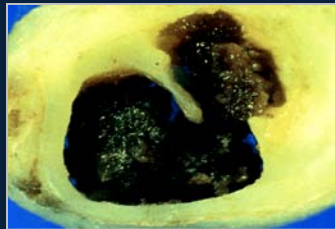
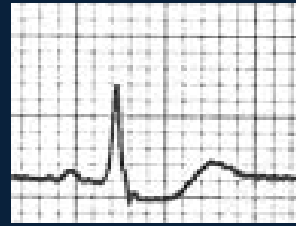
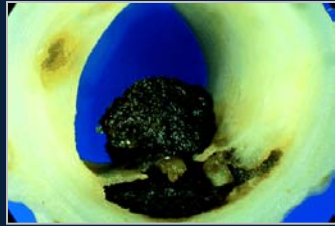


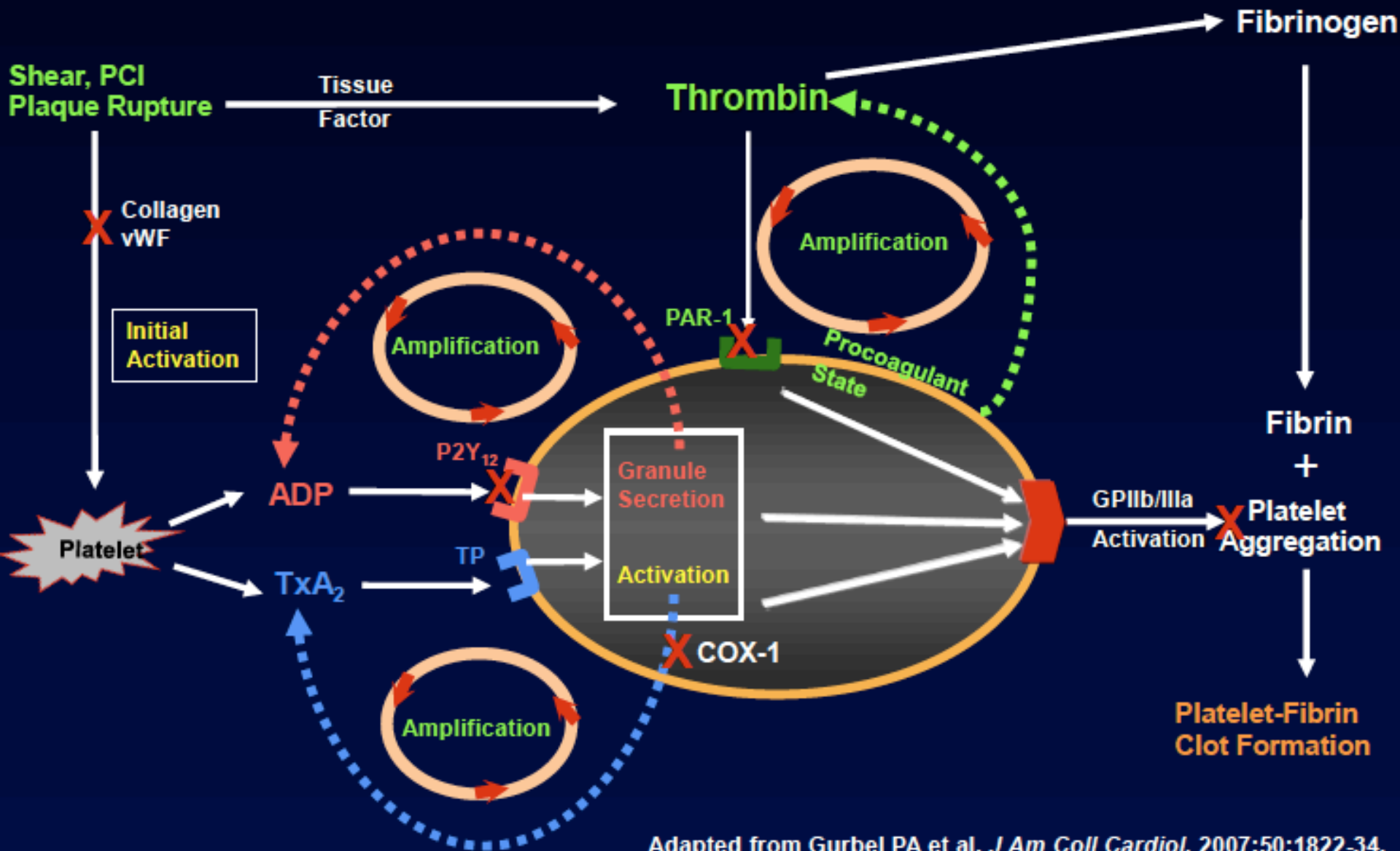
Elección de Antiagregantes Plaquetarios en SCA sin SDST tratados con ACP

Deberíamos cambiar nuestra práctica?

Dr Alejandro Martínez S
Universidad Católica de Chile



Interacción Plaquetas y Coagulación



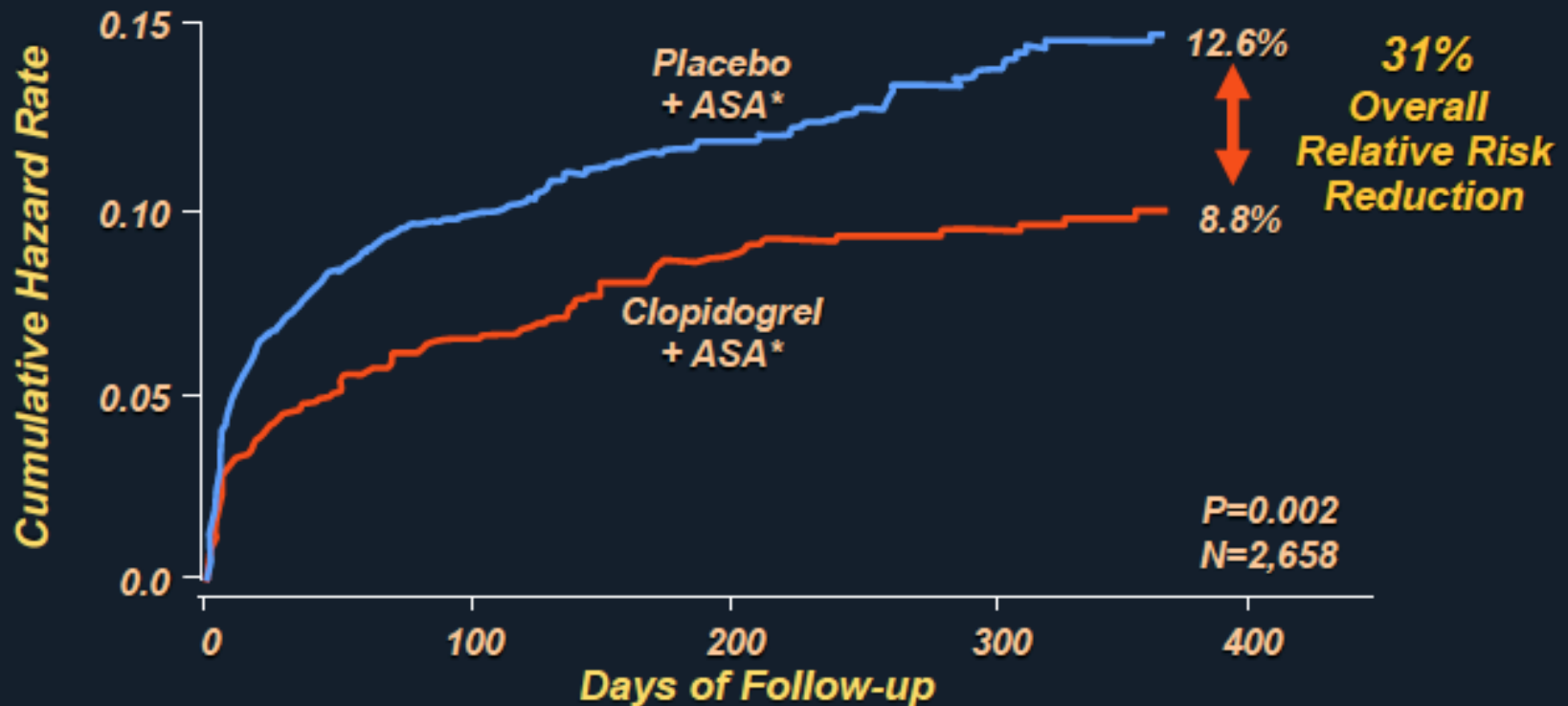
Terapia antitrombótica estándar en pacientes con SCA sometidos a ACP

