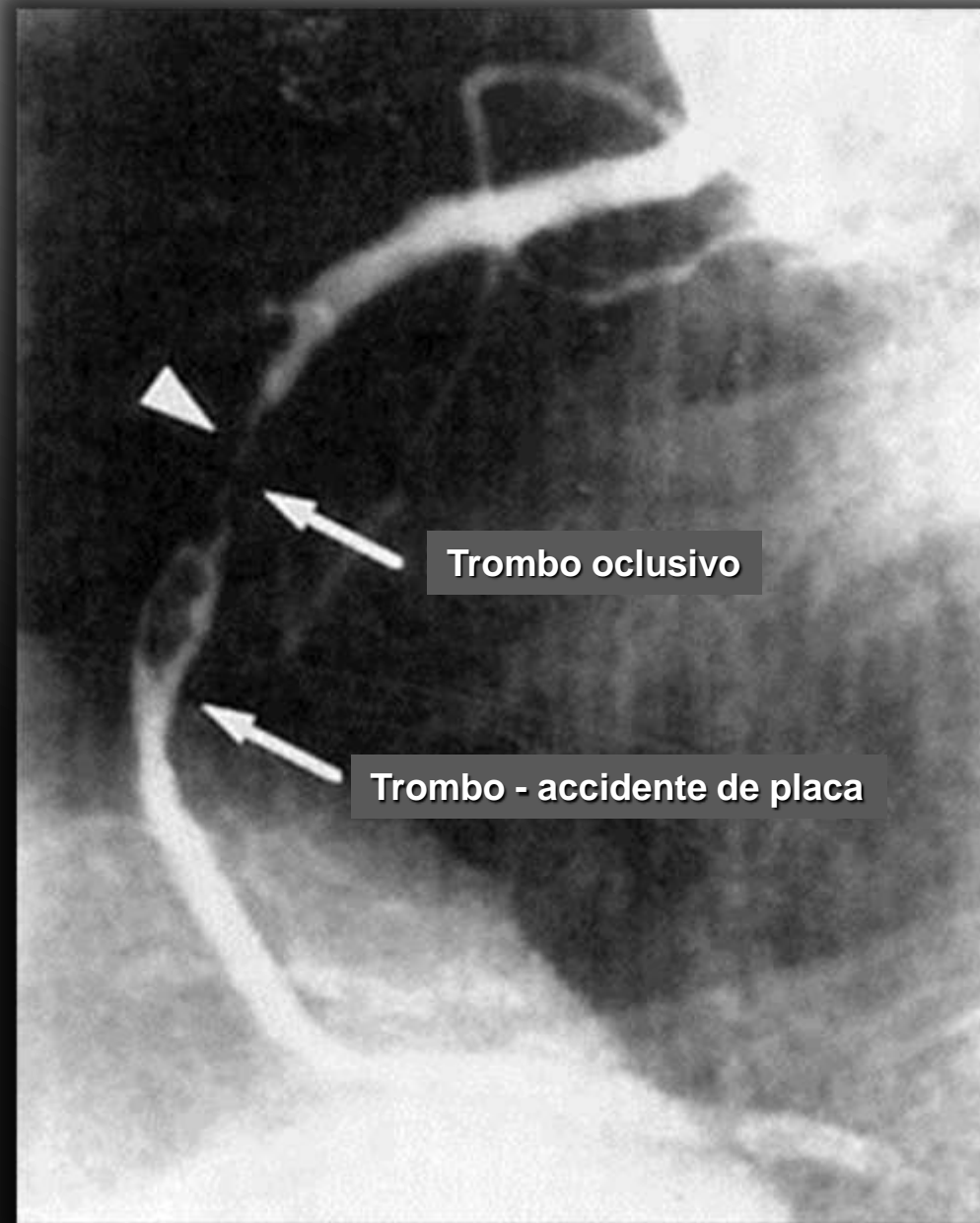


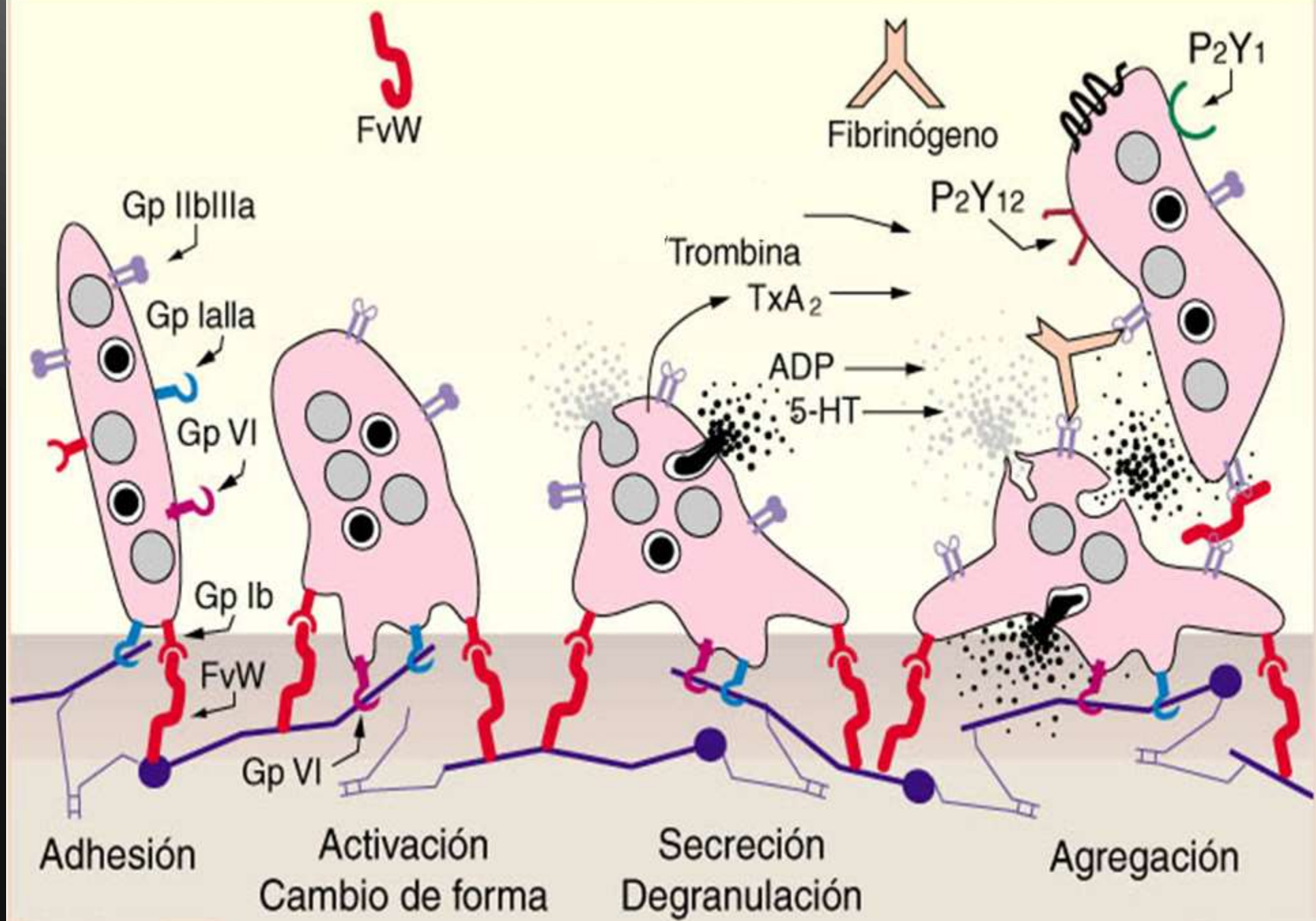
**XVI CONGRESO PARAGUAYO
DE CARDIOLOGIA
XVI JORNADAS
SOLACI - CONOSUR**



Nuevas estrategias antitrombóticas. ¿Incrementan los beneficios?

