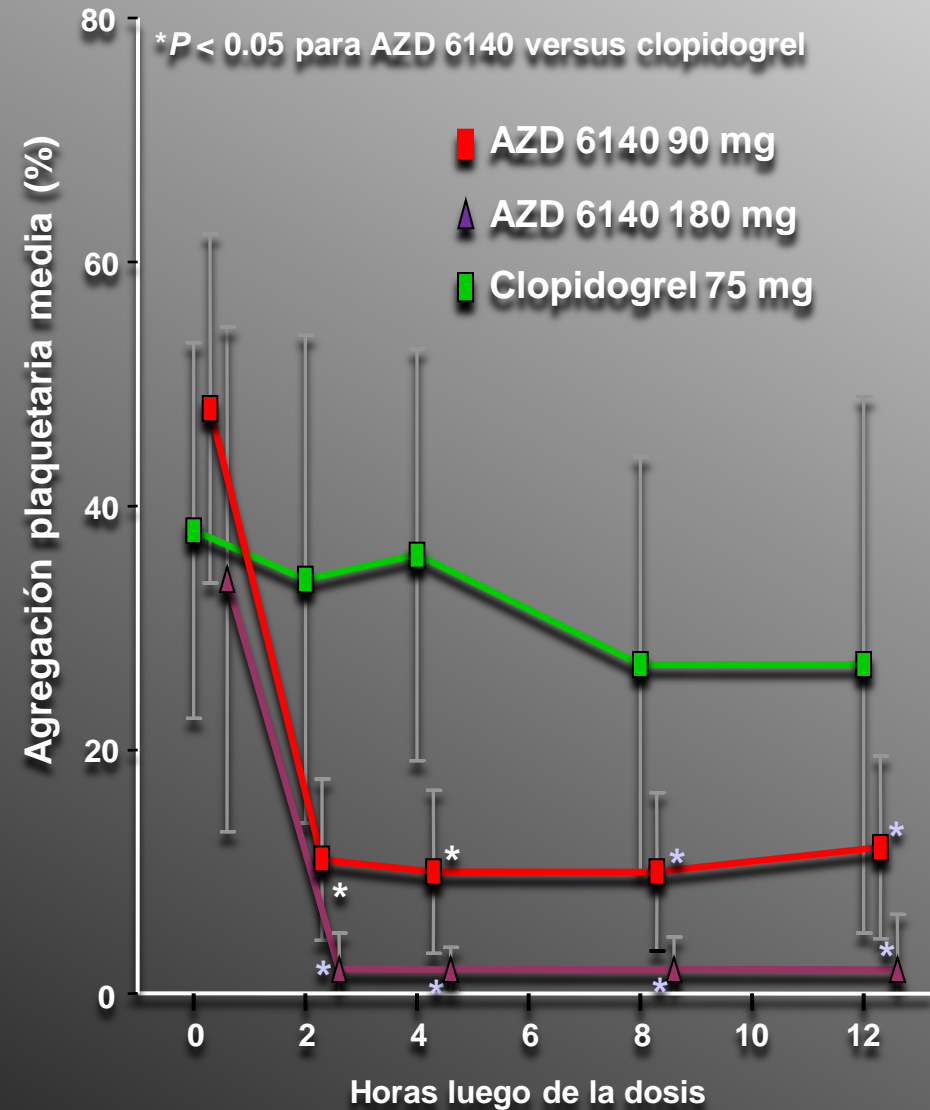
Inhibidores directos de P2Y₁₂

Ticagrelor (AZD6140)

- Pertenece a la misma familia del cangrelor.
- No necesita activación metabólica.
- Un estudio, randomizado, doble ciego, 200 pacientes con enfermedad aterosclerótica tratado con aspirina recibieron ticagrelor o clopidogrel.
 - Ticagrelor fue más efectivo y menos variable en la inhibición de agregación inducida por ADP.
 - La inhibición fue más rápida (2 horas post-dosis) y la recuperación de la función plaquetaria a las 24 horas.



AZD 6140 efecto sobre la agregación plaquetaria en pacientes portadores de enfermedad coronaria.





PLATO: a study of **PLATE**let inhibition and patient **O**utcomes

Propósito

Comparar ticagrelor, un agente oral, reversible, inhibidor de la acción directa del receptor ADP P2Y₁₂, con clopidogrel para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes admitidos al hospital con un SCA, con o sin elevación del segmento ST.



PLATO

SCASEST (moderado / alto riesgo) – SCAST (PCI primaria)
dentro de 24 hs de inicio de síntomas