- Heparina NF o BPM
- Aspirina, (325/100)
- Clopidrogel, (600/150/75)

“La suspensión del tratamiento es el mayor predictor de trombosis intra-stent”

PCI-CURE

Composite of MI or Cardiovascular Death From Randomization to End of Follow-Up



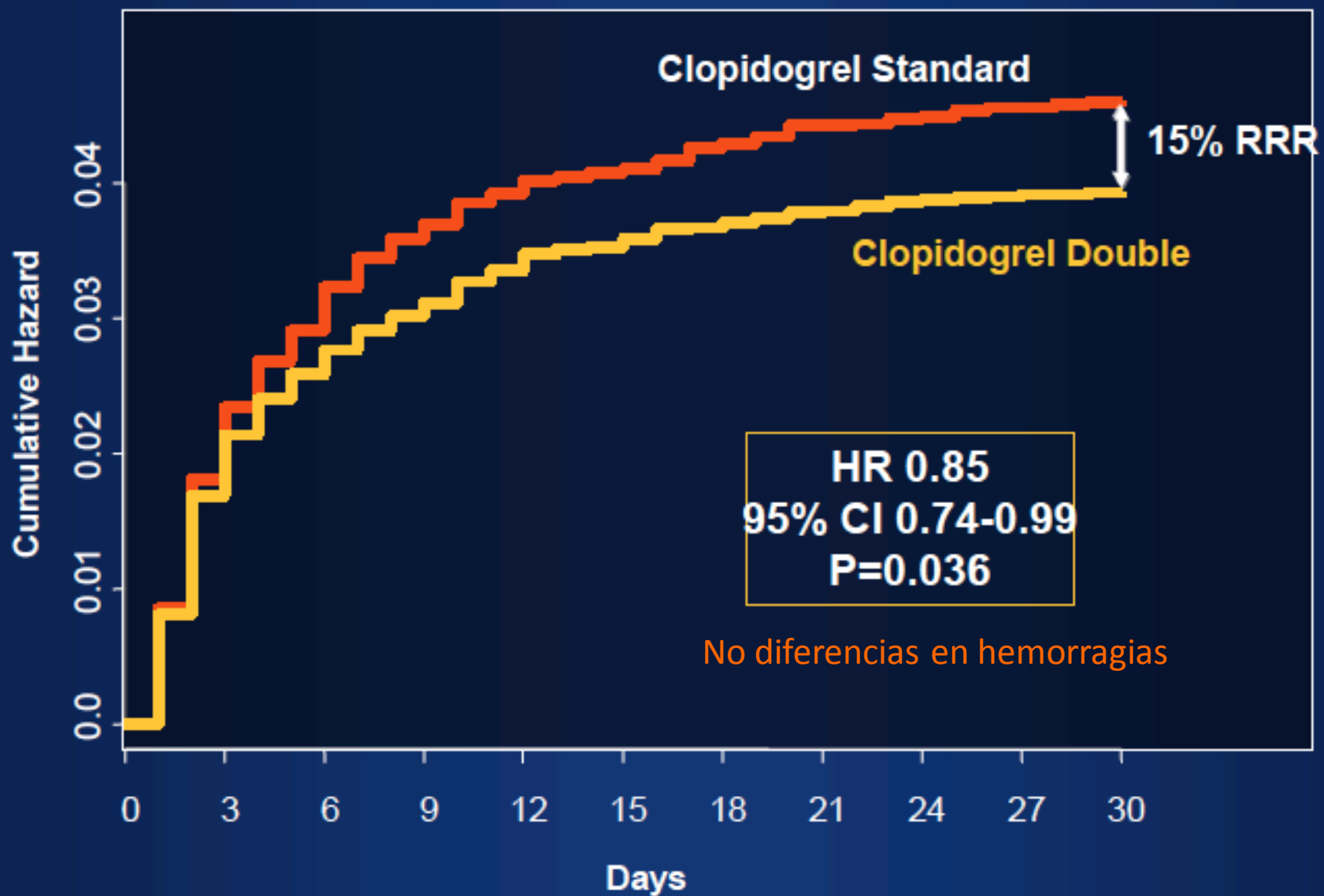
* In addition to other standard therapies.

Mehta SR, et al, for the CURE Investigators. Lancet. 2001;358:527-533.