DR. GUSTAVO OLMEDO F., FESC - FACC
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
HOSPITAL DE CLÍNICAS – FCM UNA





FvW

Fibrinógeno

P₂Y₁

Gp IIb/IIIa

Gp Iba

Gp VI

Gp Ib

FvW

Gp VI

Trombina

TxA₂

ADP

5-HT

P₂Y₁₂

Adhesión

Activación
Cambio de forma

Secreción
Degranelación

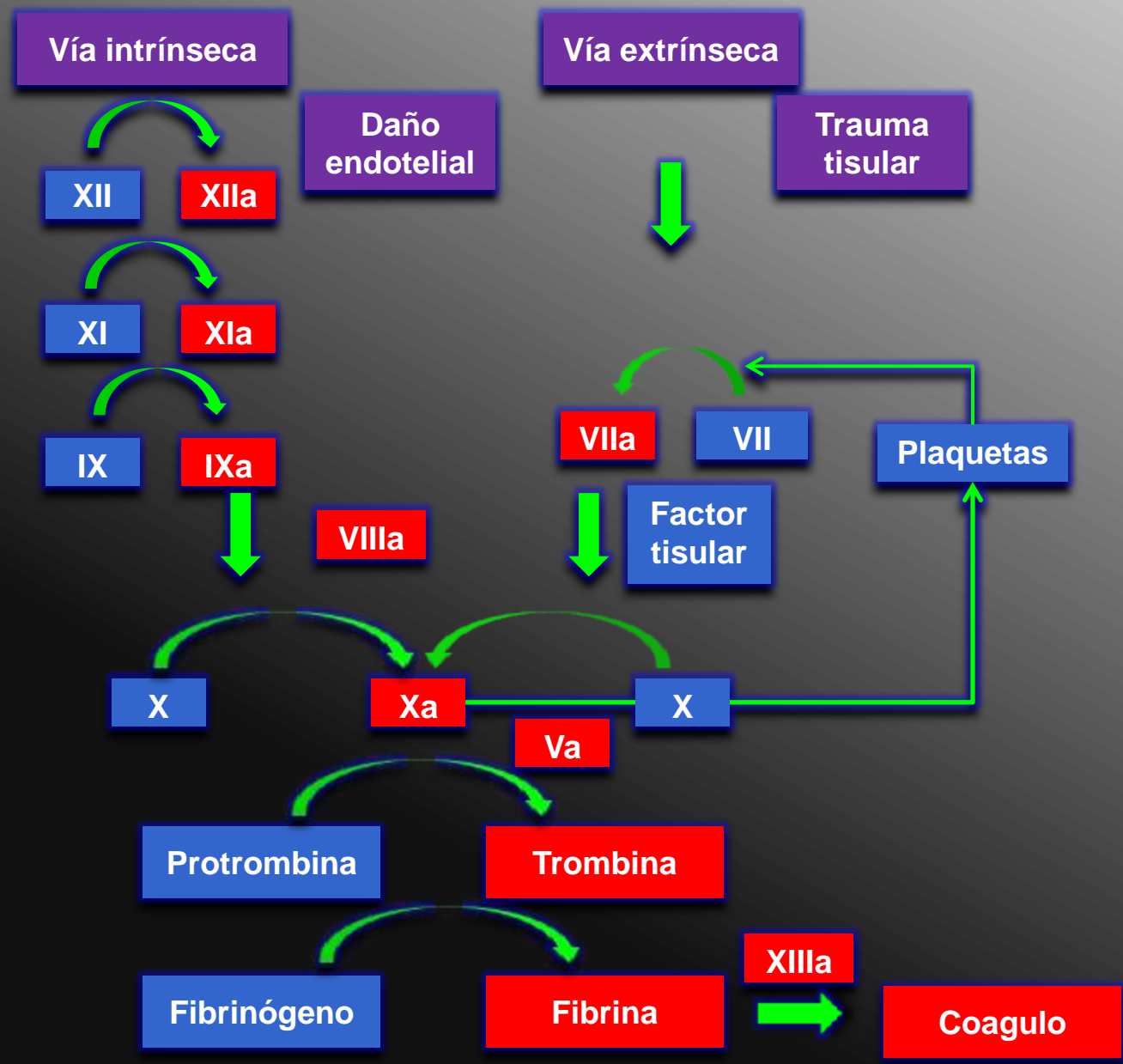
Agregación



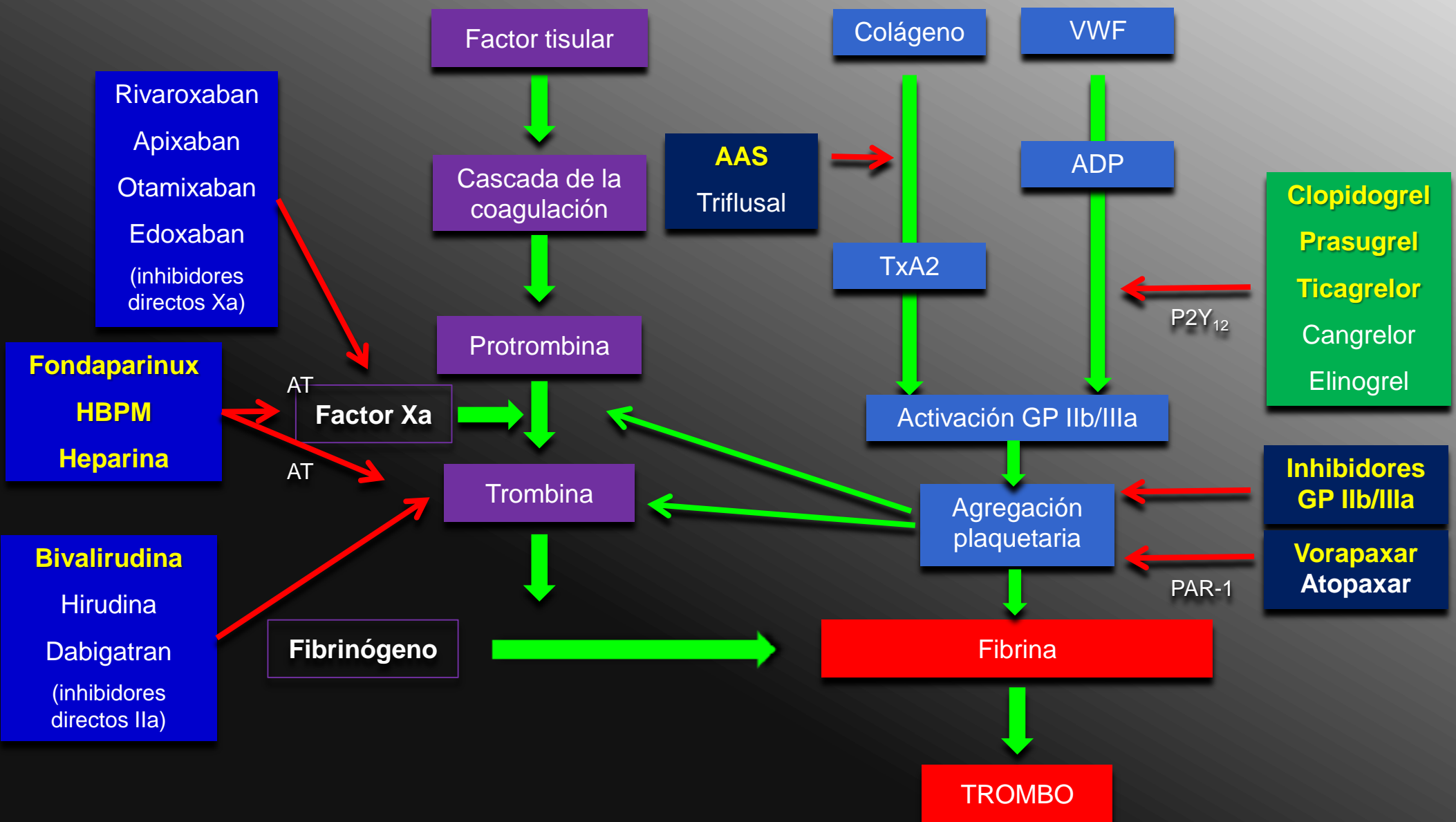
Tratamiento antitrombótico

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. ¿Incrementan los beneficios?

