

# **PLATO : “ De la Evidencia a la Práctica Clínica”**

**Prof Dr José Luis Navarro Estrada**

**Profesor de Medicina**

**Jefe de Cardiología**

**Hospital Italiano de Buenos Aires**

**SOLACI 2012**

**Montevideo**

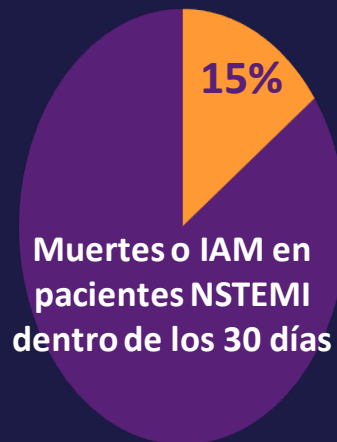
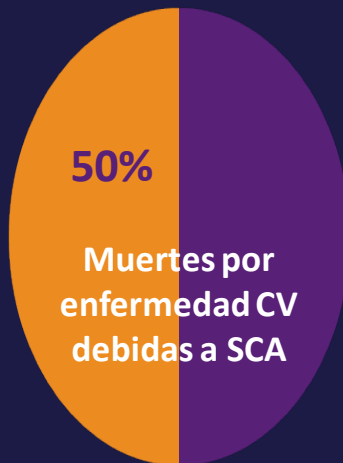
# Introducción

## Tasas de mortalidad y morbilidad en SCA

SCA (con y sin elevación ST): responsables de la mitad de todas las muertes debidas a ECV<sup>1</sup>

15% de los pacientes con NSTEMI mueren o tienen un IAM no fatal dentro de los 30 días<sup>3,4</sup>

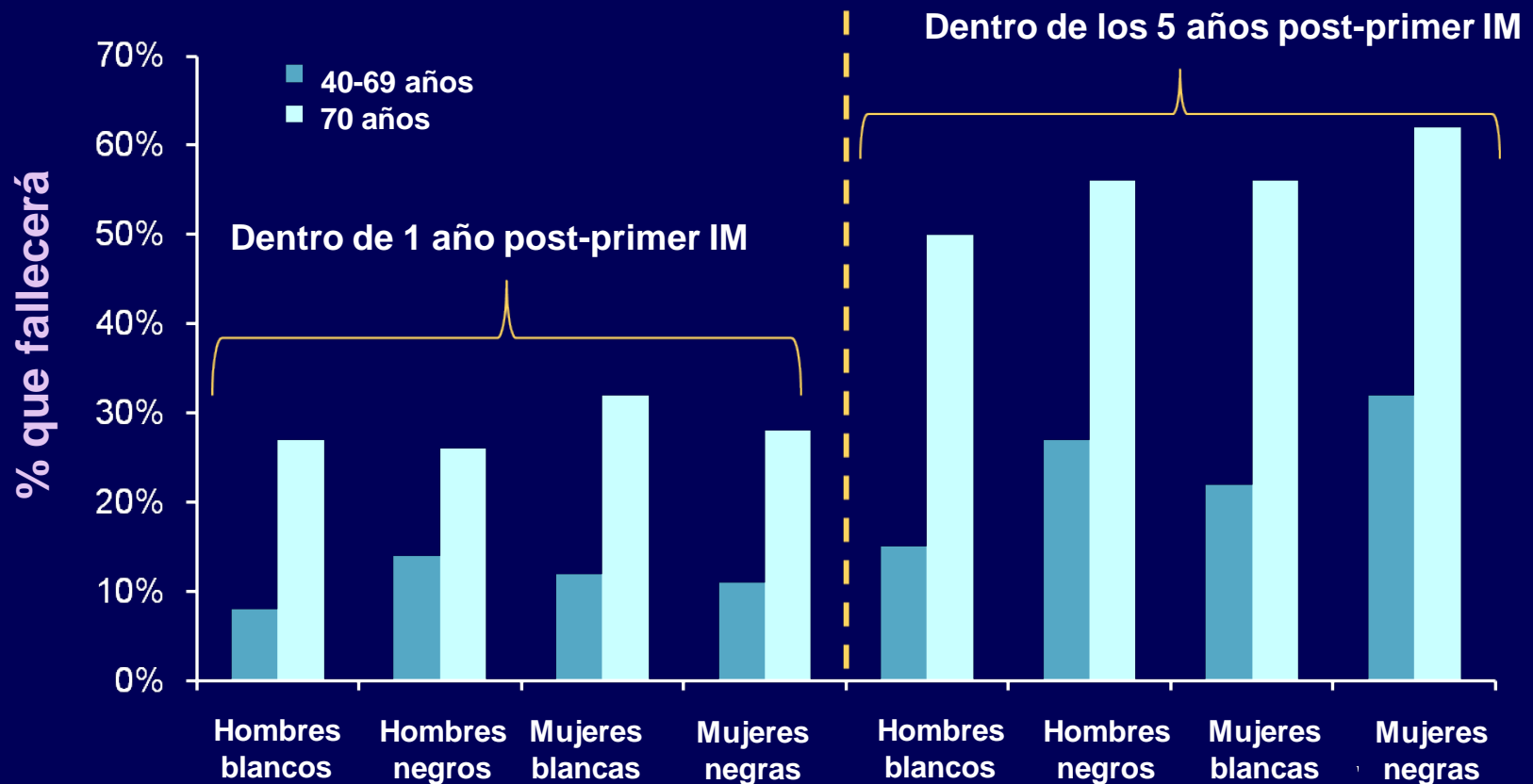
Un tercio de los pacientes con STEMI mueren dentro de las 24 hs del comienzo de la isquemia<sup>2</sup>