Clopidogrel: Double vs Standard Dose

Primary Outcome: PCI Patients

CV Death, MI or Stroke



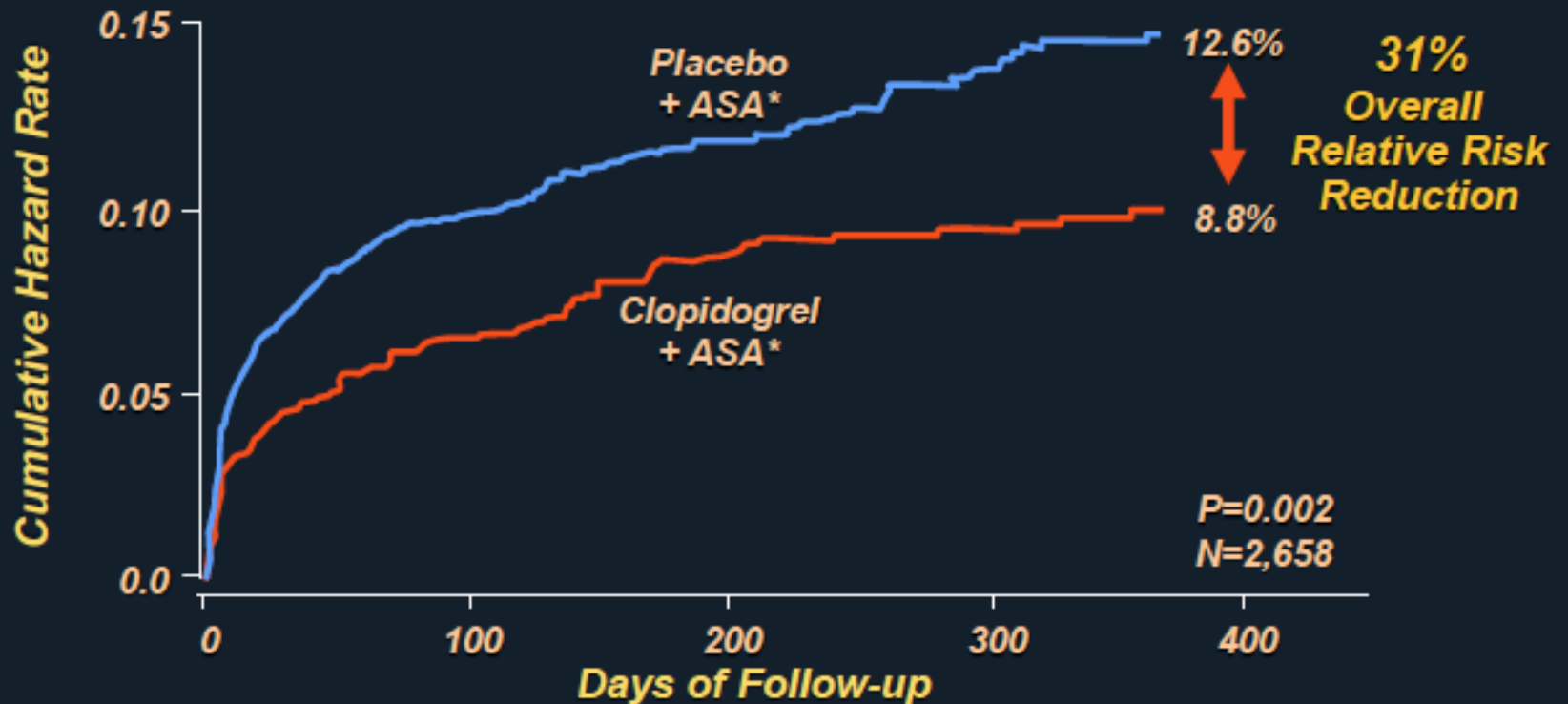
Inhibidores GP IIb/IIIa en AI/IAM sin SDST

ISAR-REACT 2 - ACUITY - EARLY-ACS

La evidencia actual no apoya el uso rutinario de Inhibidores GP IIb/IIIa, en pacientes con AI/IAM sin SDST pre-tratados con aspirina y clopidogrel

PCI-CURE

Composite of MI or Cardiovascular Death From Randomization to End of Follow-Up



* In addition to other standard therapies.

Mehta SR, et al, for the CURE Investigators. *Lancet*. 2001;358:527-533.

Inhibidores Receptor P2Y12

Clopidrogel

- Tienopiridina
- Lento comienzo en su acción sobre plaquetas
- Gran variabilidad de su acción entre los individuos
- Pro-droga que requiere 2 procesos de activación que involucran una serie de isoenzimas CYP
- Susceptible a interferencias genéticas y por otras drogas
- Inhibición plaquetaria irreversible

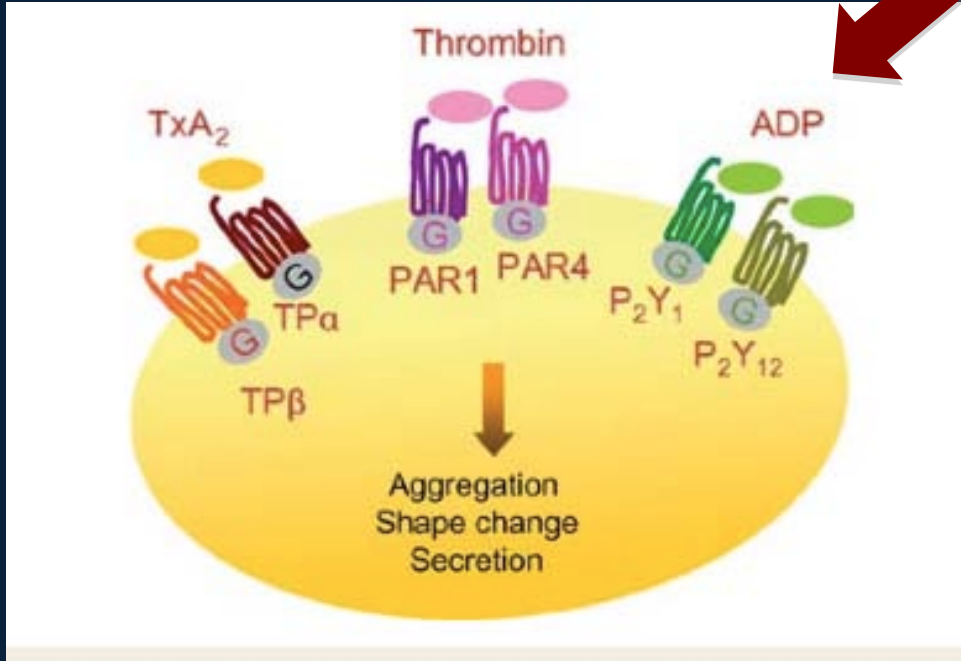
Inhibidores Receptor P2Y12

Indirectos (Tienopiridinas)

- Ticlopidina
- Clopidrogel
- **Prasugrel**

Directos (No Tienopiridinas)

- Cangrelor
- **Ticagrelor**
- Elinogrel



Inhibidores Receptor P2Y12

Prasugrel

- Tienopiridina
- Bloquea en forma irreversible el receptor ADP P2Y12
- Inhibición plaquetaria más rápida y potente que clopidrogel
- Conversión a metabolito activo menos dependiente de CYP
- Menor variabilidad entre individuos
- No se ha demostrado vulnerabilidad a variaciones genéticas