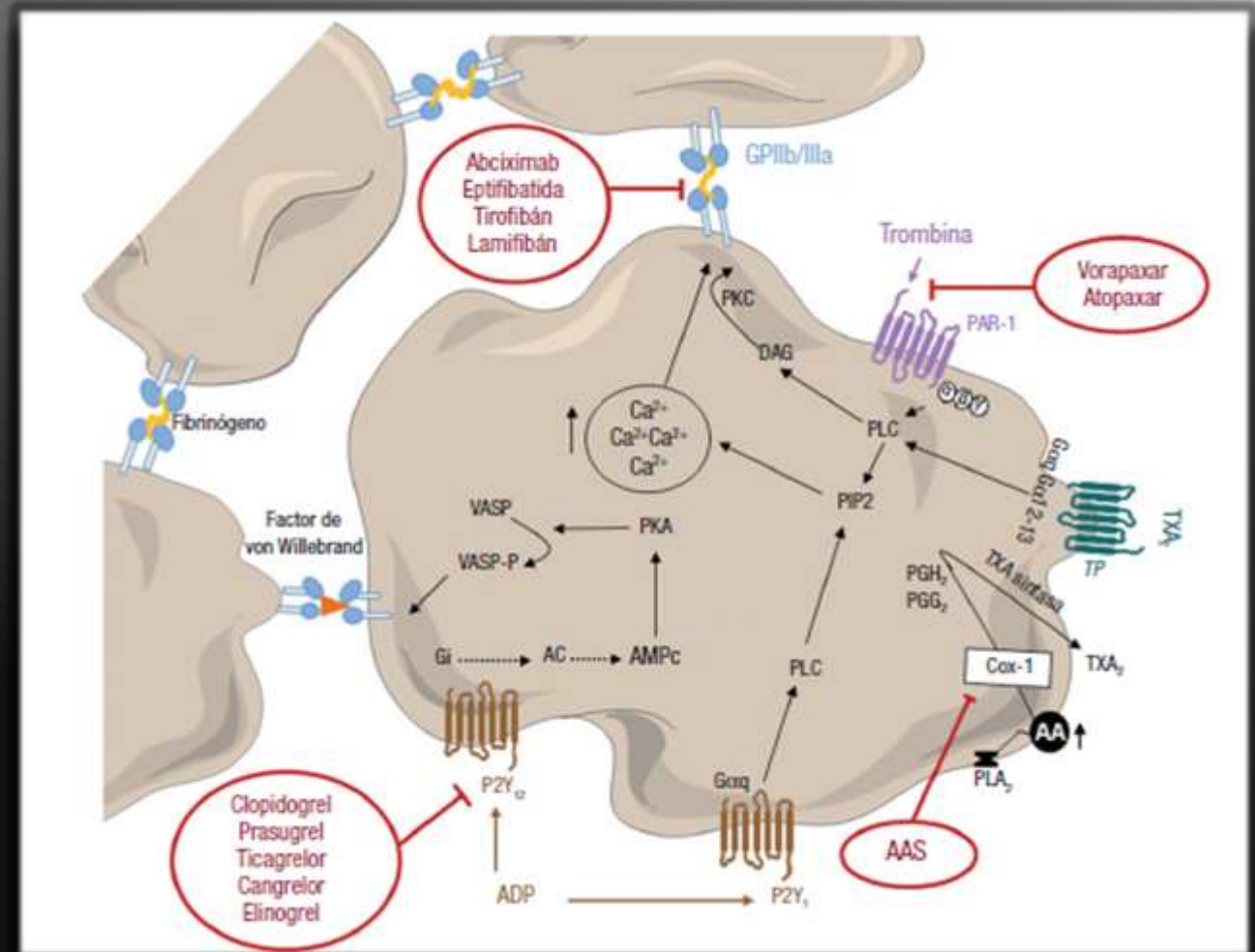




Uso de antiplaquetarios

Fundamentos

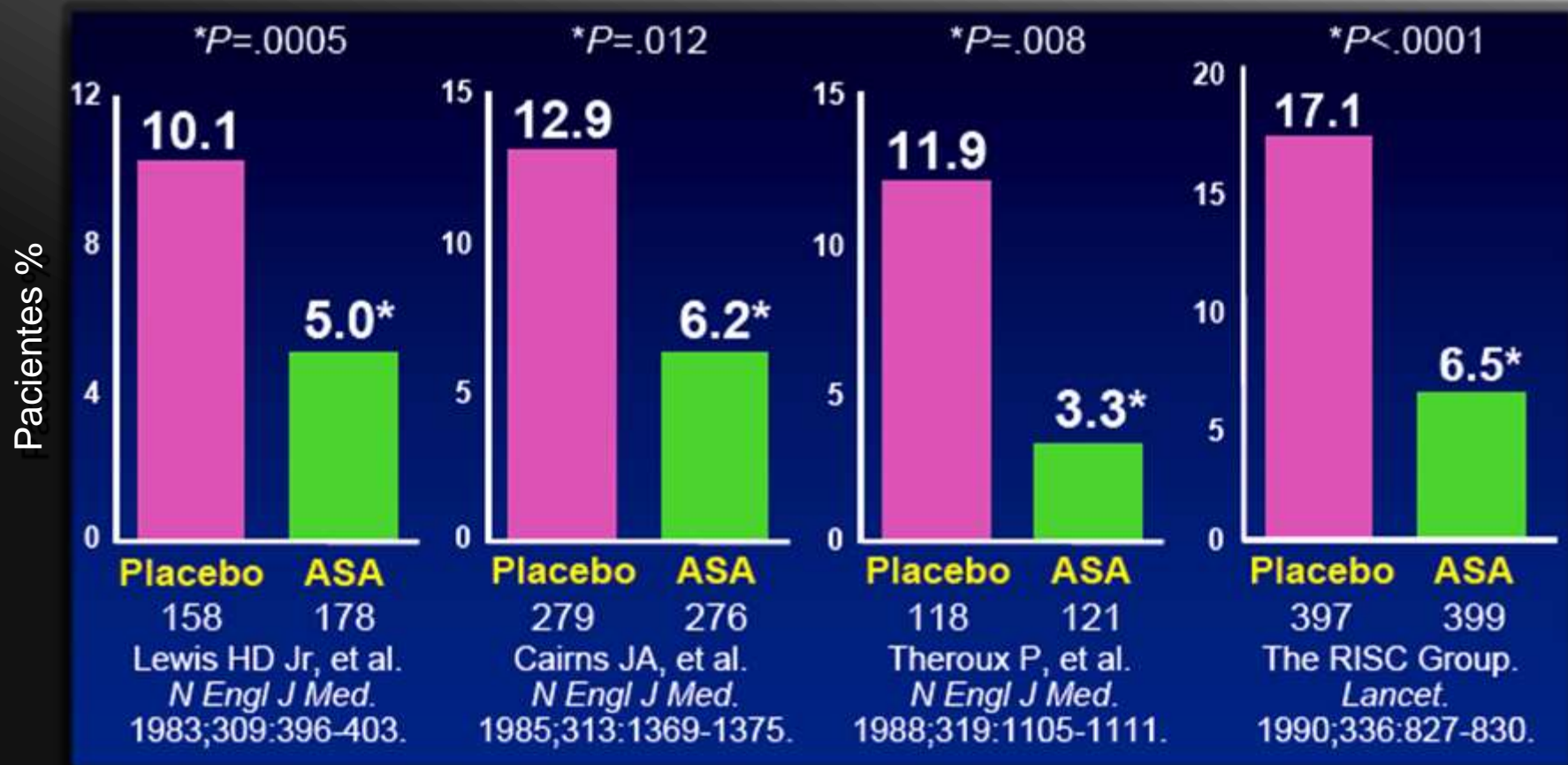
- Interrumpir la actividad procoagulante y procesos inflamatorios.
- Promover la desagregación de las plaquetas y facilitar la perfusión microvascular.
- Durante y después de la PCI previenen la formación de trombos.