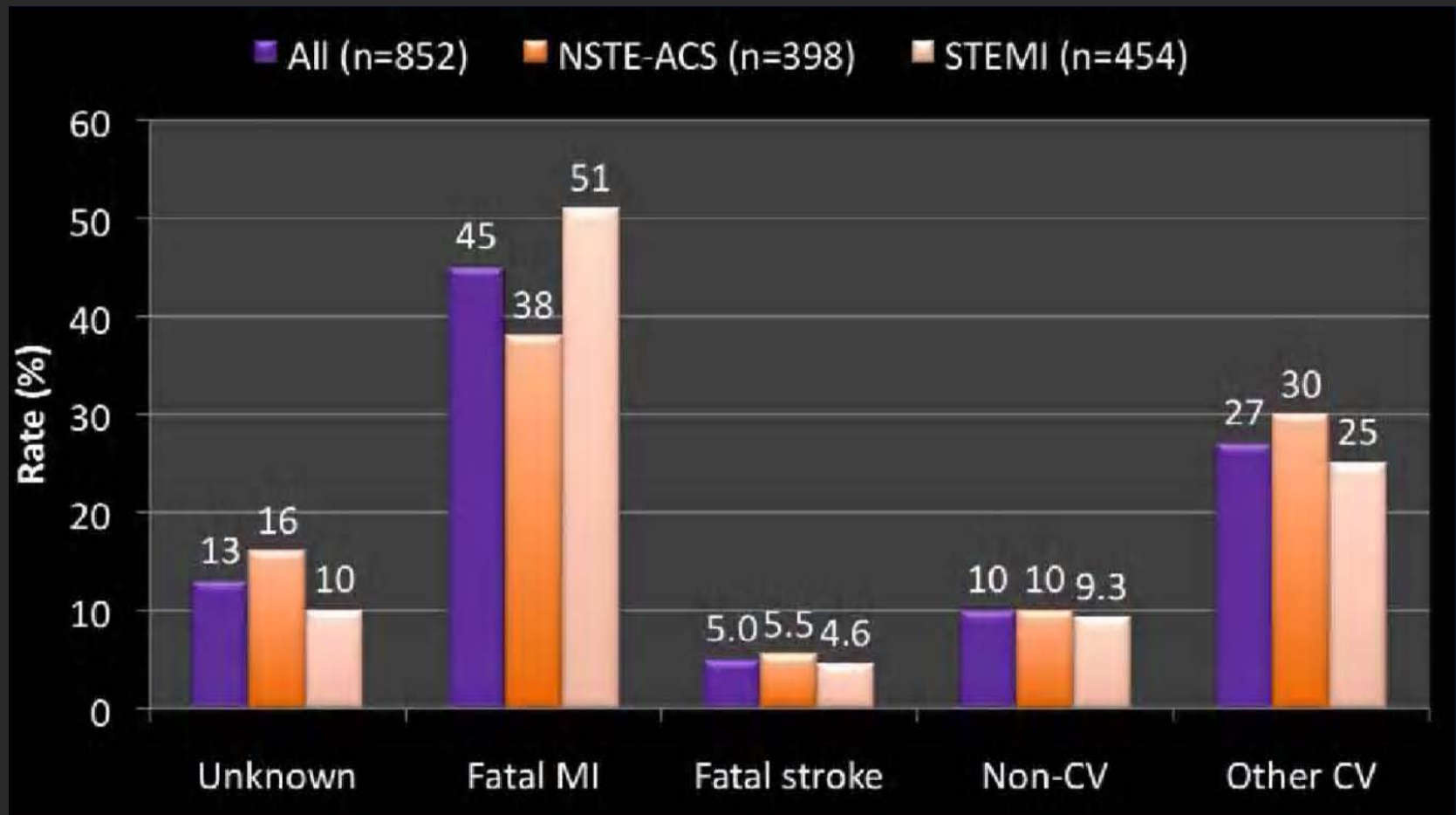
<sup>1</sup>Kolanksy DM. *Am J Manag Care*. 2009;15:S36–S41; <sup>2</sup>Antman EM, et al. *Circulation*. 2004;110:e82–e292; <sup>3</sup>Braunwald E, et al. *Circulation*. 2002;106:1893–1900; <sup>4</sup>Boersma E, et al. *Circulation* 2000;101;2557–2567

## Mortalidad luego un evento coronario agudo (datos de EE.UU.)

Porcentaje de individuos que fallecerán 1 y 5 años después de un evento coronario agudo



## Registro ACCESS: Causas de Mortalidad.



# Activación Plaquetaria

## Receptores

## Activación plaquetaria

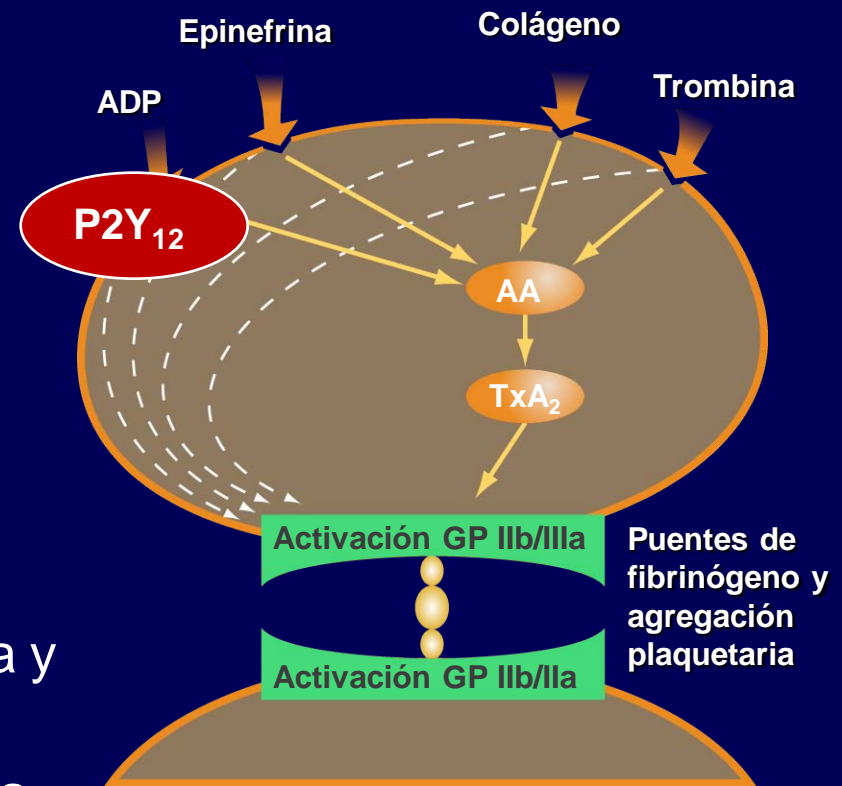
- La activación plaquetaria puede ser estimulada mecánicamente, o bioquímicamente por distintos

mediadores:

- Adenosin difosfato (ADP)
- Epinefrina
- Colágeno
- Trombina
- Tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)

- Resulta en:

- Secreción de más mediadores químicos de activación plaquetaria y sustancias proinflamatorias
- Expresión de receptores GP IIb/IIIa, el mediador de la agregación plaquetaria