n= 18.624

AAS

Doble ciego

CLOPIDOGREL
300 mg / 75 mg OD

TICAGRELOR
180 mg / 90 mg BID

6-12 meses

1º punto final: muerte CV, ACV, IAM

Punto final-seguridad: criterios de sangrado mayor

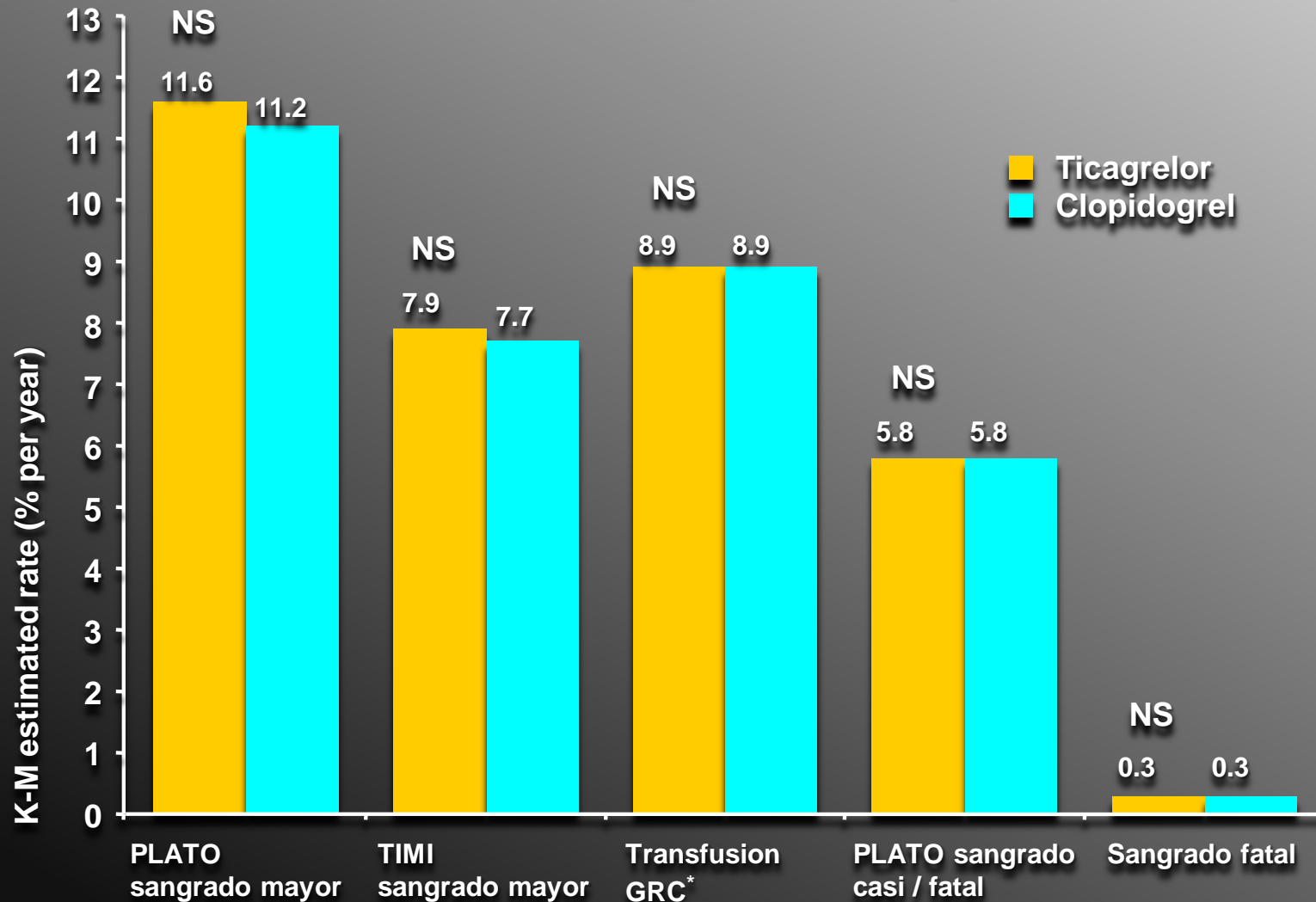


PLATO - Puntos finales de eficacia

Todos los pacientes*	Ticagrelor (n=9,333)	Clopidogrel (n=9,291)	HR for (95% CI)	p value†
Objetivo primario, n (%)				
CV muerte + IAM + ACV	864 (9.8)	1,014 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
Objetivos secundarios, n (%)				
Muerte total + IAM + ACV	901 (10.2)	1,065 (12.3)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
CV muerte + IAM + ACV + isquemia + AIT + eventos tromboticos arteriales	1,290 (14.6)	1,456 (16.7)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001
IAM	504 (5.8)	593 (6.9)	0.84 (0.75–0.95)	0.005
Muerte CV	353 (4.0)	442 (5.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.001
ACV	125 (1.5)	106 (1.3)	1.17 (0.91–1.52)	0.22
Muerte global	399 (4.5)	506 (5.9)	0.78 (0.69–0.89)	<0.001



PLATO - Sangrado mayor





PLATO - Eventos relacionados al Holter

Holter en la primera semana	Ticagrelor (n=1,451)	Clopidogrel (n=1,415)	p value
Pausas ventriculares ≥ 3 segs. %	5.8	3.6	0.01
Pausas ventriculares ≥ 5 segs. %	2.0	1.2	0.10
Holter a 30 días	Ticagrelor (n= 985)	Clopidogrel (n=1,006)	p value
Pausas ventriculares ≥ 3 segs. %	2.1	1.7	0.52
Pausas ventriculares ≥ 5 segs. %	0.8	0.6	0.60



PLATO - Disnea

Todos los pacientes	Ticagrelor (n=9,235)	Clopidogrel (n=9,186)	p value*
Disnea, %			
Cualquier	13.8	7.8	<0.001
Con abandono del tratamiento	0.9	0.1	<0.001



PLATO - Laboratorio

Todos los pacientes	Ticagrelor (n=9,235)	Clopidogrel (n=9,186)	p value*
% de incremento de la creatinina			
A 1 mes	10 ± 22	8 ± 21	<0.001
A 12 meses	11 ± 22	9 ± 22	<0.001
Follow-up	10 ± 22	10 ± 22	0.59
% de incremento de acido úrico			
A 1 mes	14 ± 46	7 ± 44	<0.001
A 12 meses	15 ± 52	7 ± 31	<0.001
Follow-up	7 ± 43	8 ± 48	0.56



Consideraciones terapéuticas

Tratando con ticagrelor 1.000 pacientes hospitalizados por SCA, en lugar de clopidogrel durante 12 meses, resultaría en:

- 14 muertes menos
- 11 menos IAM
- 6 a 8 casos menos de trombosis de stent
- No incrementos de sangrados que requieran transfusión
- 9 pacientes pueden experimentar disnea que obligue a cambiar el tratamiento.
- Tratando 54 pacientes con ticagrelor en lugar de clopidogrel, durante un año, se evitarían un evento de muerte, IAM o ACV.



Inhibidores directos de P2Y₁₂

Cangrelor

- Pertenece a una familia de análogos del ATP, resistentes a ectonucleotidasas y que muestran alta afinidad por P2Y₁₂.
- Vida media muy corta (2.6 min) resulta en rápida recuperación de las plaquetas.
- **CHAMPION-IPC**, un ensayo clínico que comparó el tratamiento con cangrelor versus clopidogrel (600 mg. dosis de carga) en pacientes que requieren IPC, no mostró diferencias significativas en la eficacia clínica.