Aspirina en IAM no ST/angina inestable

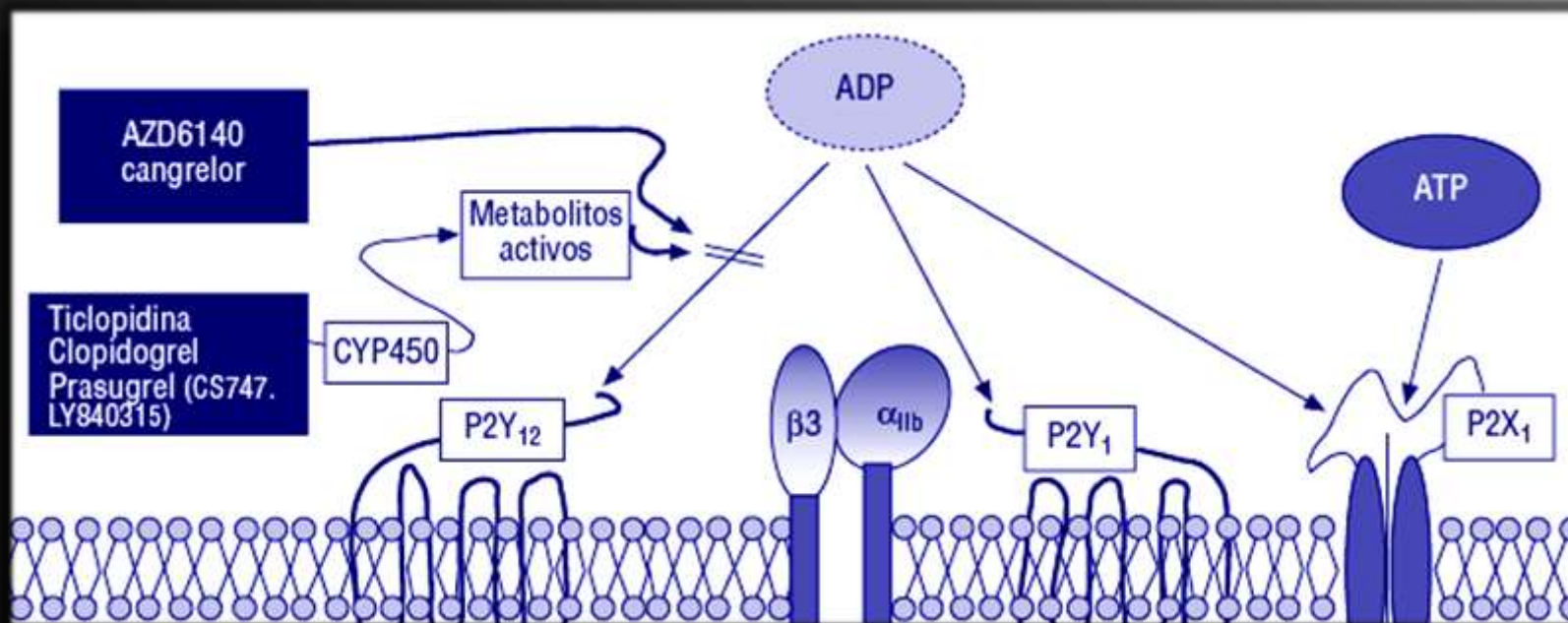
Muerte - IAM





Tienopiridinas

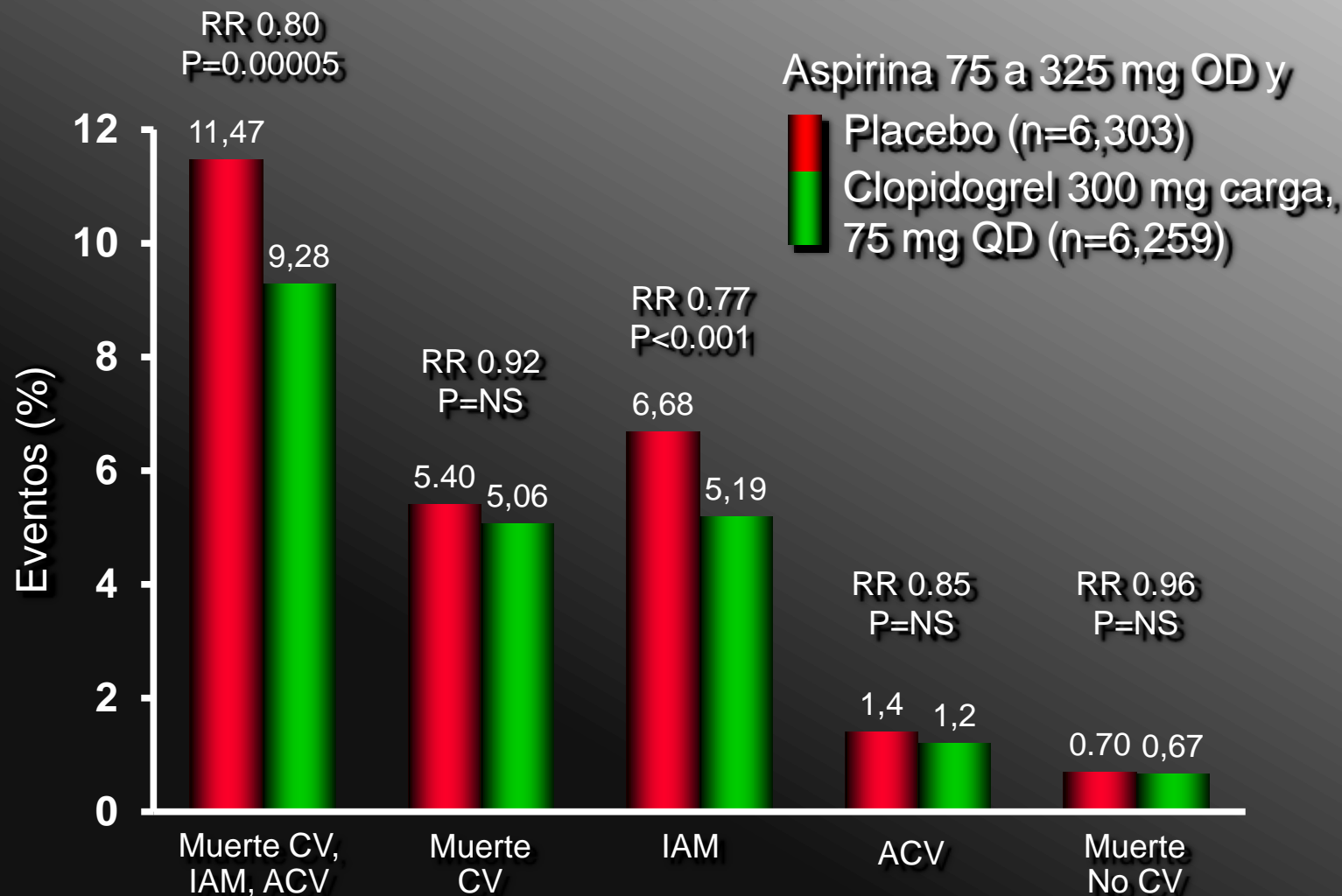
- Las tienopiridinas ticlopidina y clopidogrel son prodrogas que necesitan ser activadas en el hígado (citocromo P450) para dar origen a sus metabolitos activos.





CURE Trial

SCA sin elevación del ST





Limitaciones del clopidogrel

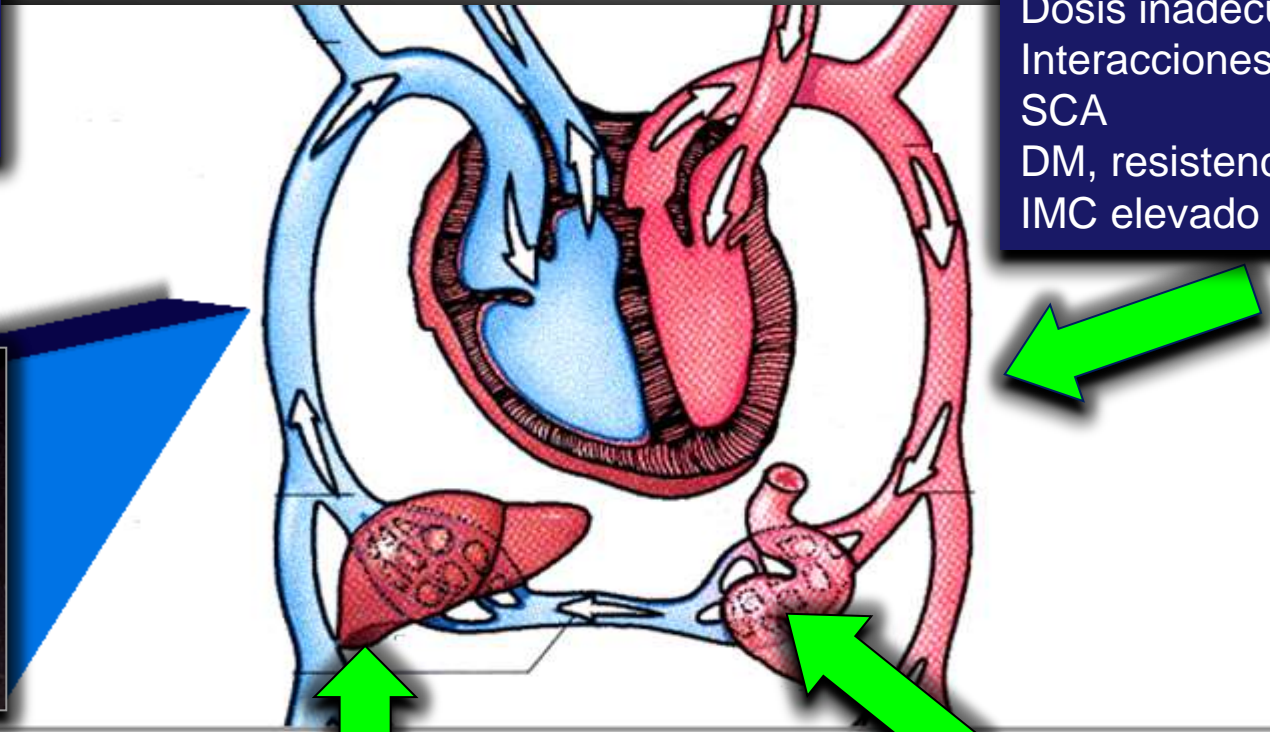
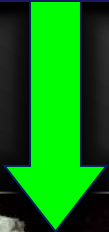
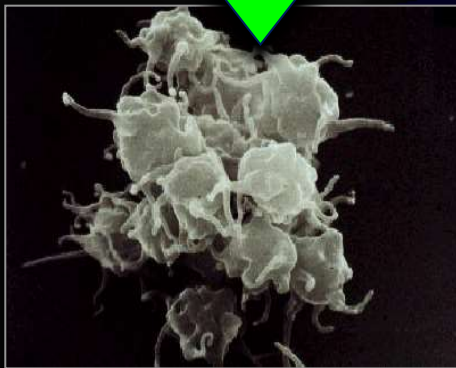
- Se requiere un pretratamiento para obtener eficacia en PCI.
- Irreversibilidad y sangrado (especialmente en pacientes que requieren CABG).
- Modestos niveles de inhibición plaquetaria.
- Variabilidad de respuesta.