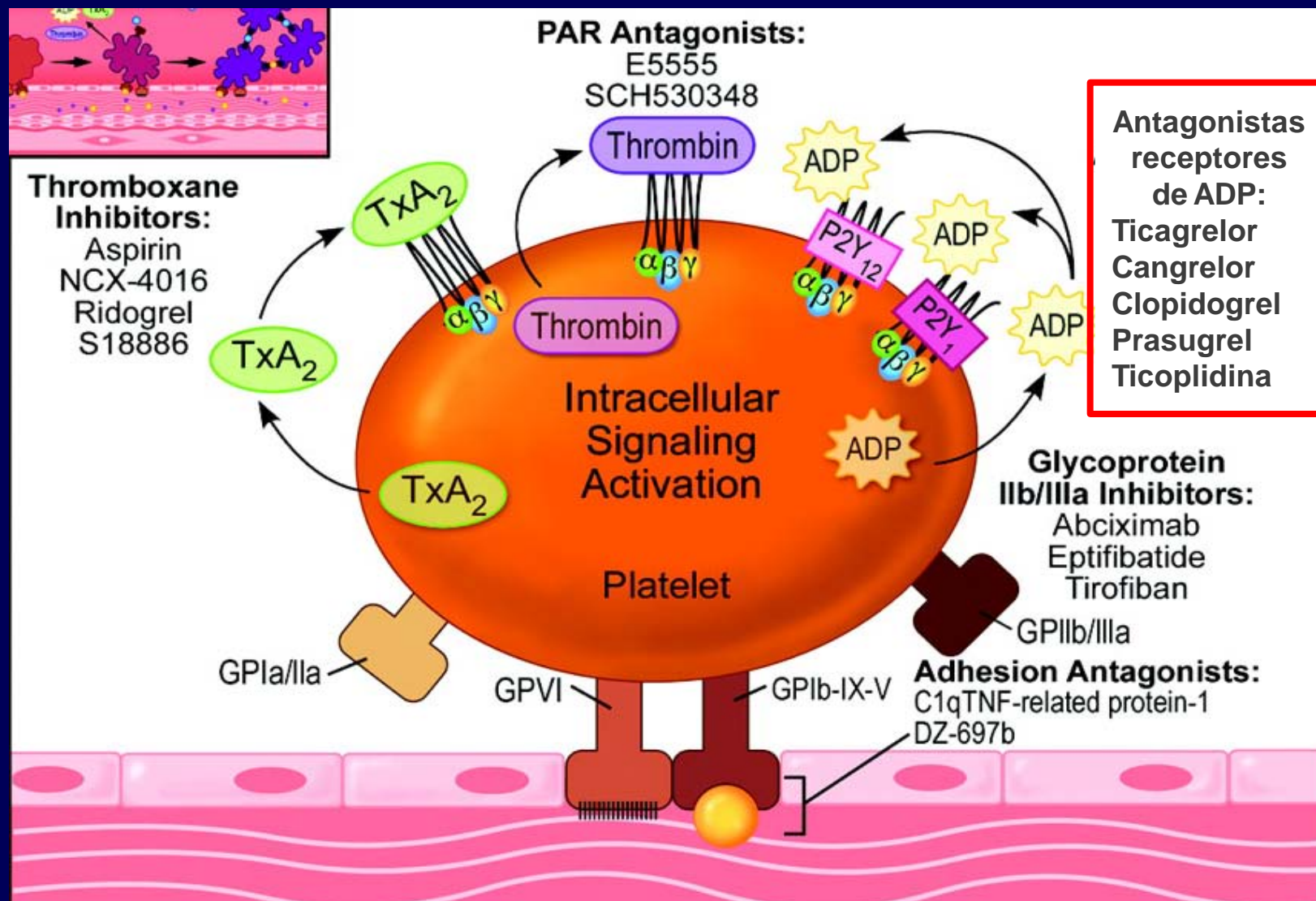
## El receptor P2Y<sub>12</sub> y la activación plaquetaria

- Las plaquetas activadas secretan adenosina difosfato (ADP).
- La unión de ADP al receptor P2Y<sub>12</sub> es importante para sostener la activación y la agregación plaquetaria.
  - Estimula la secreción adicional de ADP
  - Recluta más plaquetas
  - Facilita la adhesión plaquetaria