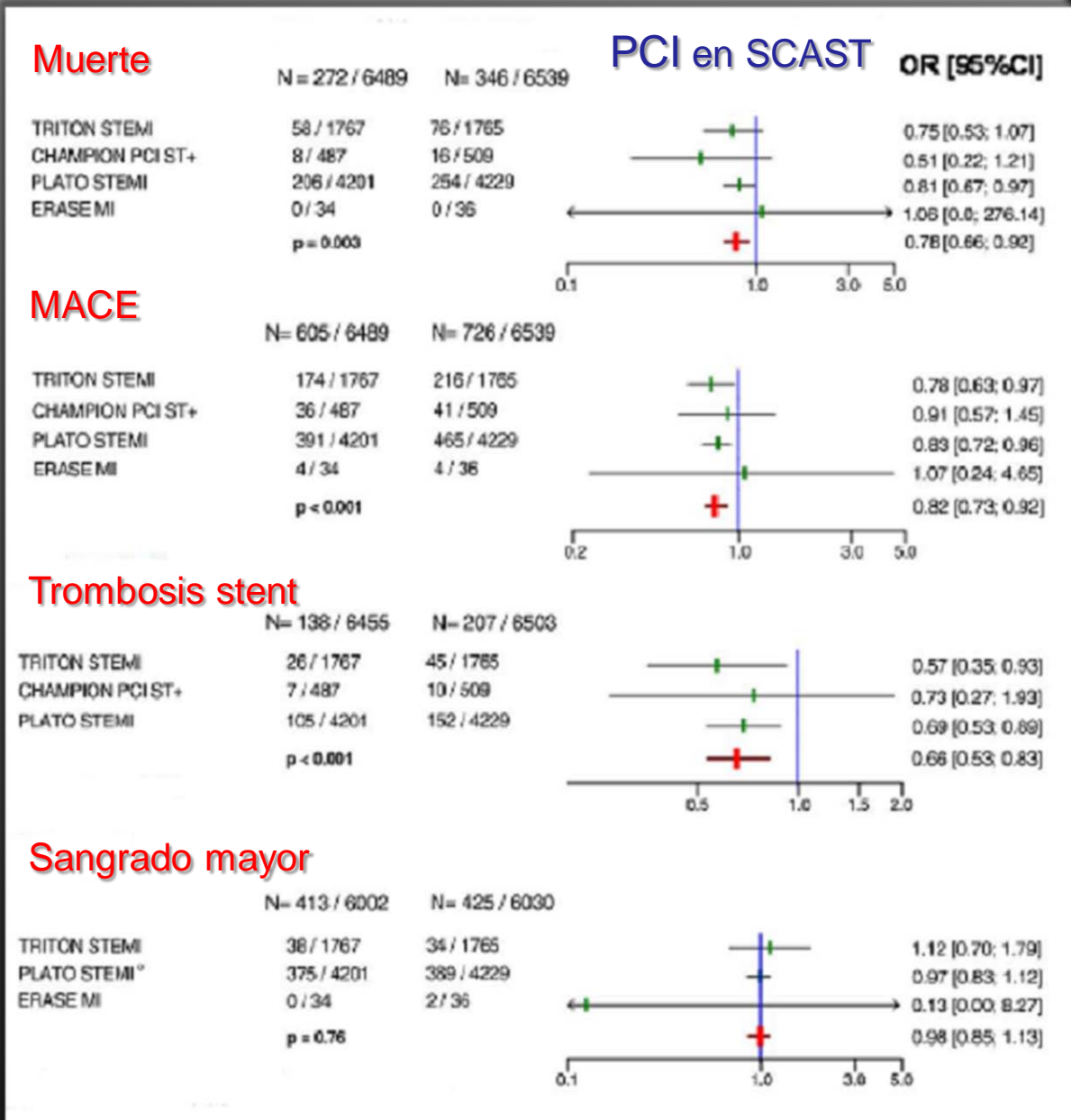


Elinogrel

- Antagonista reversible y competitivo del receptor P2Y₁₂ .
- Primer agente disponible en forma oral y endovenosa.
- Formulación intravenosa podría representar una ventaja potencial por cuanto produce una inhibición rápida y potente.
- Los pacientes tratados con el nuevo fármaco tuvieron más crisis de disnea y elevación de enzimas hepáticas.
- Estudios ERASE MI – INNOVATE PCI.



New P2Y12 Inhibitors Versus Clopidogrel in PCI: A Meta-Analysis





Selección del fármaco adecuado

Clopidogrel

- Manejo médico de SCAST o SCASEST.
- Paciente con alto riesgo de sangrado sometidos a PCI.
- Pacientes de > 75 años.
- Paciente de bajo peso (<60 Kg).
- Historia de ACV/AIT.
- Retirar al menos 5 días antes de CABG u otra cirugía.



Selección del fármaco adecuado

Prasugrel

- Angioplastia primaria en el SCAST.
- Eventos isquémicos recurrentes en pacientes tratados con clopidogrel.
- Historia de trombosis de stent con clopidogrel.
- No usar en pacientes con alto riesgo de sangrado.
- Retirar al menos 7 días antes de CABG electiva u otra cirugía.
- Eficacia clínica del prasugrel en pacientes con angina inestable/SCASEST y tratamiento médico está siendo evaluada en el estudio TRILOGY-ACS.
- TRIGGER-PCI que incluye a paciente sometidos a PCI electiva.



Selección del fármaco adecuado

Ticagrelor

- Manejo médico o invasivo del SCA con anatomía coronaria no conocida.
- Pacientes en quienes una CABG urgente no puede ser diferida.
- Como sustitución en pacientes tratados con clopidogrel o prasugrel que serán sometidos a una cirugía electiva y requieran terapia antiplaquetaria.
- Uso cuidadoso en pacientes con disnea, EPOC, IRC, hiperuricemia y bradiarritmias.



Estrategias futuras

- Inhibidores de la interacción factor vW – GP Ib α
 - Anticuerpos monoclonales
 - AJW200
 - IB-23
 - Venenos de serpientes
 - Crotalina
 - Agkistina
 - GPG-290
- Inhibidor de P2Y1
 - MRS2179
- Anticuerpo monoclonal anti – GP VI
 - OM4
 - 9012.2
- Antagonistas de los receptores de trombina (PAR 1-4).