Variabilidad de la respuesta a las tienopridinas

Plaquetas

Polimorfismos de los receptores ADP



Factores clínicos

Dosis inadecuadas
Interacciones farmacológicas
SCA
DM, resistencia insulina
IMC elevado



Factores genéticos

Polimorfismos del sistema CYP450



Absorción

Múltiples factores potenciales





Inhibidores P2Y₁₂

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Pro droga, limitada por metabolización	Pro droga, limitada por metabolización	Droga activa
Inicio del efecto	2-4 hs	30 min.	30 min.
Duración	3-10 días	5-10 días	3-4 días



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 (Circulation 2005 Jun 28;111:3366-73) - TRITON TIMI-38 (N Eng J Med 2007;357:2001-15).



TRITON - TIMI 38

SCA & PCI planeada

n= 13.600

AAS
↓

Doble ciego

CLOPIDOGREL
300 mg / 75 mg

PRASUGREL
60 mg / 10 mg

12 meses

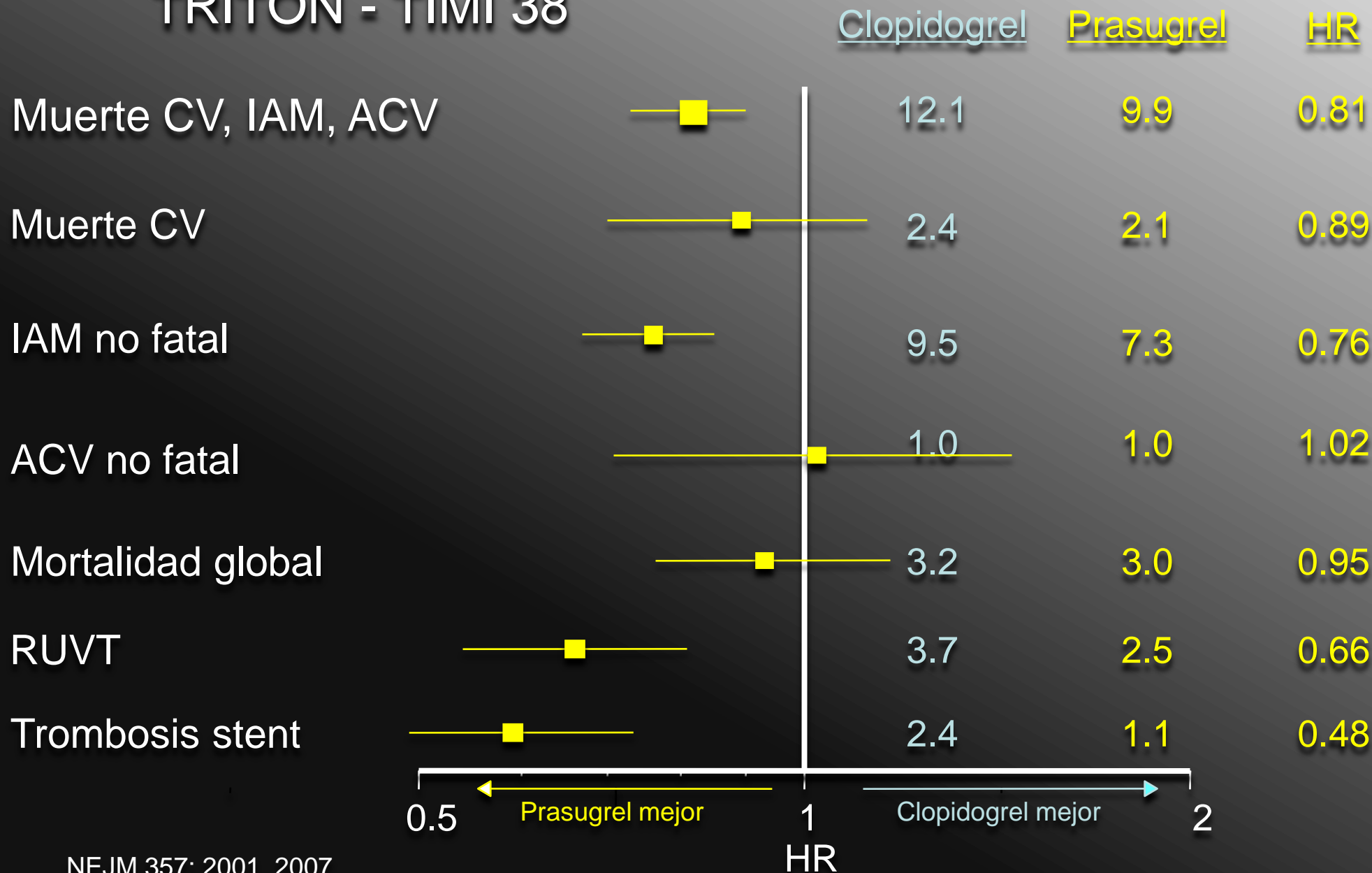
1º punto final: muerte CV, ACV, IAM

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





Inhibidor del receptor de ADP Prasugrel

- Mayor poder antiagregante y un inicio de acción más rápido que el clopidogrel.
- Mayor eficacia en la mayoría de subgrupos estudiados, sobretodo en pacientes con alto riesgo cardiovascular (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, se consigue evitar 23 IAM a expensas de 6 nuevos eventos hemorrágicos mayores.



Inhibidor del receptor de ADP Prasugrel

- Contraindicación del pretratamiento con prasugrel en el SCASEST antes de ICP, por no mejoría de la eficacia con respecto al clopidogrel.
- Indicación de prasugrel para todo SCA con anatomía coronaria conocida y estrategia invasiva con ICP, y siempre que estos pacientes no hayan recibido previamente ninguna dosis de clopidogrel.
- No ofrece beneficio clínico sobre el clopidogrel a los pacientes con SCA tratados médicamente.

ACCOAST Trial. N Engl J Med. 2013;369:999-1010

TRILOGY ACS Trial. N Engl J Med. 2012;367:1297-309



Inhibidores directos de P2Y₁₂

Ticagrelor

- Pertenece a la misma familia del Cangrelor de análogos de ATP.
- No necesita activación metabólica.
- Más efectivo y menos variable en la inhibición de agregación inducida por ADP.
- Inhibición más rápida (2 horas post-dosis) y recuperación de la función plaquetaria a las 72 horas.
- Estudio PLATO (NEJM 2007;357:2001–15).