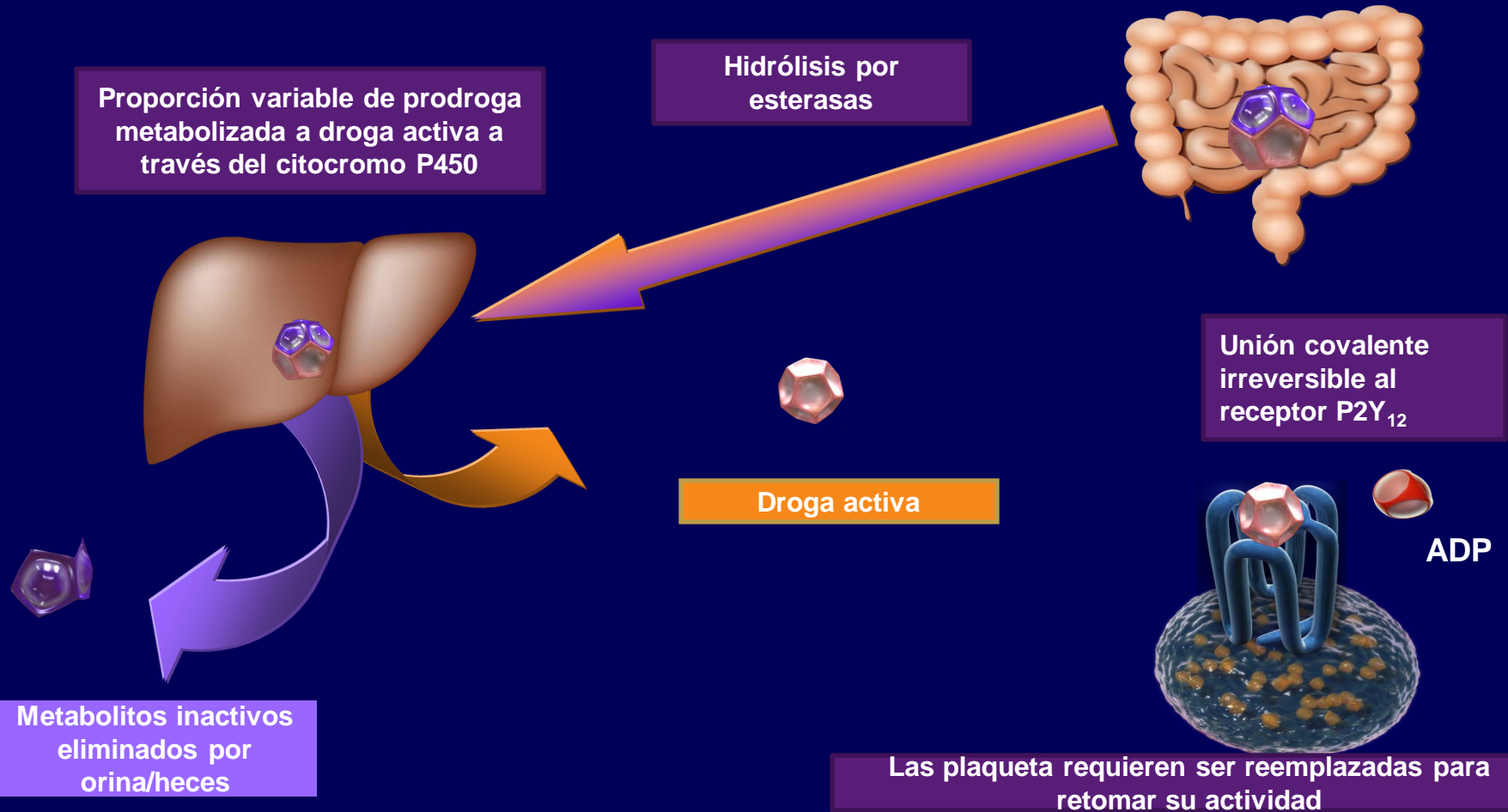
# Antiplaquetarios: Mecanismo de acción

## Sitio de acción de fármacos antiplaquetarios

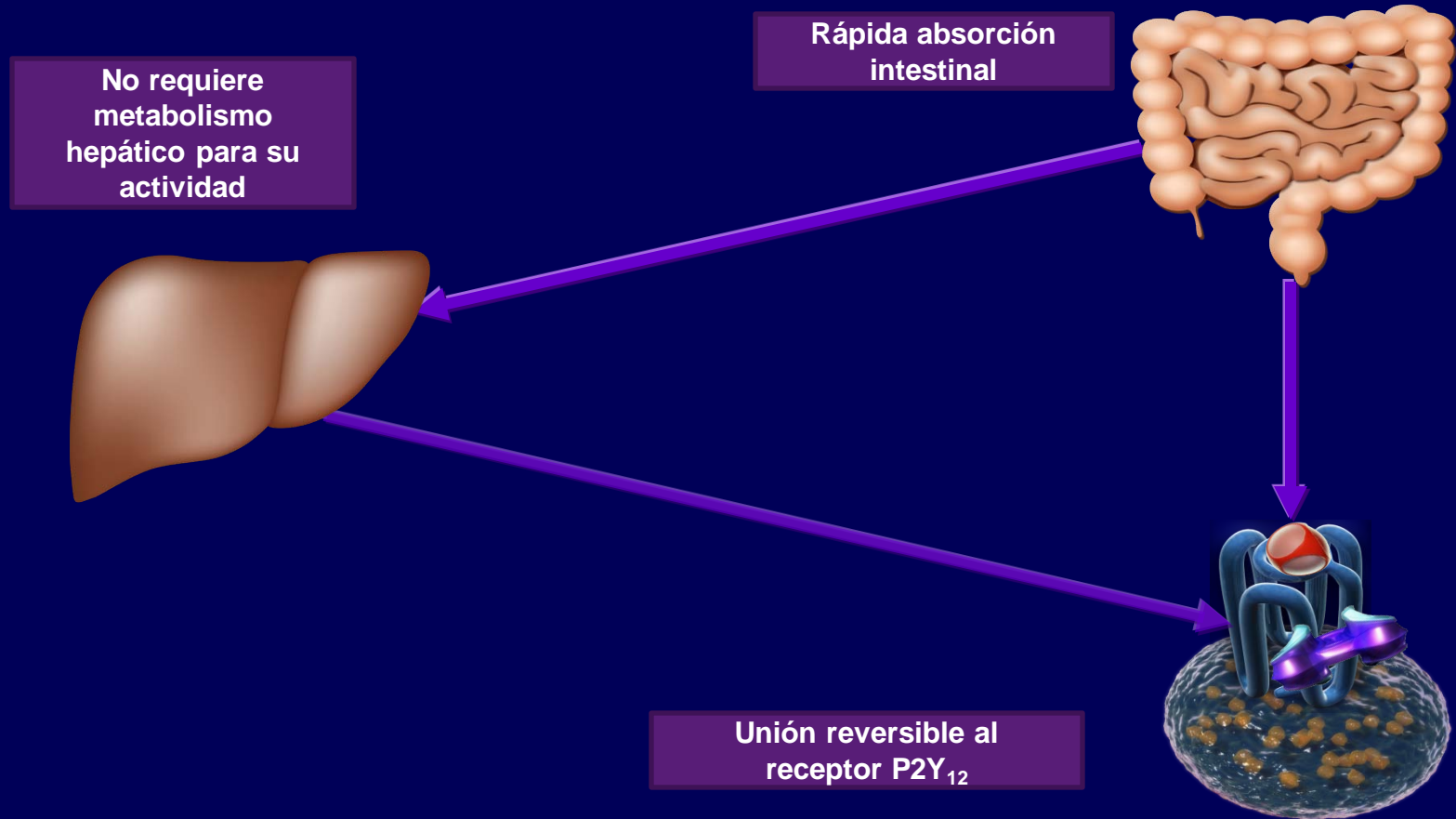




## Mecanismo de acción de las tienopiridinas

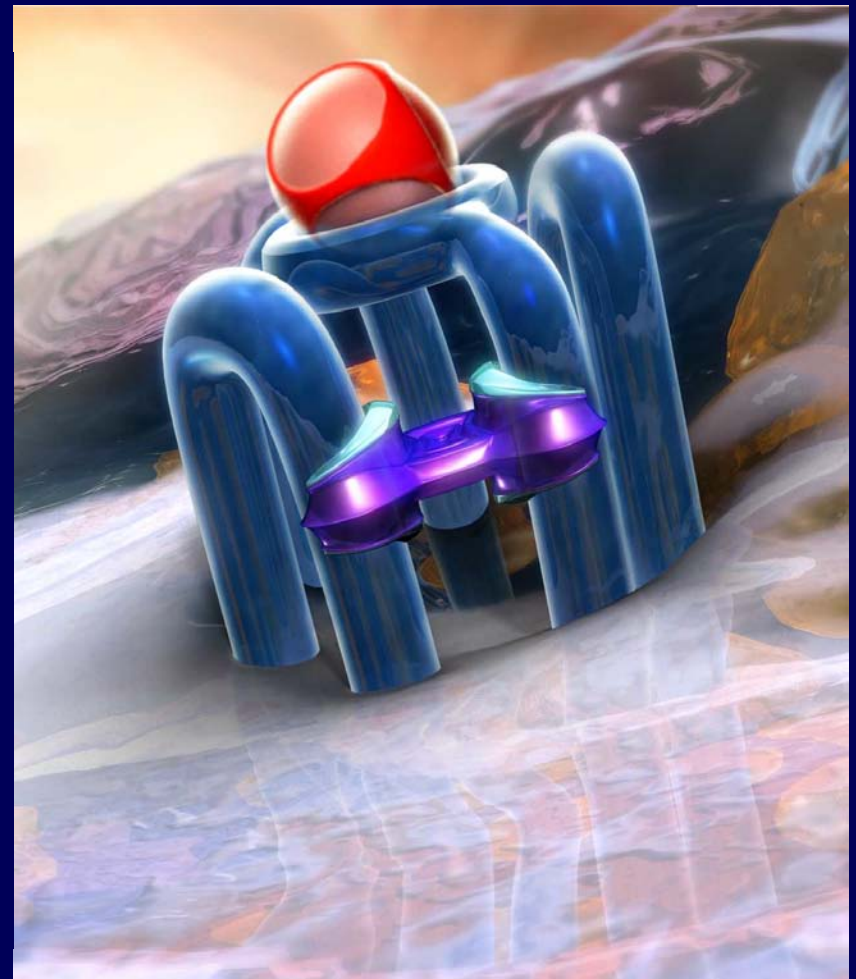


## Ticagrelor: una nueva clase química

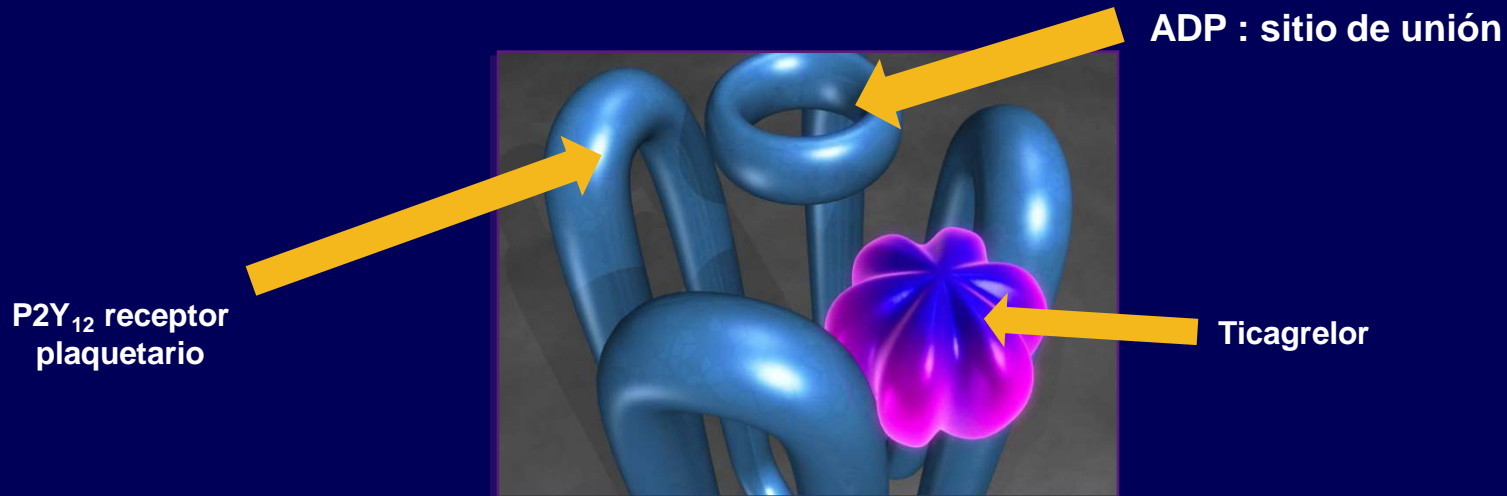


## Ticagrelor: unión al receptor de P2Y<sub>12</sub>

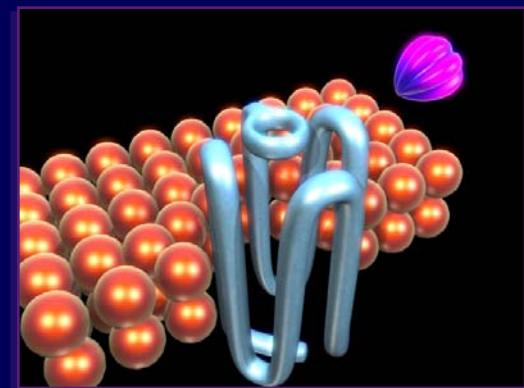