Tratamiento con heparina

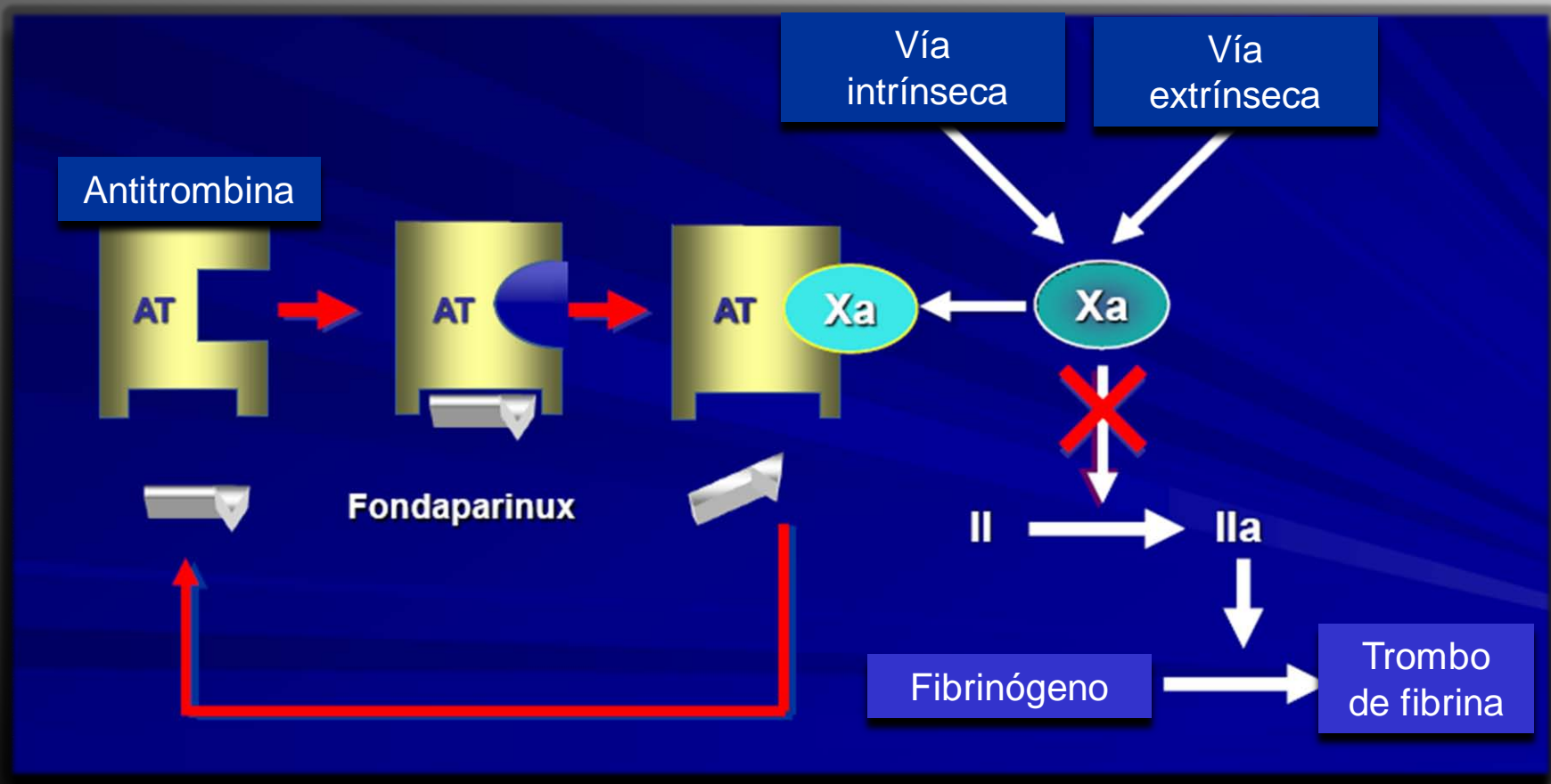
Limitaciones

- El complejo heparina-antitrombina no puede unirse o inactivar la trombina dentro de un trombo.
- La heparina es susceptible a ser inactivada por inhibidores liberados por plaquetas activadas circulantes (factor plaquetario 4 y heparinasas).
- El efecto anticoagulante de la heparina está disminuido en estados de deficiencia de antitrombina III (adquiridos o congénitos.)
- La heparina se une a numerosas proteínas plasmáticas y tisulares que disminuyen su biodisponibilidad.
- Presenta un efecto pro agregante plaquetario.



Fondaparinux

Mecanismo de acción





Study Design: Randomized, Double Blind

Patients with NSTEMI ACS, Chest discomfort < 24 hours
2 of 3: Age>60, ST Segment Δ, ↑ cardiac markers

Exclude

Age < 21
Any contra-ind to Enox
Hem stroke < 12 mo.
Creat > 3 mg/dL/265 umol/L

ASA, Clop, GP IIb/IIIa,
planned Cath/PCI as per
local practice

Randomize

N=20,000

Fondaparinux
2.5 mg sc once daily

PCI < 6 h: IV Fonda 2.5 mg
without IIb/IIIa, 0 with IIb/IIIa
PCI > 6 h: IV Fonda 2.5 mg with
and 5.0 mg without IIb/IIIa

Enoxaparin
1 mg/kg sc twice daily

PCI < 6 h, No additional UFH
PCI > 6 h, IV UFH
With IIb/IIIa 65 U/kg
Without IIb/IIIa 100 U/kg

Outcomes

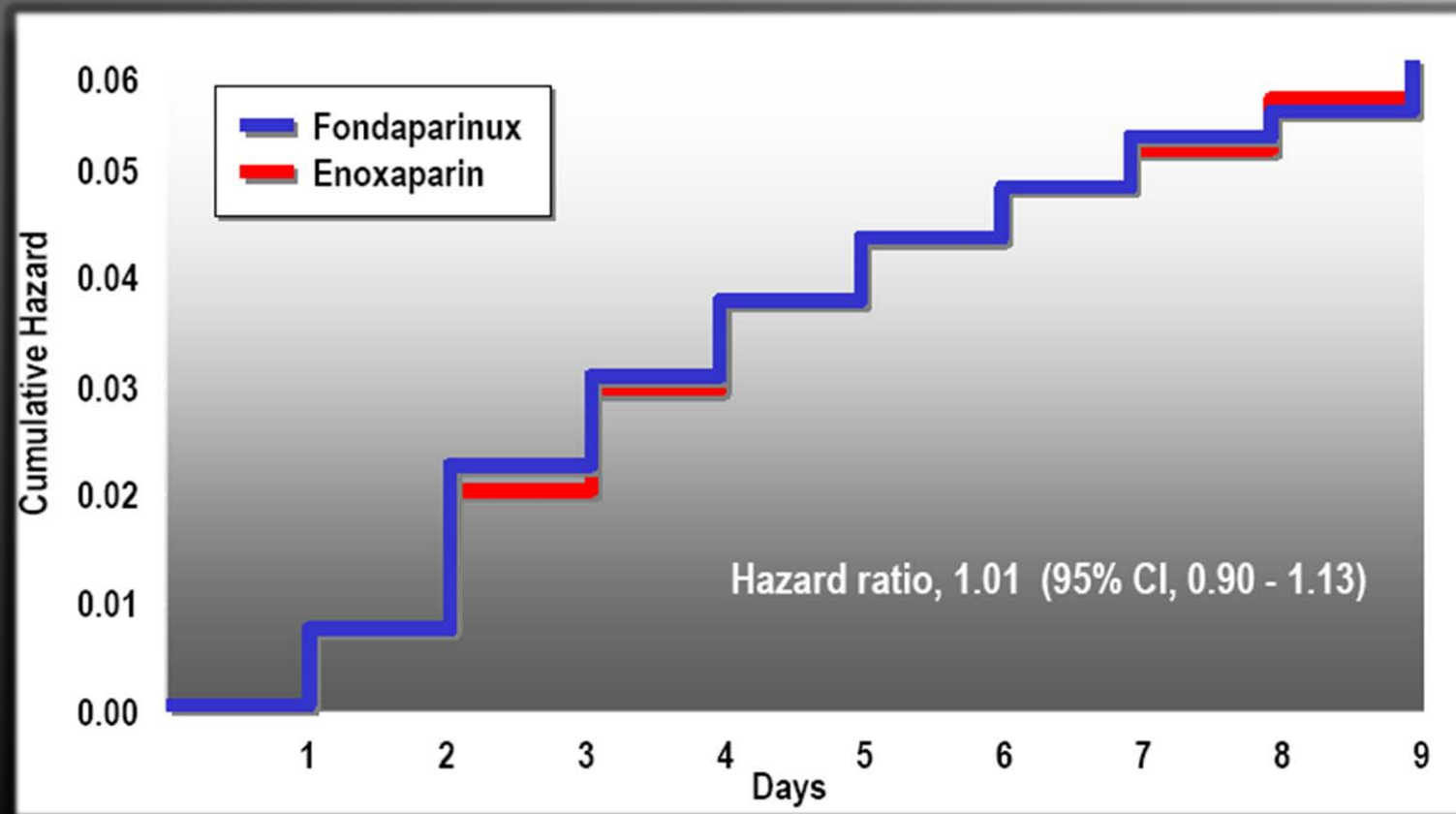
Primary: **Efficacy:** Death, MI, refractory ischemia at 9 days
Safety: Major bleeding at 9 days
Risk benefit: Death, MI, refractory ischemia, major bleeds 9 days