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

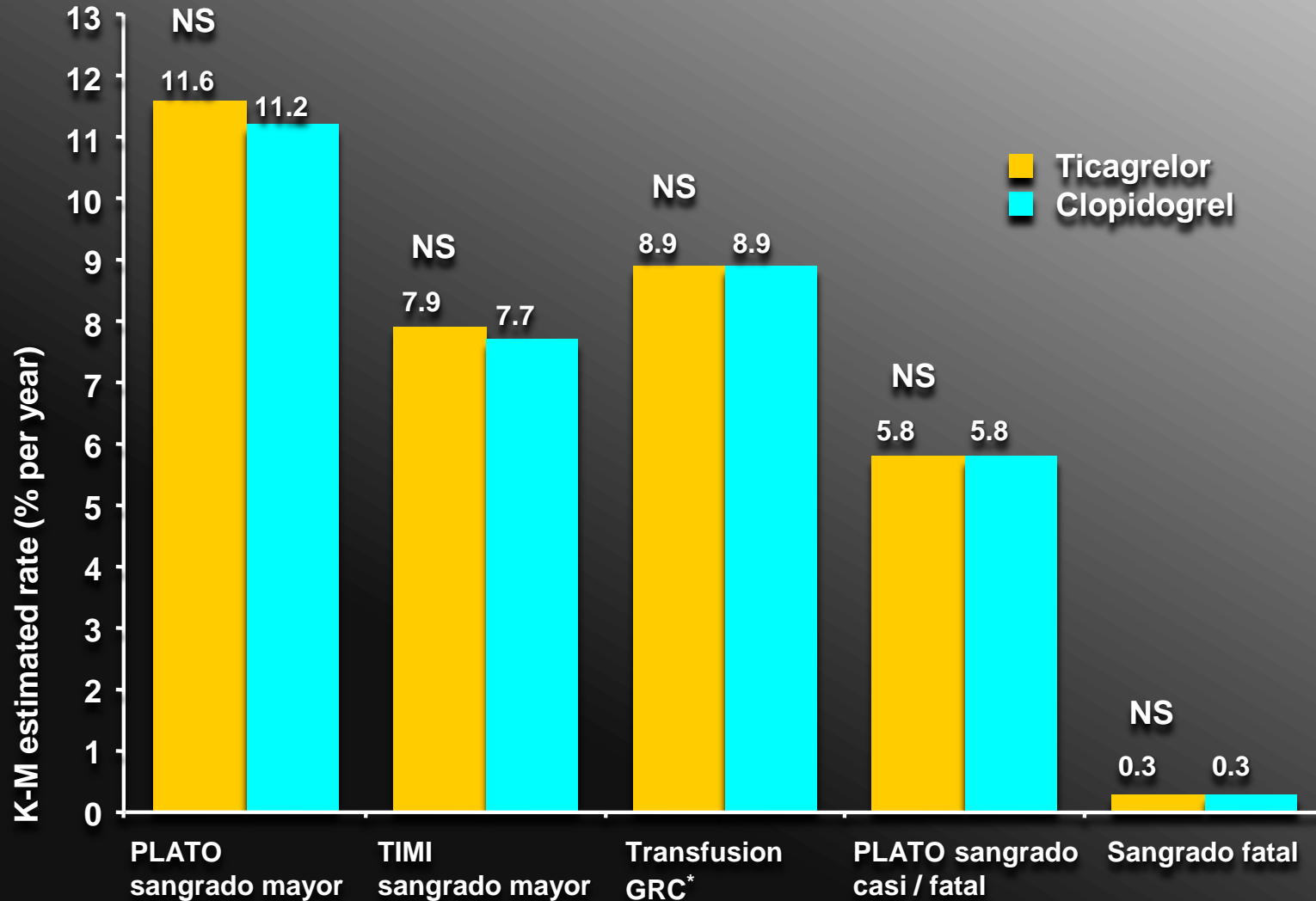


PLATO - Puntos finales de eficacia

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





Inhibidores directos de P2Y₁₂

Ticagrelor

- Es igual de efectivo disminuyendo el combinado de muerte cardiovascular, IAM e ictus.
- Disminución de la trombosis del stent y la muerte por cualquier causa en todo tipo de SCA, con y sin elevación del ST, con estrategia terapéutica inicial conservadora o invasiva.
- Independientemente del tratamiento previo con Clopidogrel.

PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.
J Am Coll Cardiol. 2013;61:10S. doi:10.1016/S0735-1097(13)60002-9.



Inhibidores directos de P2Y₁₂

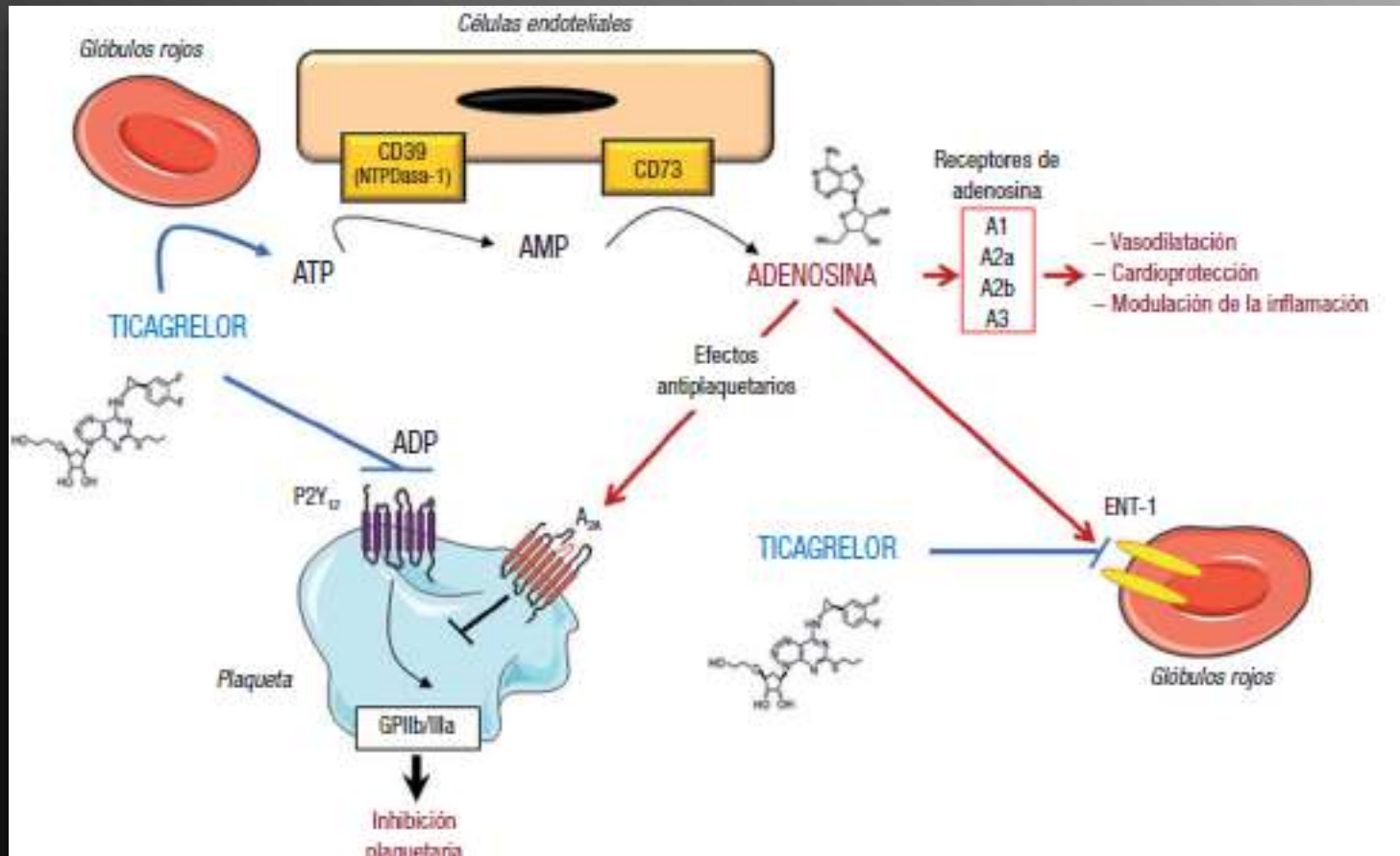
Ticagrelor

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.



Mecanismos antiplaquetarios y extraplaquetarios (pleiotrópicos) del ticagrelor





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.



Diferencias en eficacia de prasugrel y ticagrelor frente a clopidogrel

Prasugrel	Ticagrelor
Disminución significativa del objetivo primario de muerte CV, IAM o ictus. Muy precoz los primeros 3 días	Disminución significativa del objetivo primario de muerte CV, IAM o ictus. Precoz los primeros 30 días
Disminución significativa de IAM y trombosis del stent, no de ictus	Disminución significativa de IAM y trombosis del stent, no de ictus
No	Reducción significativa de la mortalidad CV/total
Mayor beneficio en diabéticos que en no diabéticos	Beneficio en diabéticos y mayor en insuficiencia renal moderada
Solo si ICP sin pretratamiento; no con tratamiento médico único	Todo tipo de SCA, tratamiento médico o ICP
No	Con o sin toma previa de clopidogrel



Diferencias en seguridad de prasugrel y ticagrelor frente a clopidogrel

Prasugrel	Ticagrelor
Aumento significativo de hemorragias mayores, con o sin relación a CABG	No aumentan las hemorragias mayores relacionadas con CABG, si las demás
Perjuicio para pacientes con AIT o ictus previo	No
No hay beneficio con bajo peso (≤ 60 kg)	Si
No hay beneficio para ancianos (75 o más años)	Si



Inhibidores P2Y₁₂

	Prasugrel	Ticagrelor
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Hb < 10 g/dl, plaquetas < 100.000 • Ictus hemorrágico previo o hemorragia activa • CRUSADE > 50 • Ictus/AIT previos • Pretratamiento en SCASEST antes de ICP • Disfunción hepática grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb < 10 g/dl, plaquetas < 100.000 • Ictus hemorrágico previo o hemorragia activa • CRUSADE > 50 • Ictus/AIT previos • Disfunción hepática grave
No recomendado	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl < 30 ml/min y alto riesgo de sangrado • Si se precisa, ACO • Si TRL en SCACEST • Ancianos (≥ 75 años) • Bajo peso (≤ 60 kg) 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl < 30 ml/min y alto riesgo de sangrado • Si se precisa, ACO • Si TRL en SCACEST
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de CABG o cirugía próxima, se suspende 7 días antes. 	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de CABG o cirugía próxima, se suspende 5 días antes • Inhibidores potentes del CYP450 3a4 • BAV de alto grado o enfermedad sinusal sin marcapasos • EPOC grave.