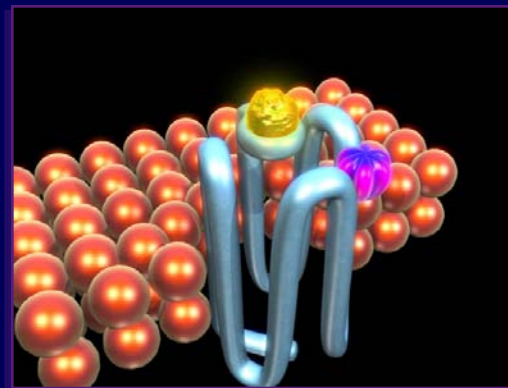
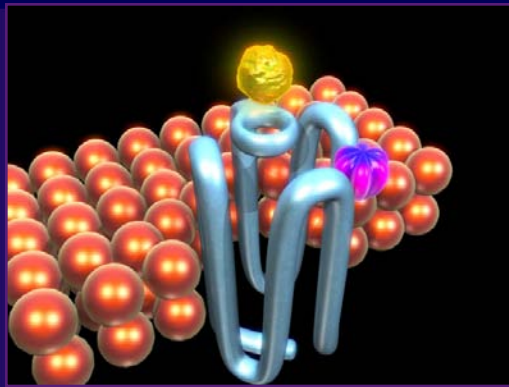
- Ticagrelor es altamente selectivo por el receptor P2Y<sub>12</sub>, comparado con sus efectos sobre otros receptores P2.
- A diferencia de las tienopiridinas, ticagrelor no interfiere con la unión del ADP.
- Ticagrelor evita la activación del receptor P2Y<sub>12</sub> mediada por ADP.
- Al ser eliminado ticagrelor, la actividad plaquetaria se recupera.