Inhibidores Receptor P2Y12

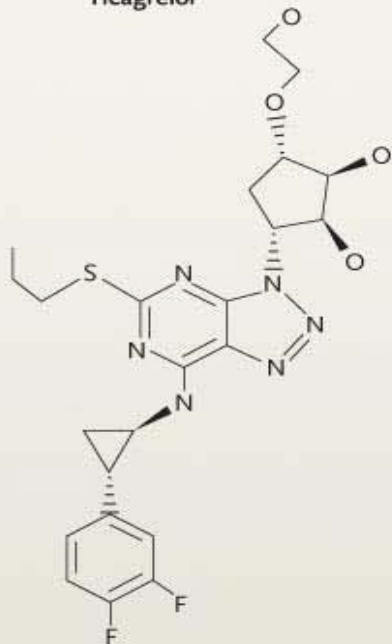
Ticagrelor

- No Tienopiridina, Trizolopiridina
- Primer inhibidor directo, reversible, vo
- No es pro-droga, no requiere activación metabólica
- Mayor inhibición plaquetaria que el clopidrogel
- “onset y offset” más rápido que clopidrogel
- Recuperación funcional de las plaquetas

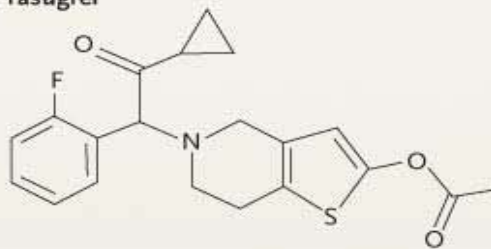
Inhibidores P2Y12

	Clopidrogel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopiridina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Pro-droga, limitada por metabolización	Pro-droga, no limitada por metabolización	Droga activa
Aparición de efecto	2 – 4 horas	30 minutos	30 minutos
Duración de efecto	3 – 10 días	5 – 10 días	3 – 4 días

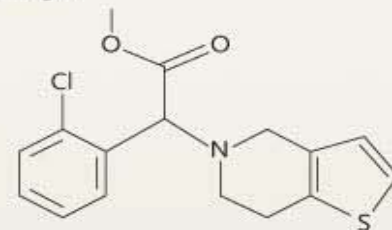
Ticagrelor



Prasugrel



Clopidogrel



No in vivo biotransformation

CYP-dependent oxidation
 CYP3A4/5
 CYP2B6
 CYP2C19
 CYP2C9
 CYP2D6

Hydrolysis by esterase

CYP-dependent oxidation
 CYP1A2
 CYP2B6
 CYP2C19

CYP-dependent oxidation
 CYP2C19
 CYP3A4/5
 CYP2B6

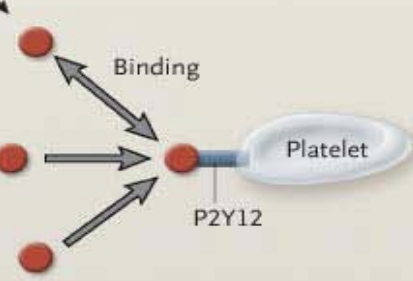
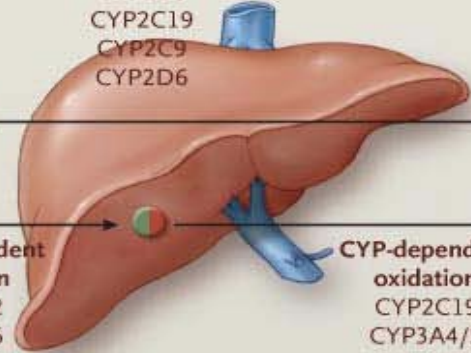
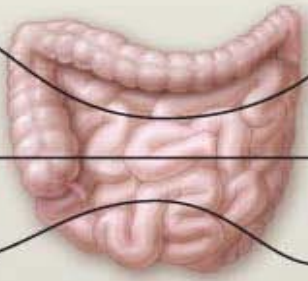
Binding

Platelet

P2Y12

- Active compound
- Intermediate metabolite
- Prodrug

Ticagrelor
 Prasugrel
 Clopidogrel



TRITON-Study Design

ACS (STEMI or UA/NSTEMI) & Planned PCI

ASA ↓ **N= 13,600**

Double-blind

CLOPIDOGREL
300 mg LD/ 75 mg MD

PRASUGREL
60 mg LD/ 10 mg MD

Median duration of therapy – 12 months

1° endpoint: **CV death, MI, Stroke**

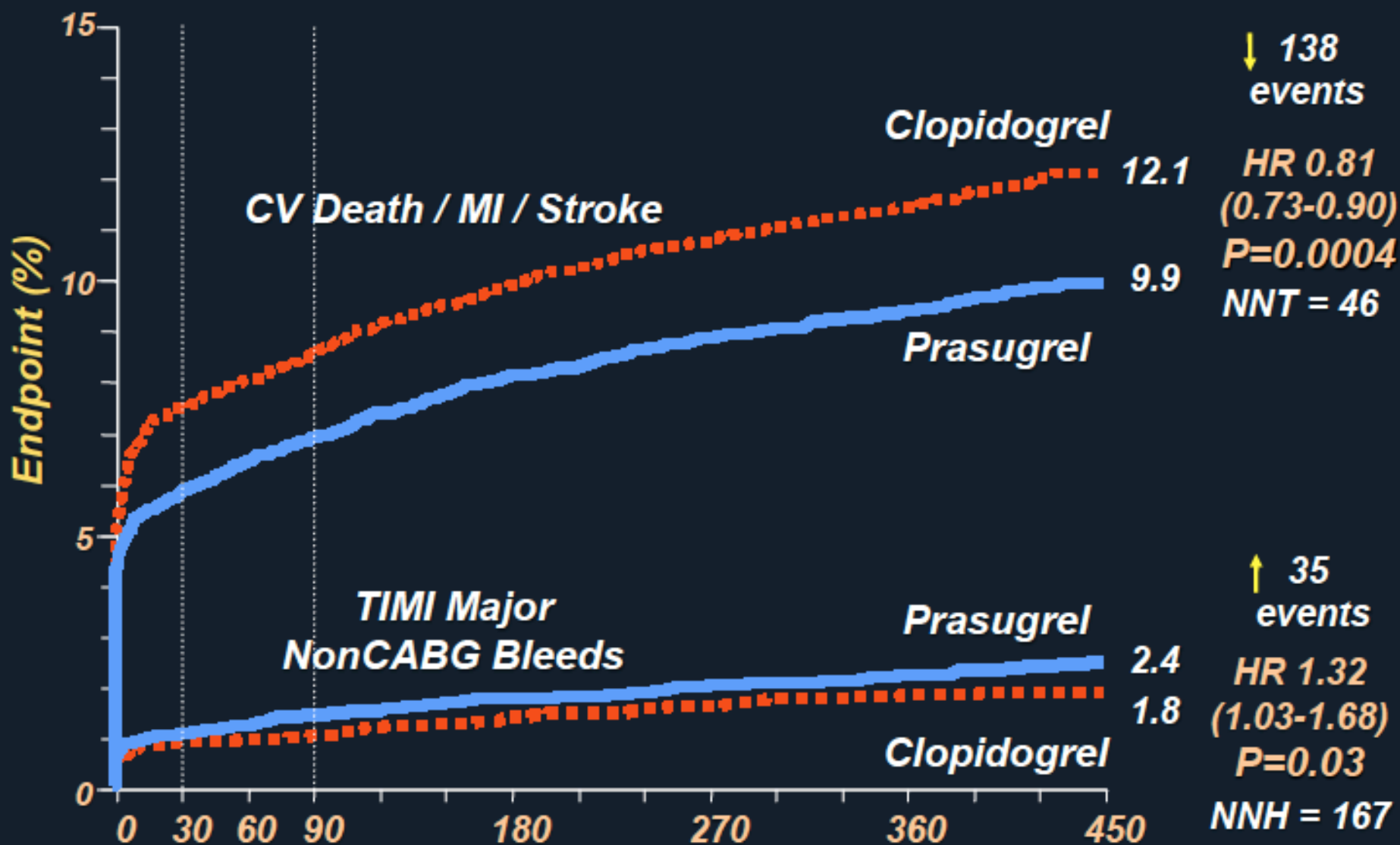
2° endpoints: **CV death, MI, Stroke, Rehosp-Rec Isch, CV death, MI, UTVR
Stent Thrombosis (ARC definite/prob.)**