Tratamiento con heparina

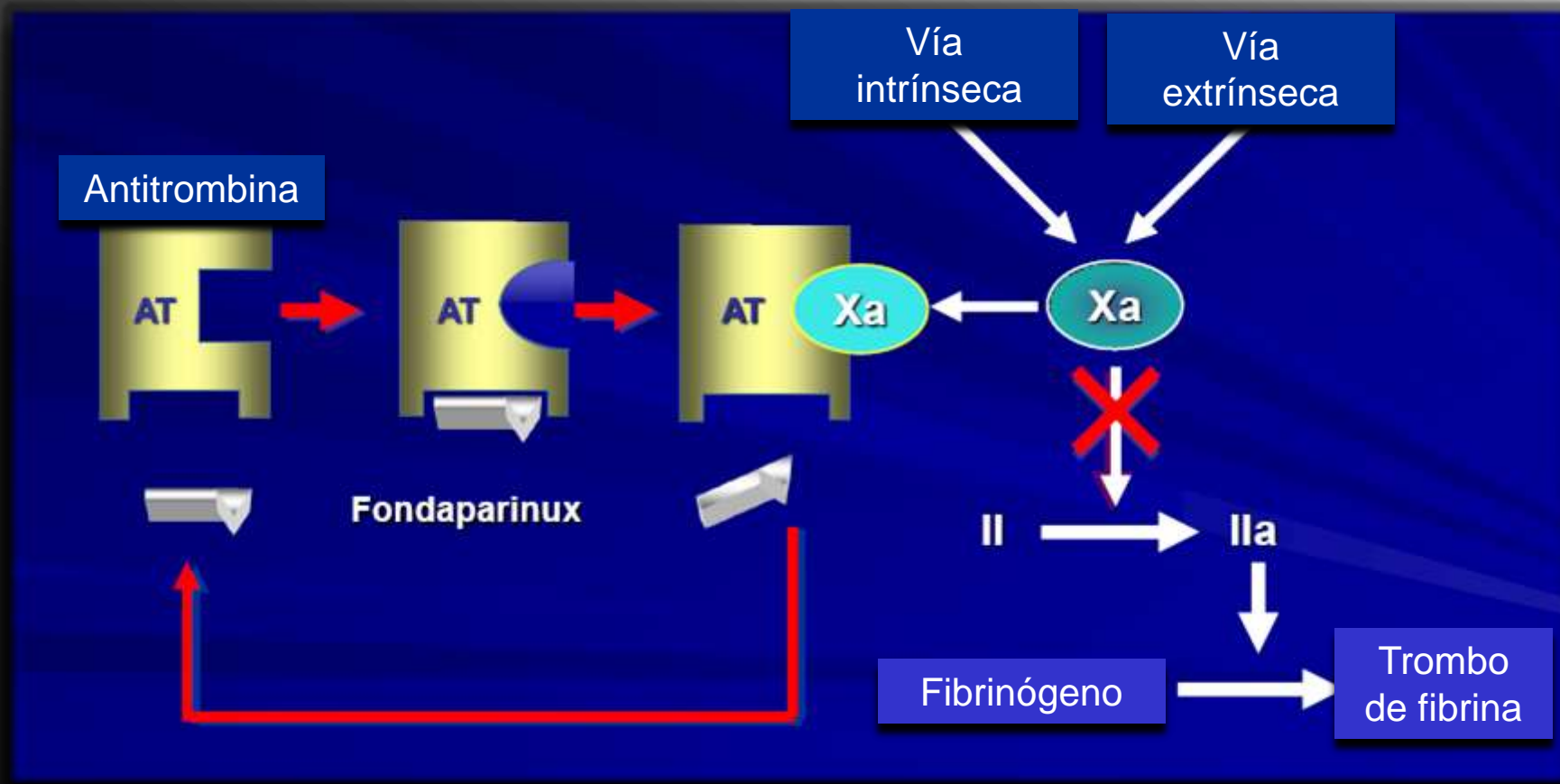
Limitaciones

- 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

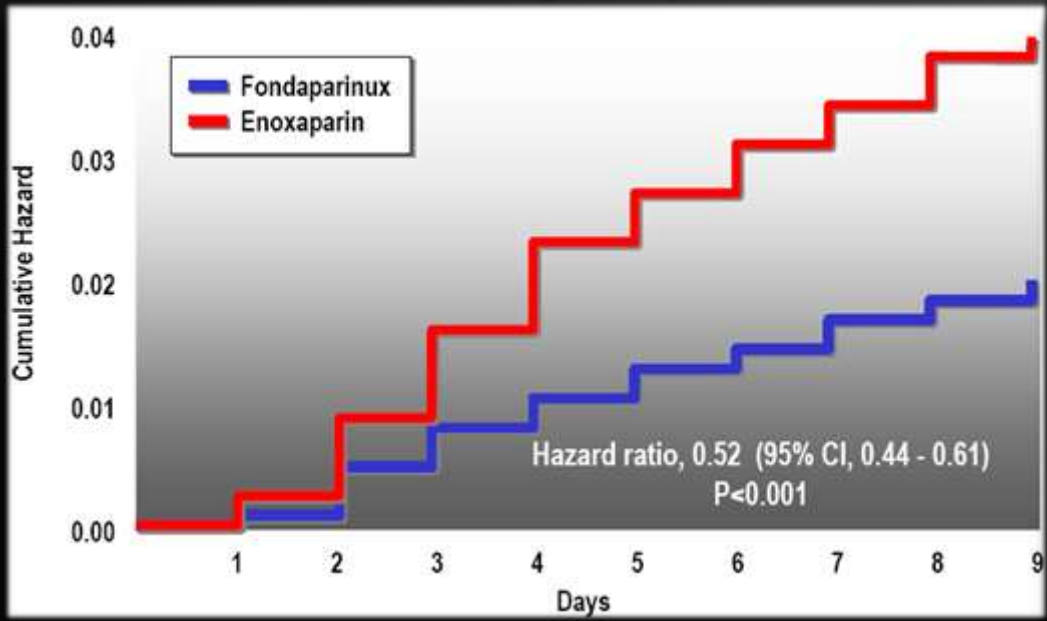
Mecanismo de acción



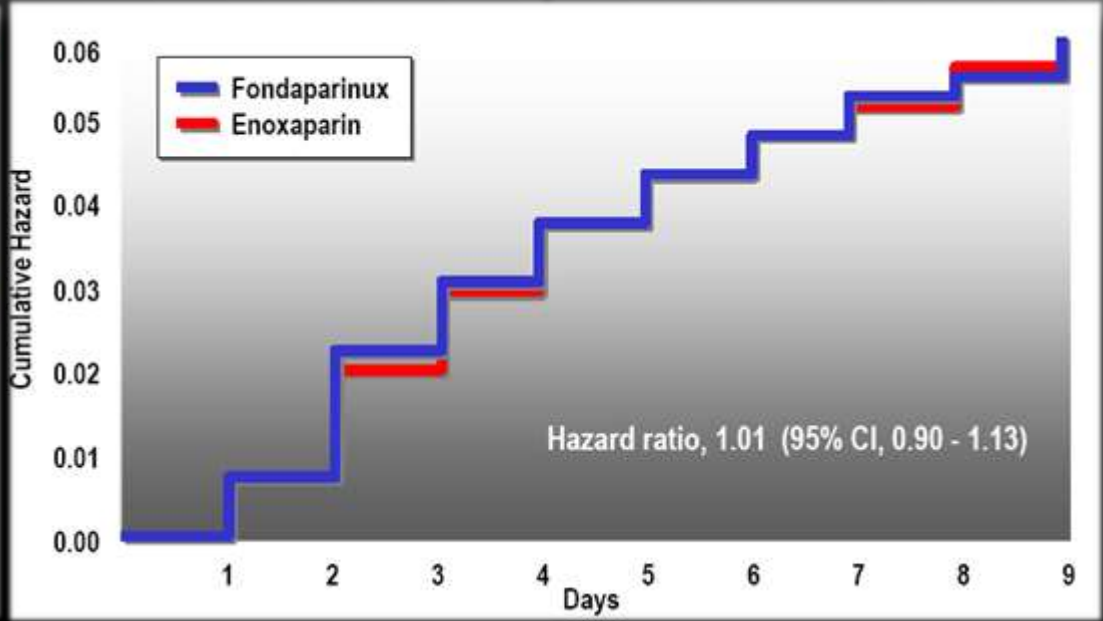


MACE – hemorragia mayor a el día 9

Hemorragia mayor



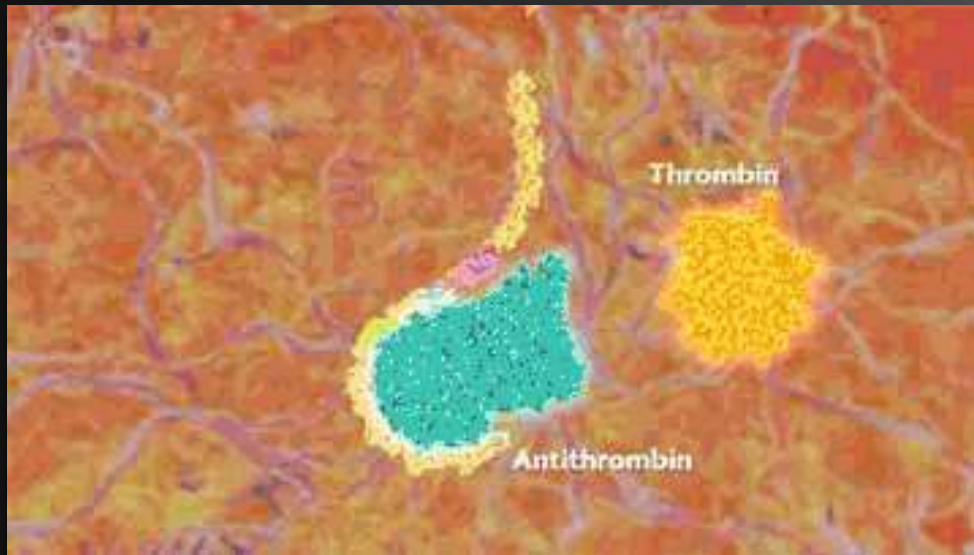
Muerte, IAM o isquemia refractaria



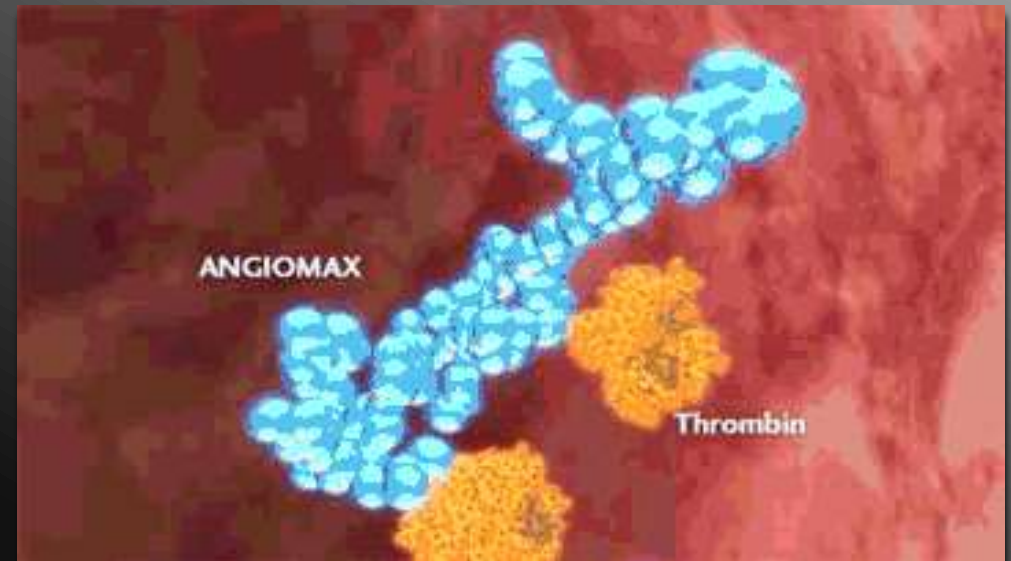


Bivalirudina

- 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 indirecta por heparina requiere la presencia de antitrombina.



Inhibición directa por bivalirudina inhibe la trombina sin cofactor.



Accuity trial

	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



2015 ESC – Guías para el manejo del SCA sin elevación persistente del segmento ST

Recomendaciones para tratamiento antiplaquetario	Clase	Nivel
AAS con dosis de carga inicial de 150-300 mg y luego 75-100 mg QD.	I	A
Añadir un inhibidor P2Y12 al AAS lo antes posible y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya riesgo excesivo de sangrado.	I	A
Ticagrelor (180 mg dosis de carga, 90 BID) para todos los pacientes con riesgo de episodios isquémicos moderado a alto (ej., troponinas elevadas), incluso los pretratados con clopidogrel.	I	B
Prasugrel (60 mg dosis de carga, 10 mg QD) para pacientes encaminados a ICP (especialmente diabéticos), excepto si riesgo elevado de hemorragia.	I	B
Clopidogrel (300 a 600 mg dosis de carga, 75 mg QD) para pacientes a los que no se puede tratar con ticagrelor o prasugrel.	I	B
Prasugrel no debería ser administrado en pacientes con anatomía coronaria desconocida.	III	B
Administración del inhibidor P2Y12 para una duración más corta (de 3 – 6 meses) después de implante de DES puede ser considerada en pacientes considerados de alto riesgo de sangrado.	IIb	A



2015 ESC – Guías para el manejo del SCA sin elevación persistente del segmento ST

Recomendaciones para tratamiento anticoagulante	Clase	Nivel
La anticoagulación está recomendada para todos los pacientes además del tratamiento antiplaquetario, según el riesgo isquémico y hemorrágico	I	B