# Ticagrelor: mecanismo de acción



Ticagrelor does not interact with the ADP receptor binding site

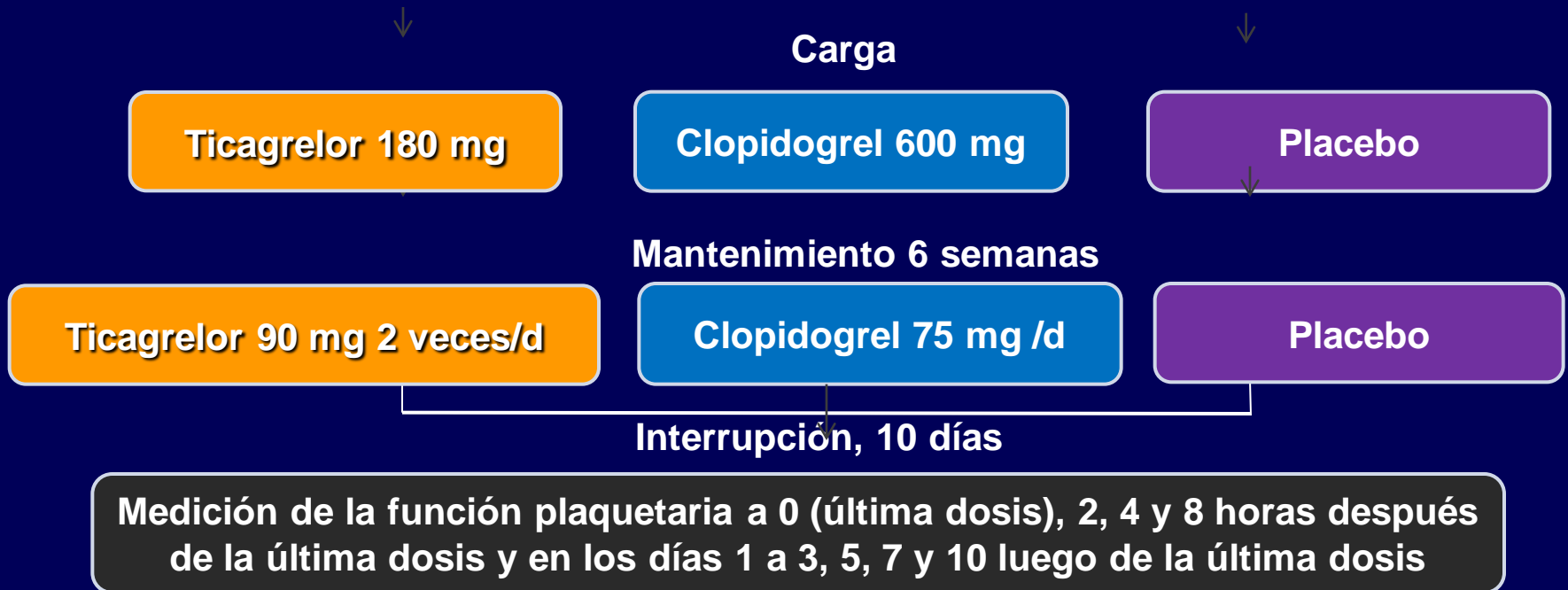


**Ticagrelor union directa al receptor P2Y<sub>12</sub> en forma reversible:  
inhibe la agregacion y activación plaquetaria**