Safety endpoints: **TIMI major bleeds, Life-threatening bleeds**

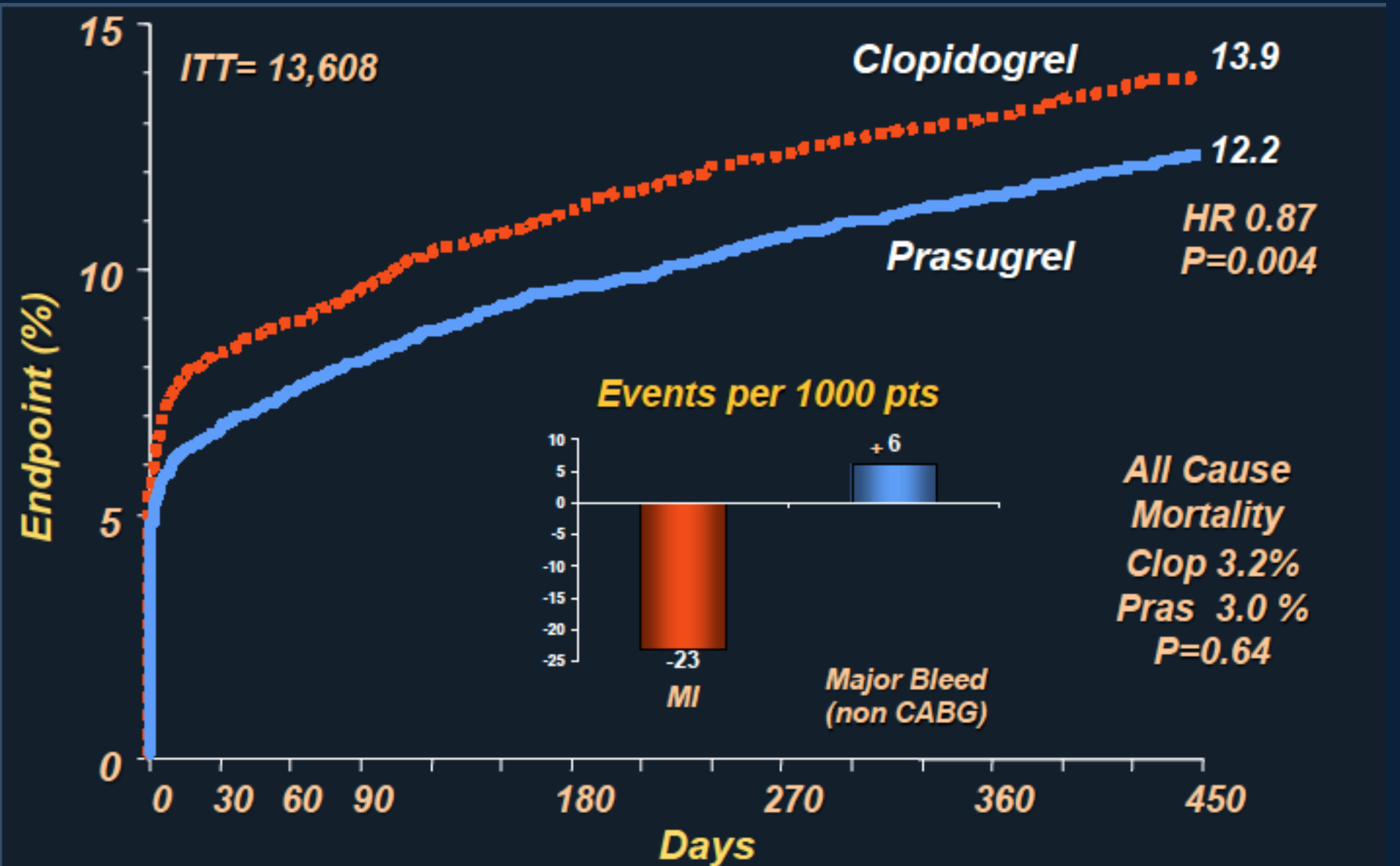
Key Substudies: **Pharmacokinetic, Genomic**