Secondary: Above & each component separately at day 30 & 6 months

Hypothesis: First test non-inferiority, then test superiority

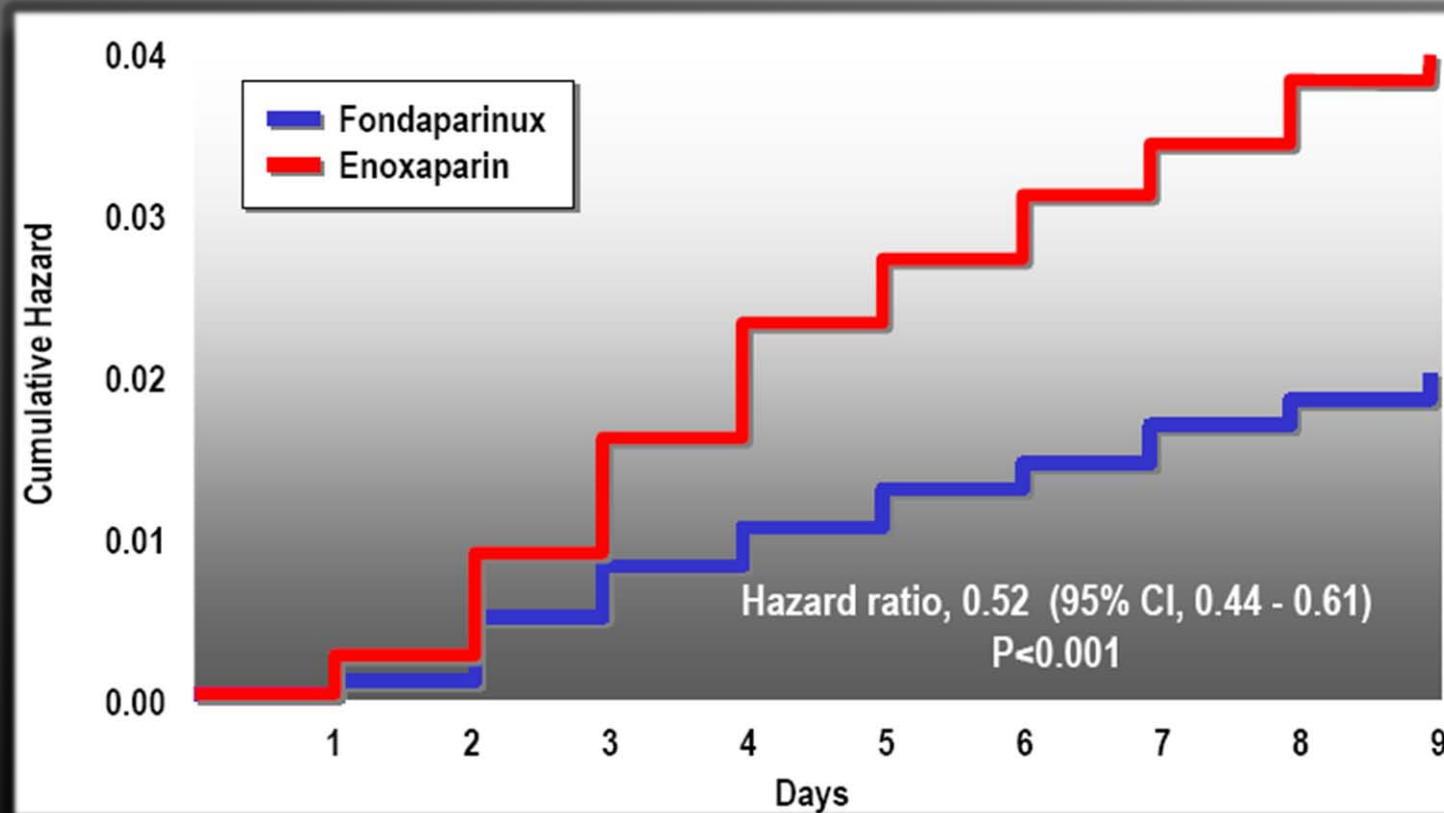


Muerte, IAM o isquemia refractaria hasta el día 9



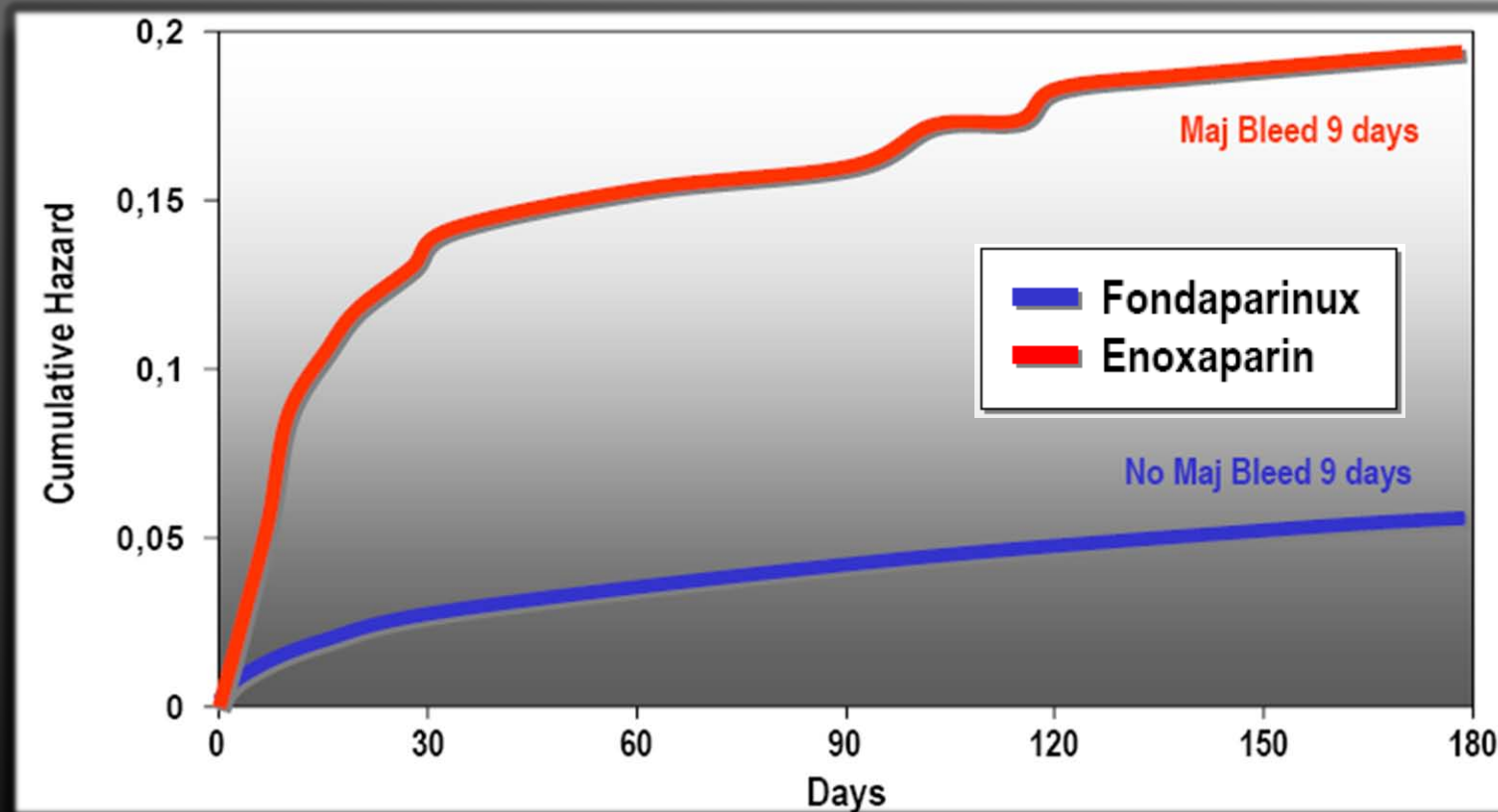


Sangrado mayor hasta el día 9





Relación entre sangrado y mortalidad a los 30 y 180 días en pacientes con sangrado mayores