# Estudio ONSET/OFFSET

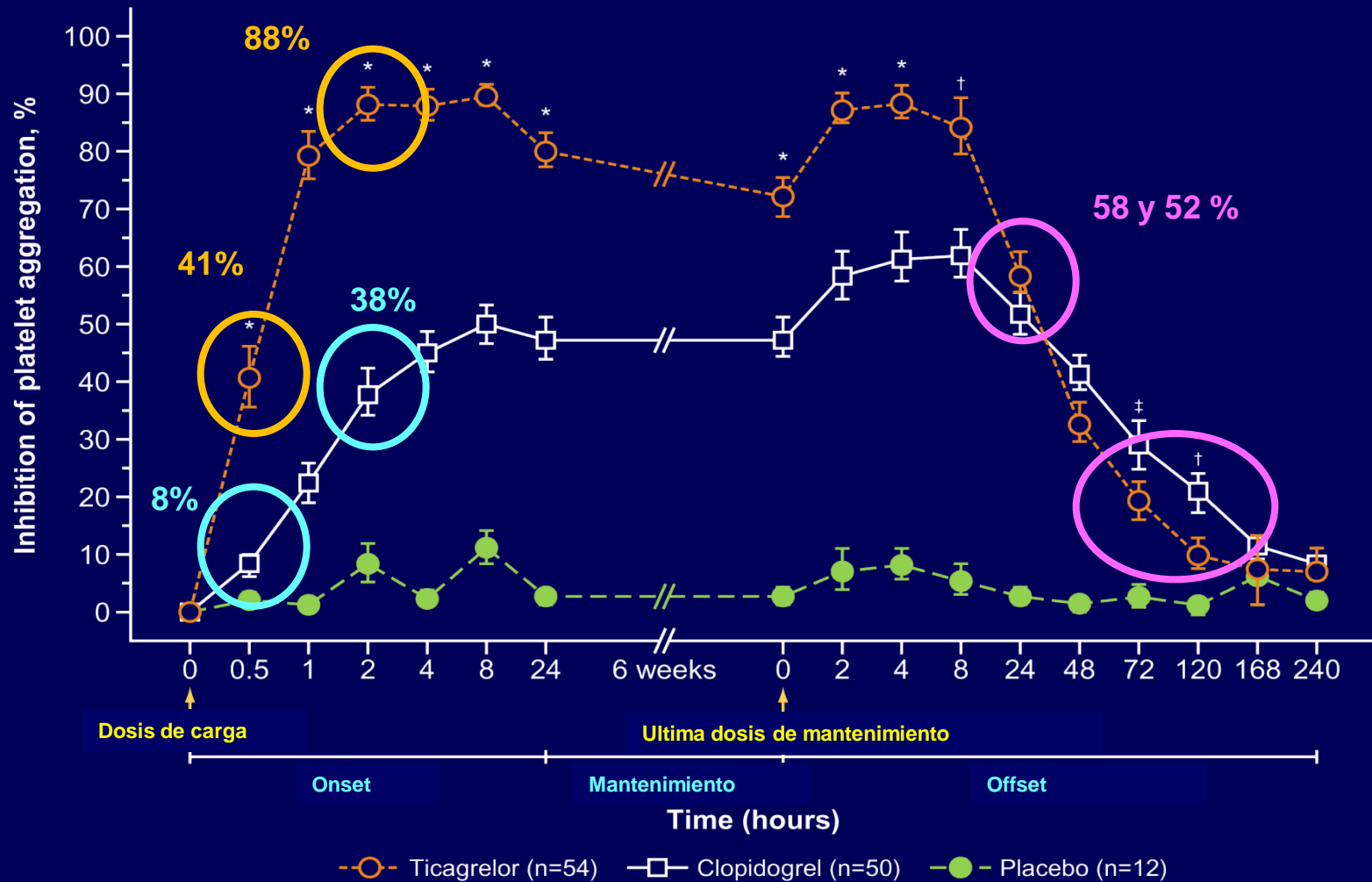
# Ticagrelor

## Diseño del estudio



# Ticagrelor

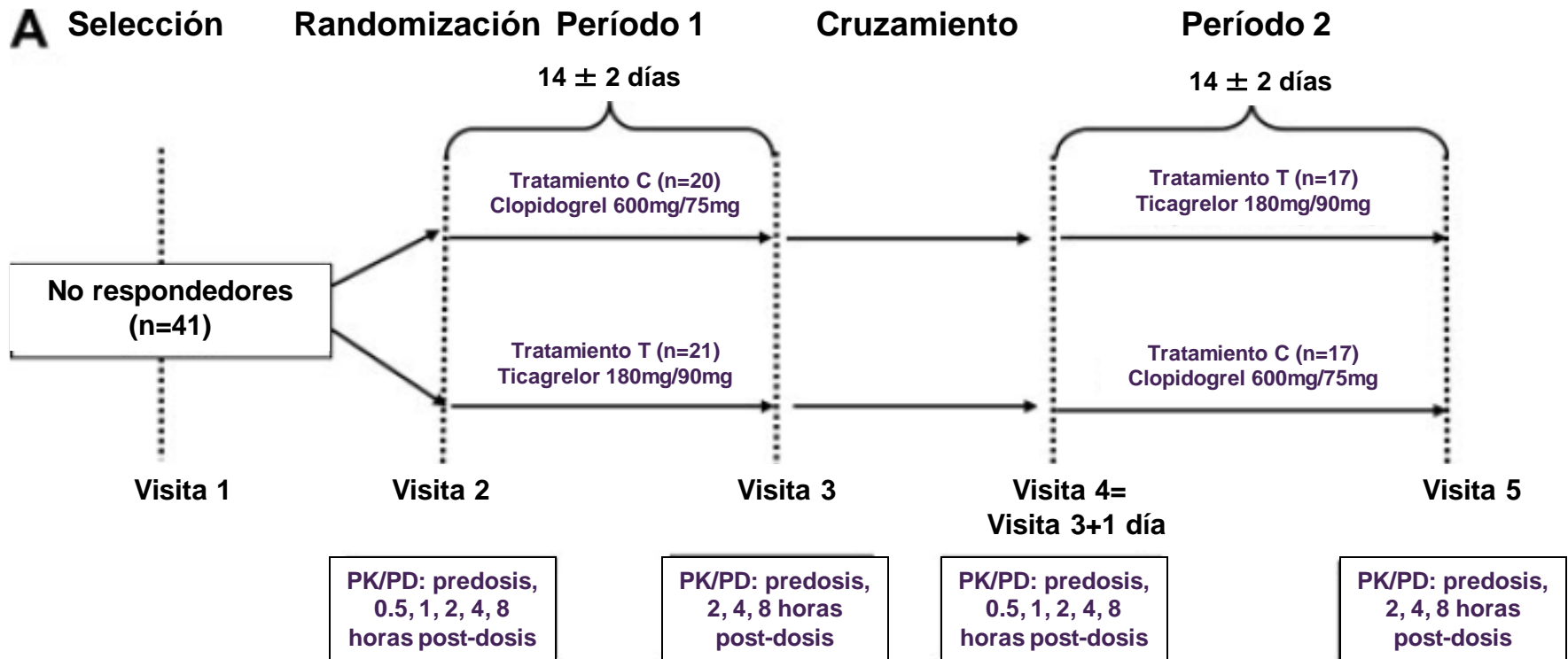
## ONSET/OFFSET: inhibición de la agregación plaquetaria