TRITON: Eficacia y Seguridad

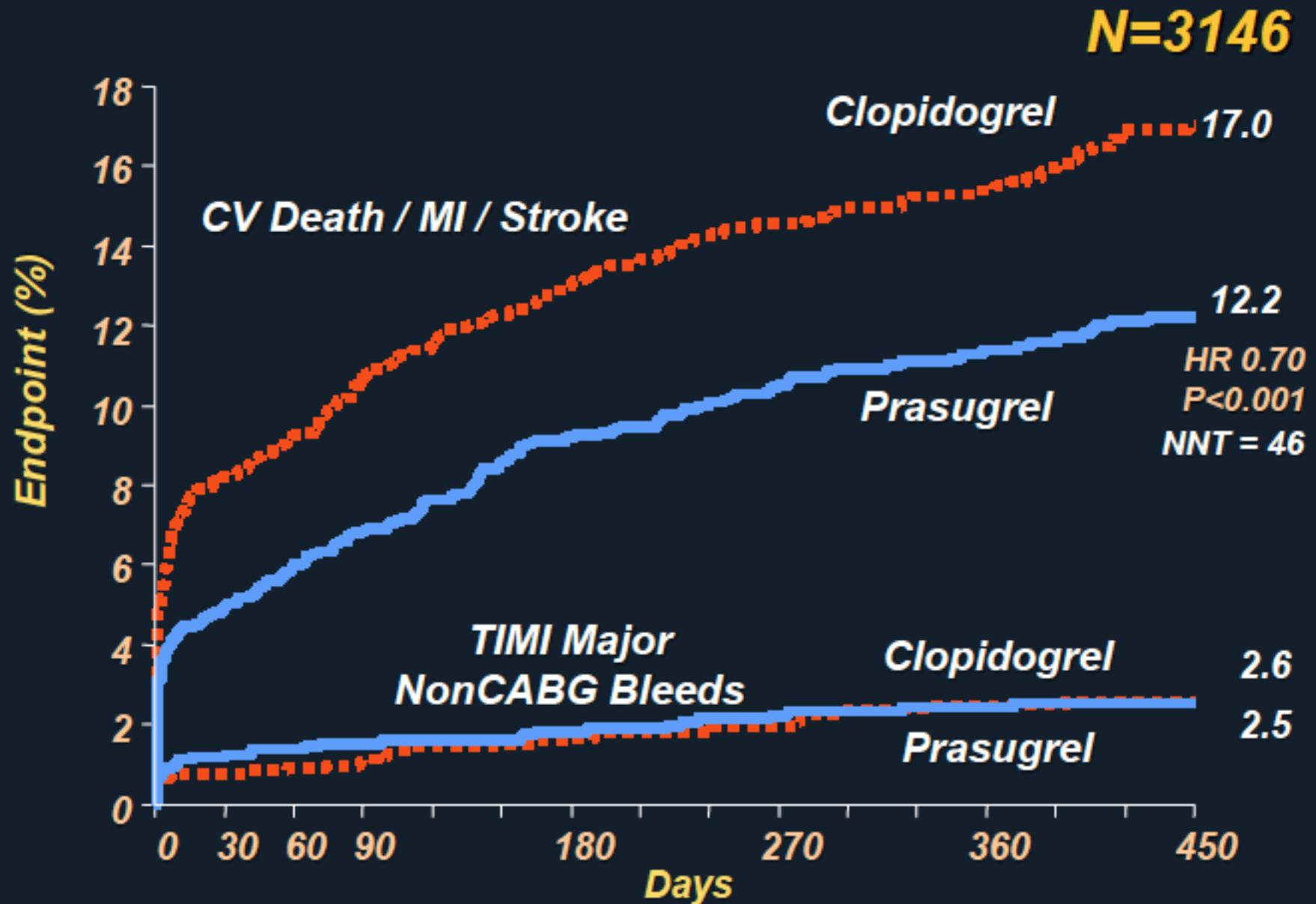
Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001



TRITON: Beneficio Clínico Neto



TRITON: Subgrupo de Diabéticos



NSTE-ACS (moderate-to-high risk) STEMI (if primary PCI)
Clopidogrel-treated or -naive;
randomised within 24 hours of index event
(N=18,624)

Clopidogrel

If pre-treated, no additional loading dose;
if naive, standard 300 mg loading dose,
then 75 mg qd maintenance;
(additional 300 mg allowed pre PCI)

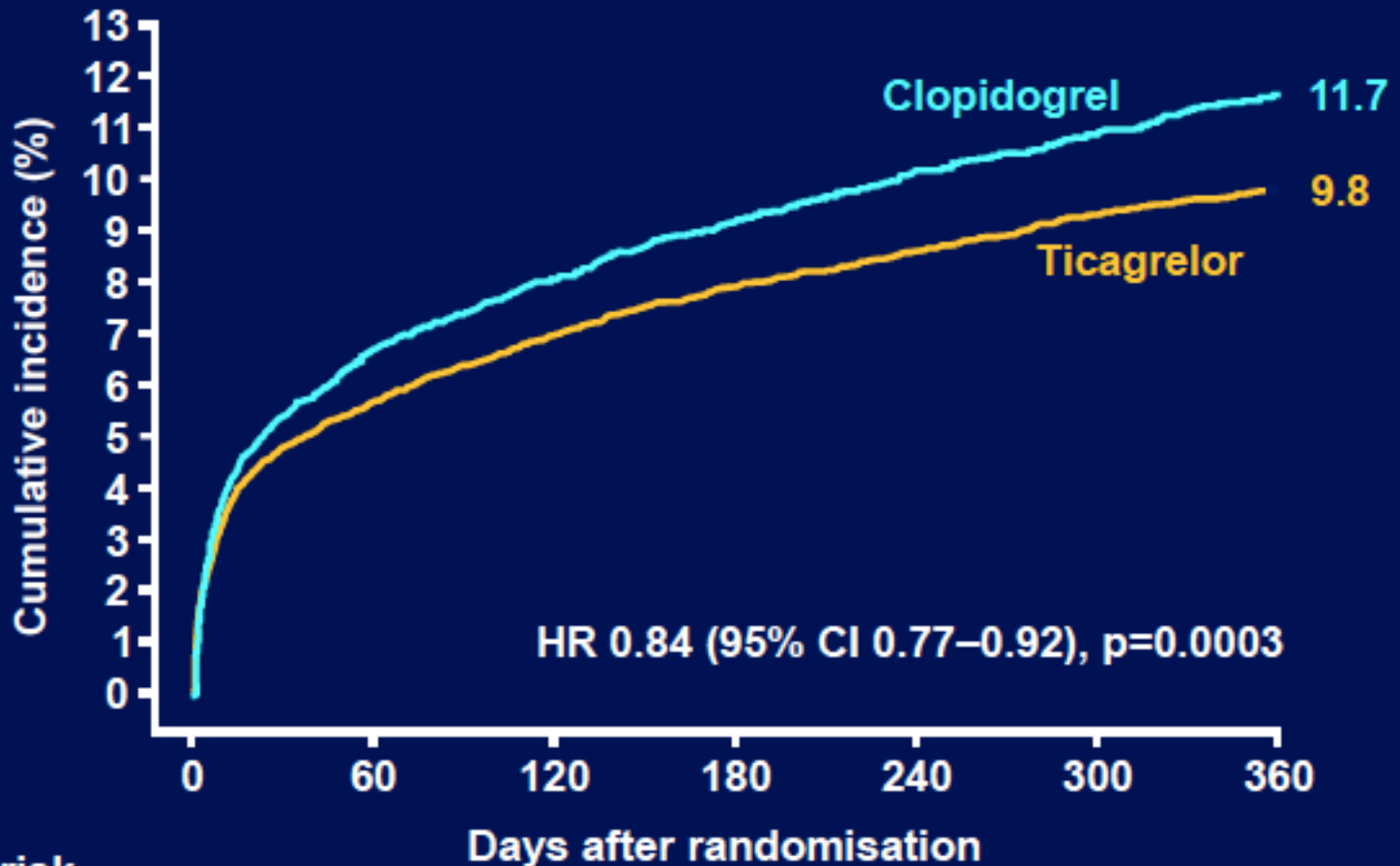
Ticagrelor

180 mg loading dose, then
90 mg bid maintenance;
(additional 90 mg pre-PCI)