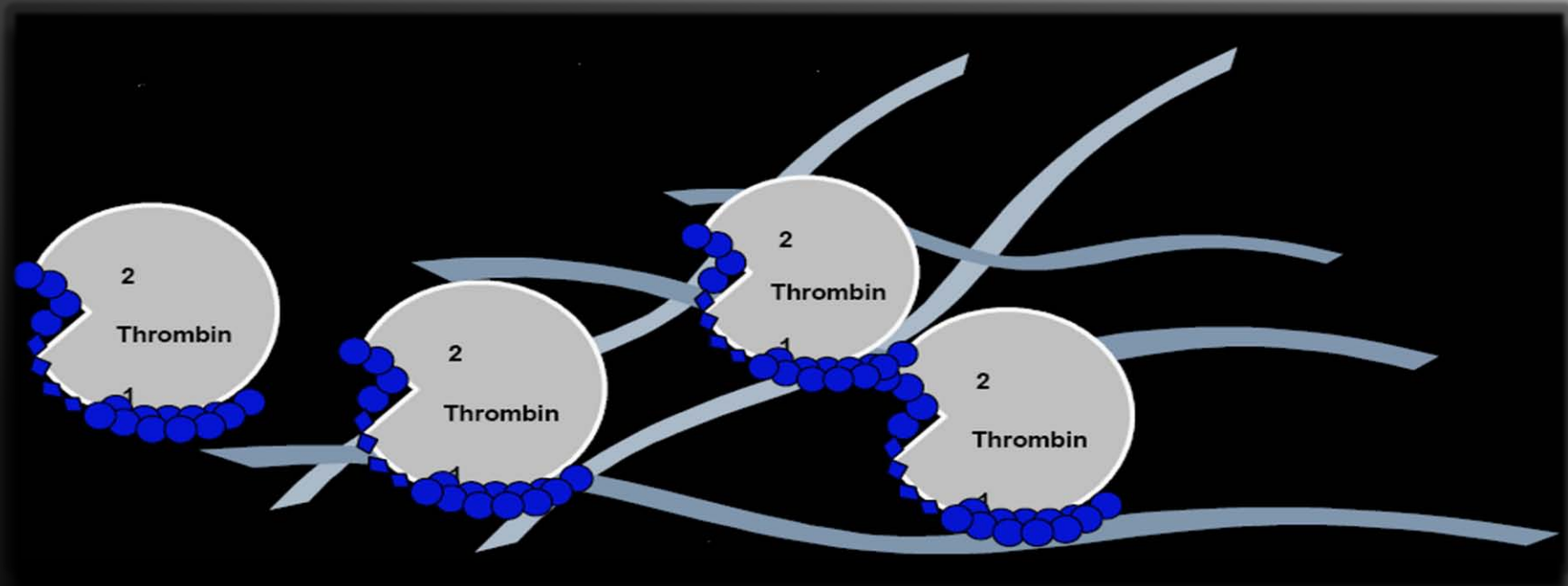
Inhibidores indirectos de la trombina Hirudina, bivalirudin, argatroban, dabigatran

- Anticoagulantes fibrino específicos.
- Inhiben directamente la trombina circulante y la trombina unida al trombo.
- Previenen la activación y agregación plaquetaria mediada por trombina.
- Efecto predecible (vida media 25 minutos).
- No necesitan monitoreo.
- No se asocian con trombocitopenia.