Está recomendado el fondaparinux (2,5 mg/día SC) por ser el fármaco con el perfil de eficacia y seguridad más alto en cuanto a la anticoagulación.	I	B
Bivalirudina como alternativa a la HNF+ inhibidores GPIIb/IIIa, a pacientes con estrategia invasiva	I	A
HNF EV 70-100 UI/kg (50-70 UI/kg, si uso concomitantemente con inhibidores de la GPIIb/IIIa) se recomienda en pacientes sometidos a PCI que no recibieron ningún anticoagulante	I	B
En pacientes tratados con fondaparinux (2,5 mg s.c. diarias) sometidos a PCI, un bolo único EV de HNF (70 – 85 IU/kg o 50-60 UI/kg en el caso de uso concomitante de inhibidores de la GPIIb/IIIa) es recomendable durante el procedimiento.	I	B
Enoxaparina (1 mg/kg BID) cuando no esté disponible el fondaparinux	I	B



2015 ESC – Guías para el manejo del SCA sin elevación persistente del segmento ST

Recomendaciones para tratamiento antiplaquetario endovenoso	Clase	Nivel
Inhibidores de la GPIIb/IIIa durante la ICP se deben considerar para situaciones de rescate o complicaciones trombóticas.	Ila	C
Cangrelor puede considerarse en pacientes que no hayan recibido un inhibidor P2Y12 y sometidos a ICP.	Ilb	A
No se recomienda administrar inhibidores de la GPIIb/IIIa en pacientes en quienes no se conoce la anatomía coronaria.	III	A
Inhibición P2Y12 de largo alcance		
La administración de inhibidores P2Y12 además de AAS, más allá de 1 año puede considerarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo la isquémico y de hemorragias.	Ilb	B



SCA sin
elevación del
segmento ST

Balance
GRACE/CRUSADE

AAS +fondaparinux/enoxiparina/bivalirudina

Moderado – alto riesgo
GRACE > 109
TIMI > 3

Bajo riesgo
GRACE < 109
TIMI < 3

- Contraindicaciones, muy alto riesgo de sangrado
- ACV hemorrágico previo
 - Sangrado gastrointestinal no controlado
 - Insuficiencia hepática grave

NO

Ticagrelor o prasugrel*

SI

Clopidogrel

*si se conoce la anatomía coronaria, sin carga previa de clopidogrel, sin ACV/AIT previo, <75 años, peso >60 kg



SCA con elevación del segmento ST

AAS +fondaparinux/enoxiparina/bivalirudina/HNF