6–12-month exposure

Primary endpoint: CV death + MI + Stroke
Primary safety endpoint: Total major bleeding

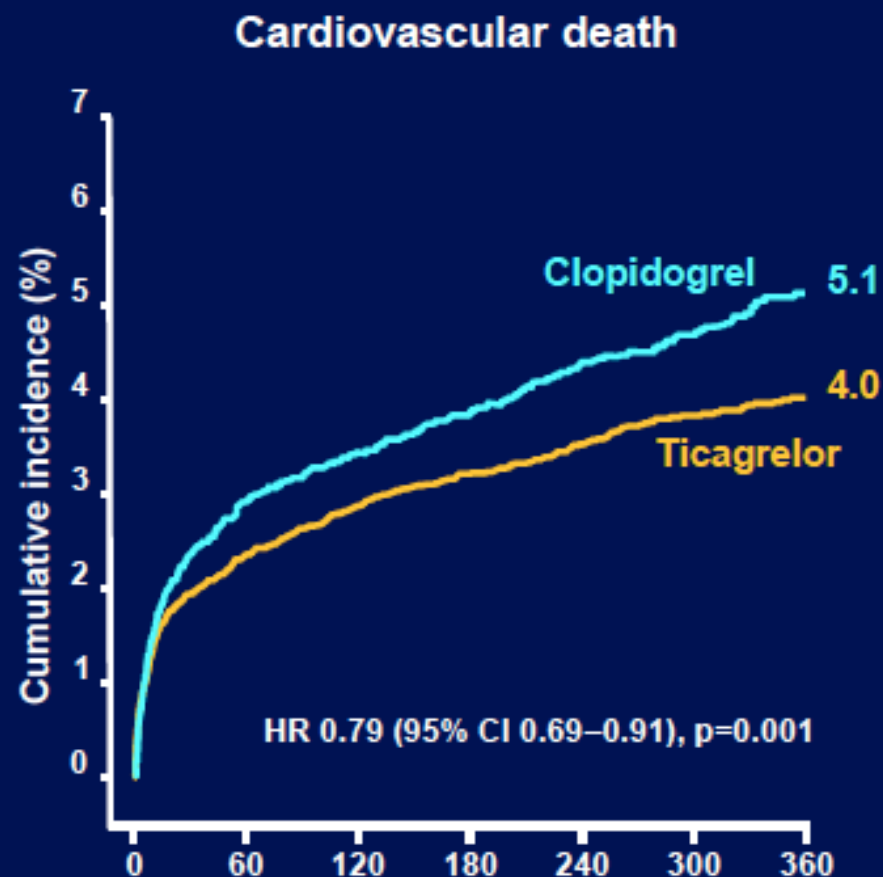
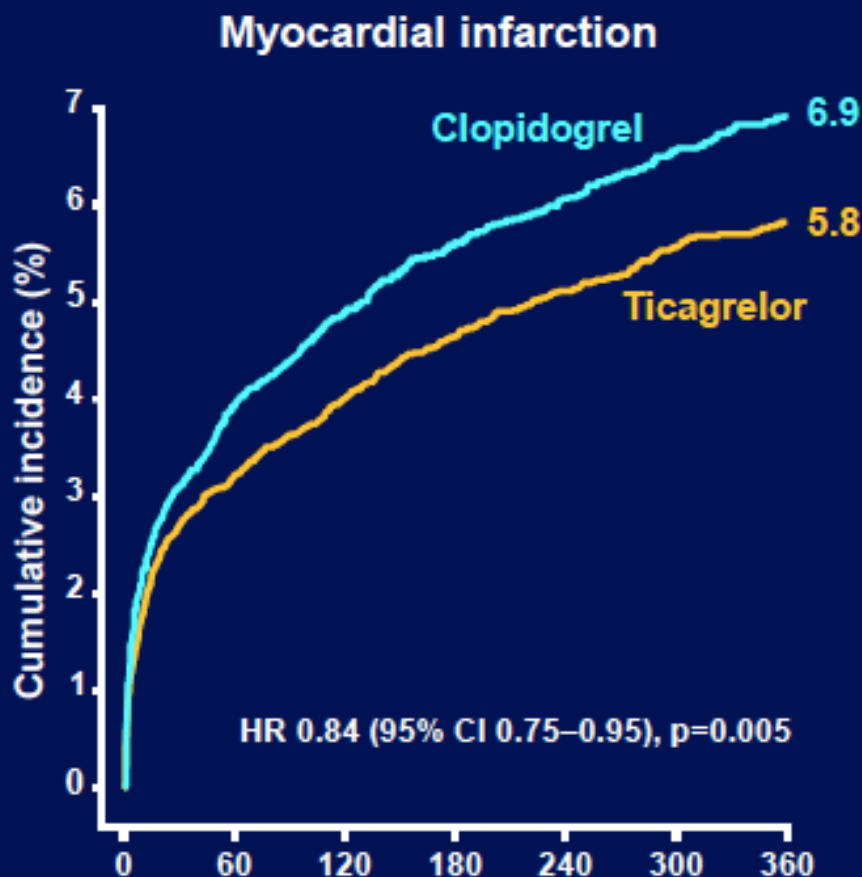
PLATO: Muerte cardiovascular, IAM, AVE