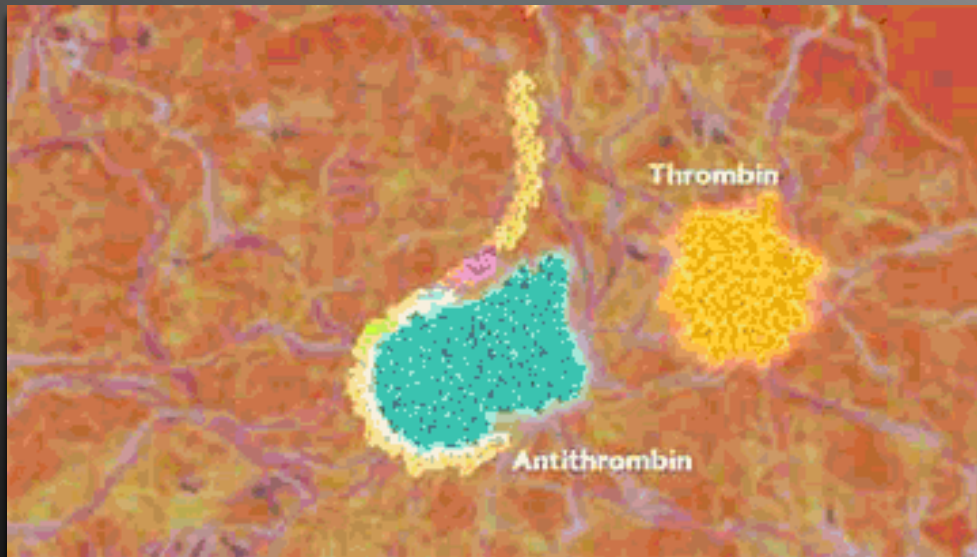
Bivalirudina

- Anticoagulante fibrino específico.
- Inhibe directamente la trombina circulante y la trombina unida al trombo.
- Previene la activación y agregación plaquetaria mediada por trombina.
- Efecto predecible (vida media 25 minutos).
- No necesita monitoreo.

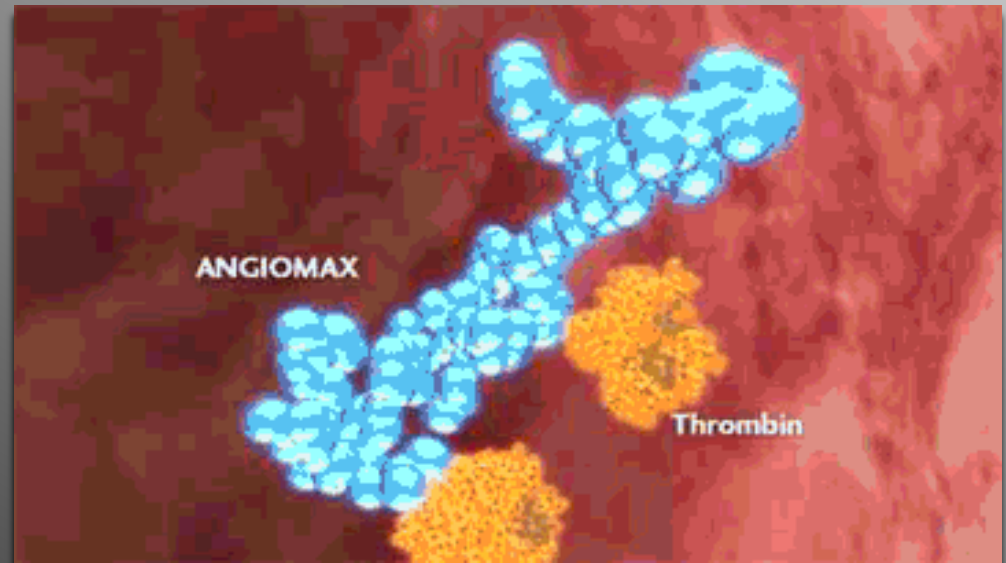




Inhibición directa vs indirecta de la trombina



Inhibición indirecta por heparina requiere la presencia de antitrombina.

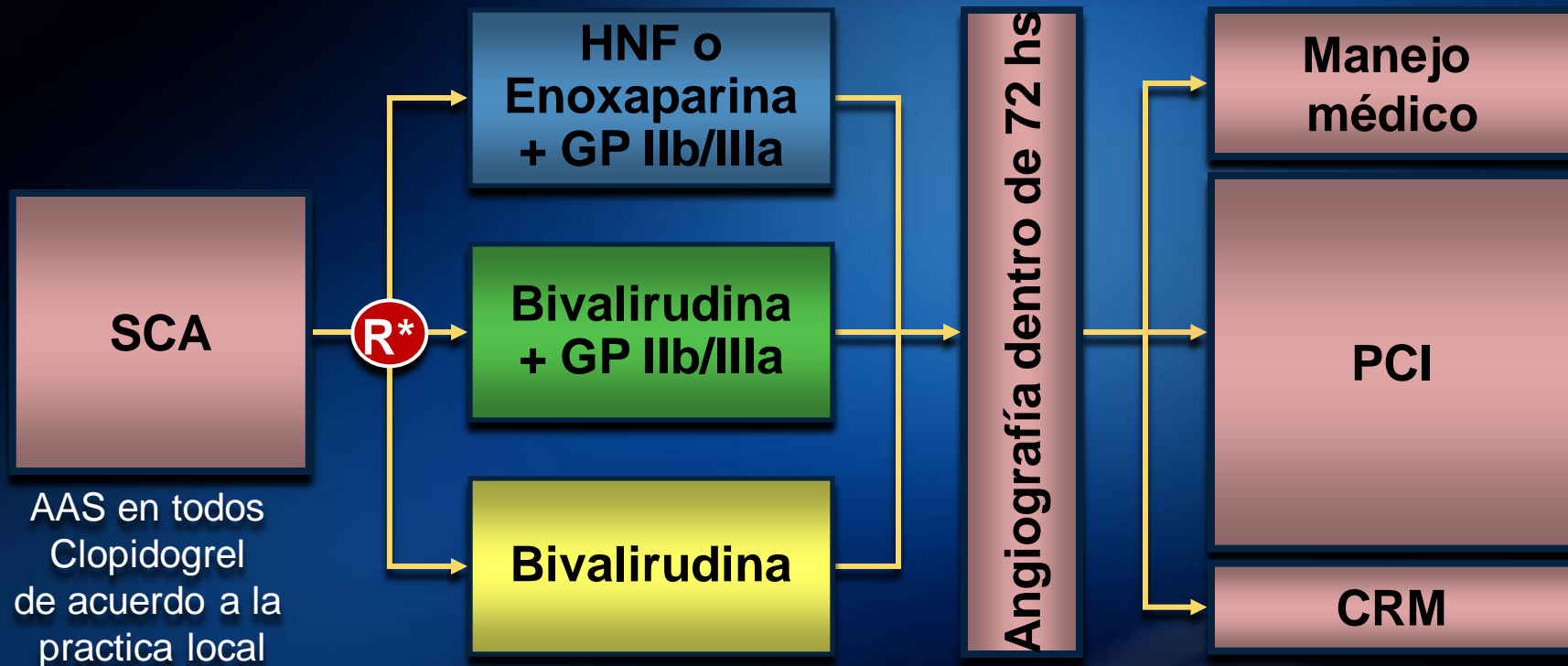


Inhibición directa por bivalirudina inhibe la trombina sin cofactor con alta especificidad y afinidad.

Chest. 2001;119(1 suppl):64S-94S.
Thromb Res. 2002;106:V275-V284.

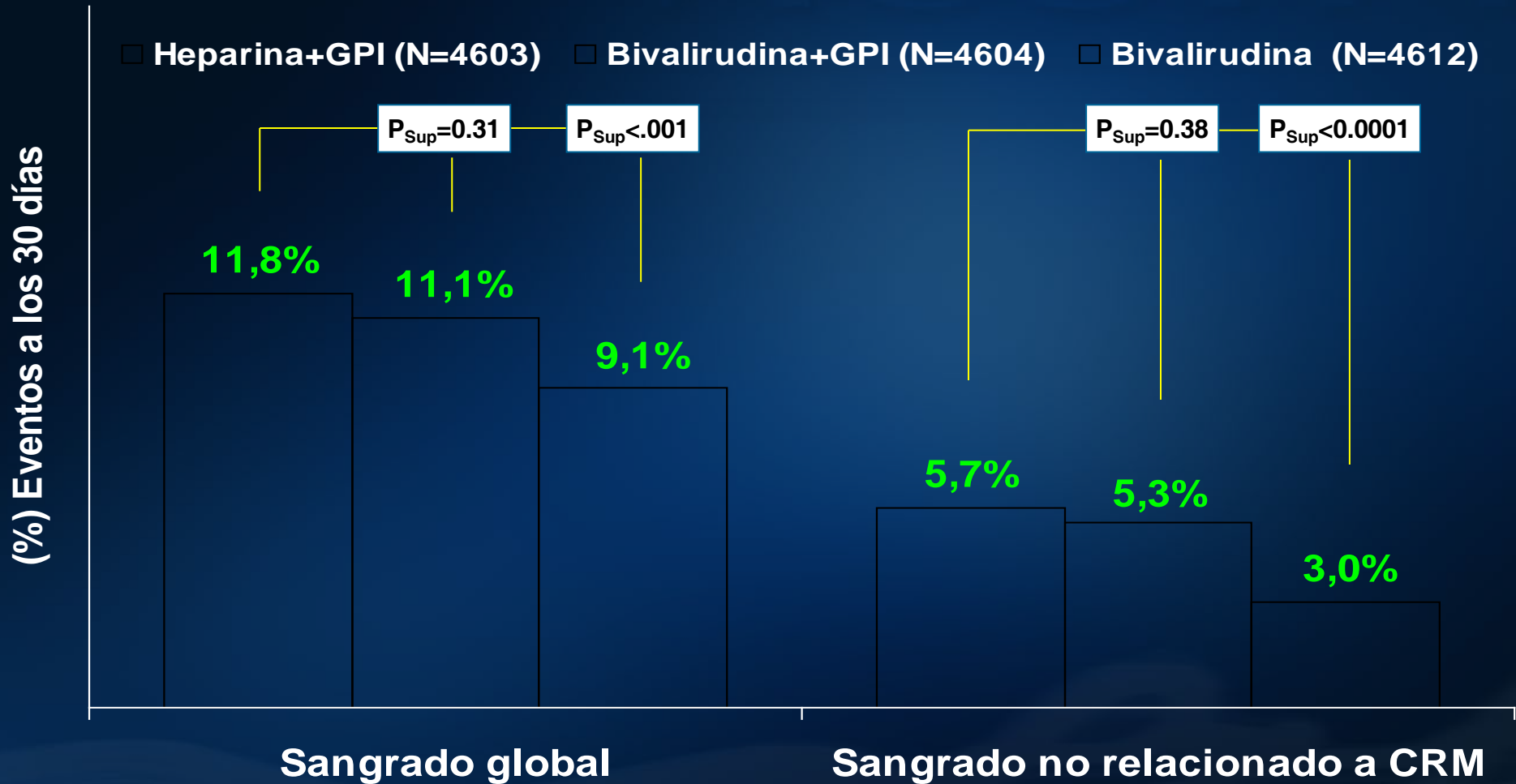
Diseño del estudio

**Angina inestable de moderado/alto riesgo o SCASEST
con tratamiento invasivo (N = 13,819)**



Punto final. Sangrado mayor

HNF/Enoxaparina + GPI vs. Bivalirudina + GPI vs. Bivalirudin



Conclusiones

	HNF/Enox + GP IIb/IIIa	Bivalirudina + GP IIb/IIIa		Bivalirudina	
Punto final observado	Rate	Rate	P	Rate	P
Resultado clínico	11.7%	11.8%	<0.001 NI	10.1%	0.015 Sup
Eventos isquémicos	7.3%	7.7%	0.007 NI	7.8%	0.011 NI
Sangrado mayor	5.7%	5.3%	0.001 NI	3.0%	<0.001 Sup

NI = no inferior; Sup = superior



Estrategias futuras

- Inhibidores directos del factor Xa
 - Rivaroxaban. Aspirin with or without Thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome. (ATLAS)
 - Apixaban. APixaban for PRevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE)
 - Betrixaban
 - LY517717
 - YM150,
 - DU-176b
- Inhibidores directos de la trombina orales
 - Dabigatran. REDEEM Trial
- Inhibidores del complejo factor tisular (FT) - factor VIIa