No. at risk

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

PLATO: Endpoints secundarios



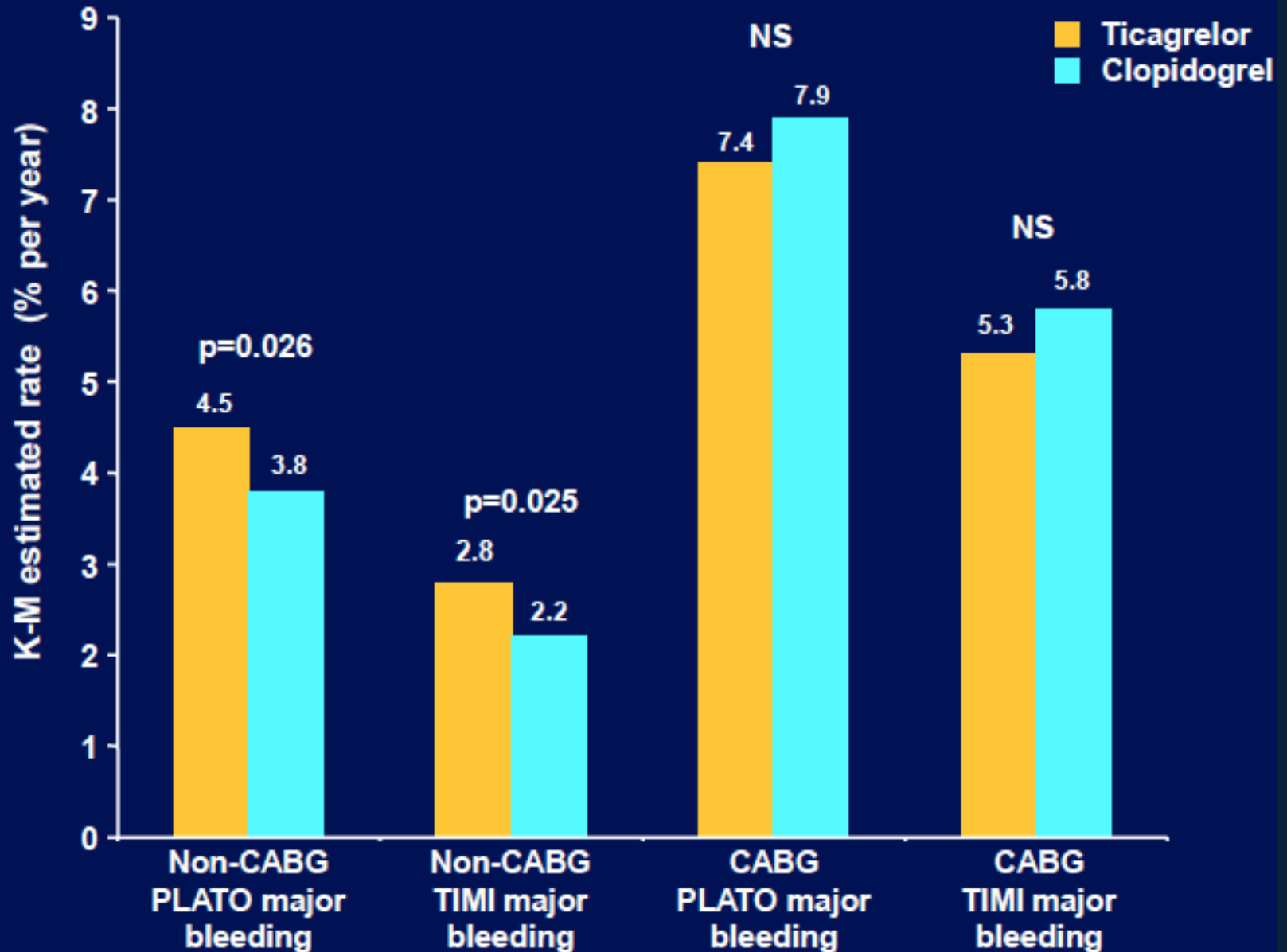
No. at risk

Days after randomisation

Ticagrelor	9,333	8,678	8,520	8,279	6,796	5,210	4,191
Clopidogrel	9,291	8,560	8,405	8,177	6,703	5,136	4,109

	9,333	8,294	8,822	8,626	7,119	5,482	4,419
	9,291	8,865	8,780	8,589	7,079	5,441	4,364

PLATO: Riesgo de hemorragias



	CURE N = 12.562		TRITON N = 13.608	
	Clopidrogel Placebo		Prasugrel	Clopidrogel
Muerte Cardiovascular	5,1	6,2	2,1	2,4
IAM	5,2	6,7	7,3	9,5
AVE	1,2	1,4	1,0	1,0
COMBO	9,3	11,4	9,9	12,1
Hemorragia mayor	3,7	2,7	2,5	1,7

	CURE N = 12.562		TRITON N = 13.608		PLATO N = 18.624	
	Clopidrogel Placebo		Prasugrel Clopidrogel		Ticagrelor Clopidrogel	
Muerte Cardiovascular	5,1	6,2	2,1	2,4	4,0	5,1
IAM	5,2	6,7	7,3	9,5	5,8	6,9
AVE	1,2	1,4	1,0	1,0	1,5	1,3
COMBO	9,3	11,4	9,9	12,1	9,8	11,7
Hemorragia mayor	3,7	2,7	2,5	1,7	2,8	2,2

ESC Guidelines for acute coronary syndromes without ST elevation 2011

Recomendaciones	Clase	Nivel
ASA debería indicarse en todos los pacientes, a dosis de carga de 150-300 mg y dosis de mantención de 75-100 mg	I	A
Un inhibidor P2Y12 debería adicionarse a la asa tan pronto como sea posible y mantenerlo por 12 meses salvo contraindicación	I	A
Ticagrelor es recomendado para todos los pacientes de riesgo moderado o alto	I	B
Prasugrel es indicado en pacientes de alto riesgo (diabéticos) cuando la anatomía coronaria es conocida	I	B
Clopidrogel (300/75) es recomendado para los pacientes que no puedan recibir ticagrelor o prasugrel	I	A
Clopidrogel (600/75) indicado en pacientes de alto riesgo sometidos a ACP cuando no tienen opción para ticagrelor o prasugrel	I	B

TRITON: Precauciones con el Prasugrel

- Contraindicado en pacientes con hemorragias patológicas (úlceras pépticas o HIC) y antec. de AVE o AIT
- No recomendado para pts mayores de 75 años
- Uso cauteloso en pts con peso menor a 60 Kg
- Uso cauteloso en pts con alto riesgo de hemorragia, por traumatismo, cirugía u otras condiciones, y en pts con daño hepático severo

PLATO: Otros efectos secundarios

	Ticagrelor	Clopidrogel	p
Disnea (%)	13,8	7,8	<0,001
Pausas > 3 seg en Holter (%)	5,8	3,6	0,01
Aumento Uricemia (%)	14±46	7±44	<0,001
Aumento Creatinina (%)	10±22	8±21	<0,001

Nuevos Inhibidores Receptor P2Y₁₂

Deberíamos usarlos en todos los pacientes con SCA sin SDST sometidos a PTCA ?

Nuevos Inhibidores Receptor P2Y12

Deberíamos usarlos en todos los pacientes con SCA sin SDST sometidos a PTCA ?

NO

Inhibidores Receptor P2Y12

Terapia Antiplaquetaria Individualizada

- Clopidrogel todavía es el elegible en pts con mayor riesgo de sangrado
- Ticagrelor no debería usarse en EPOC, hiperuricemia, ins renal, bradiarritmias o historia de síncope
- Todavía no hay pruebas de la utilidad clínica de los nuevos Inhibidores P2Y12 en pacientes con resistencia genética o funcional al clopidrogel (TRIGGER-PCI)

Inhibidores Receptor P2Y12

Terapia Antiplaquetaria Individualizada

- Prasugrel o Ticagrelor son opciones en resistencia clínica al clopidrogel
- Con los datos disponibles pueden ser alternativa razonable en pacientes de muy alto riesgo de trombosis intra-stent (diabéticos, anatomía o procedimientos complejos), especialmente si no han sido adecuadamente premedicados

Inhibidores Receptor P2Y12

Terapia Antiplaquetaria Individualizada

- En la mayor parte de los pacientes, en cambio, en el momento actual nuestra mayor preocupación debería ser lograr una buena premedicación y adherencia al tratamiento