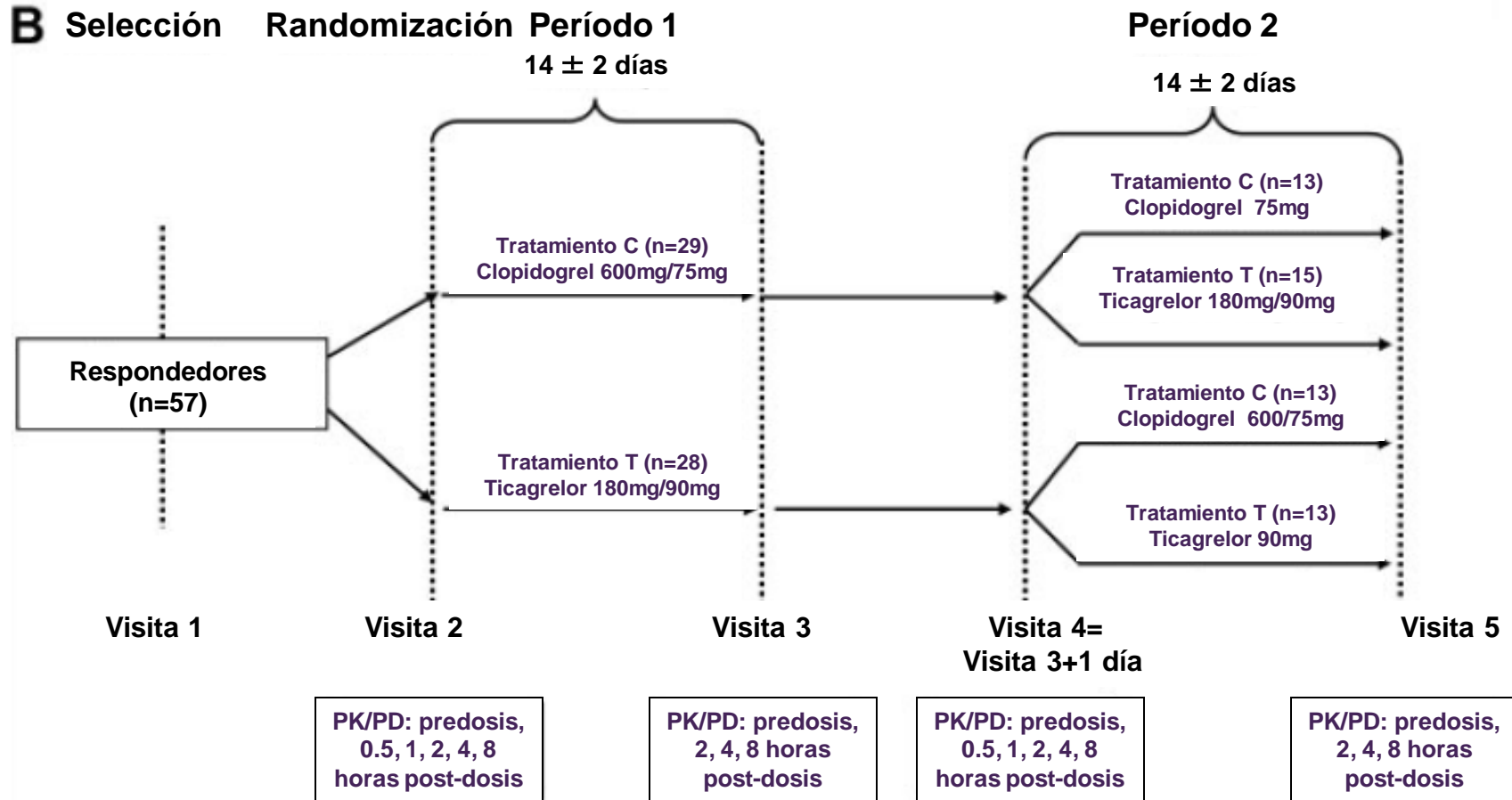
# Estudio RESPOND



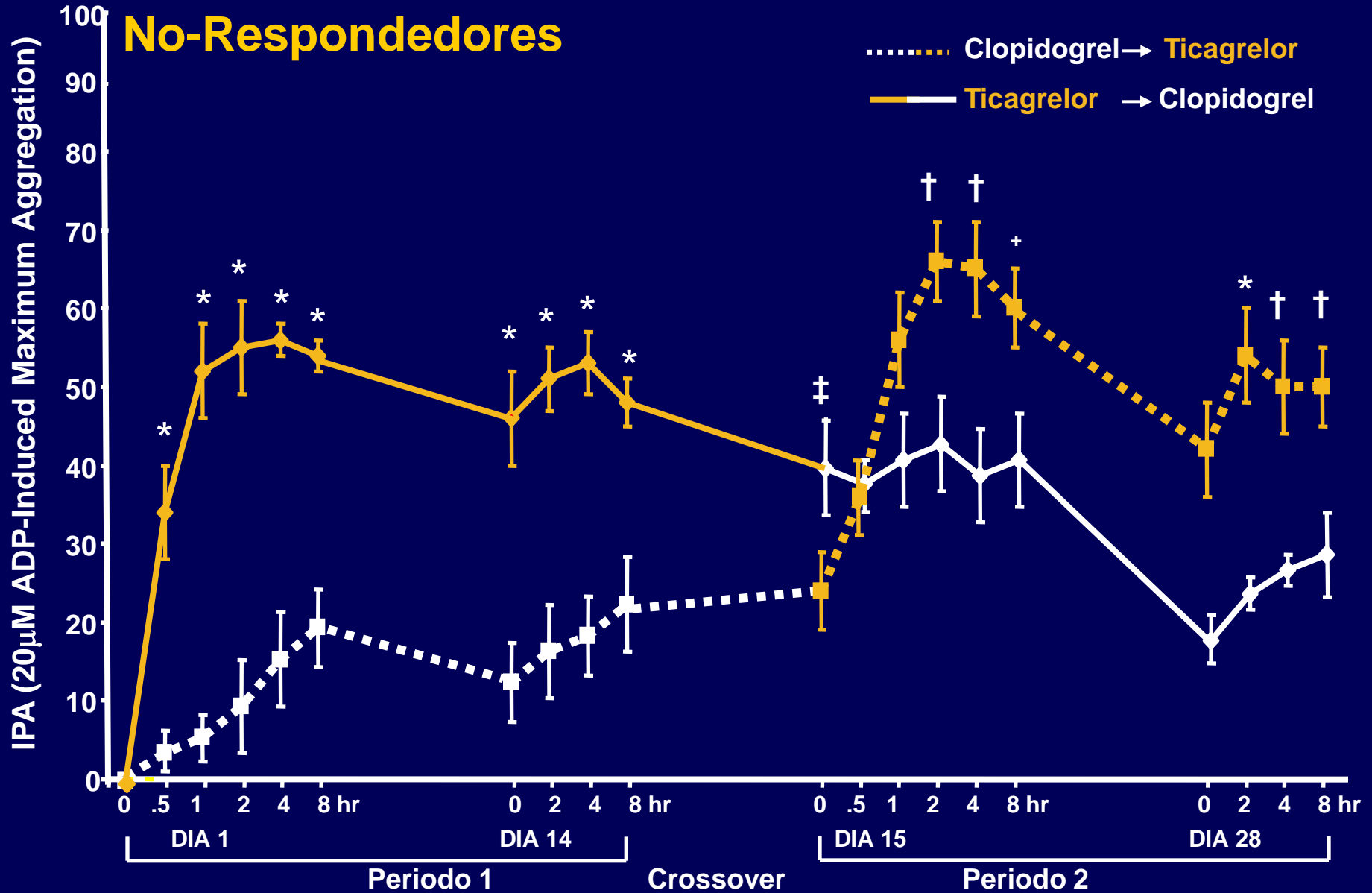
## Estudio RESPOND - Randomización



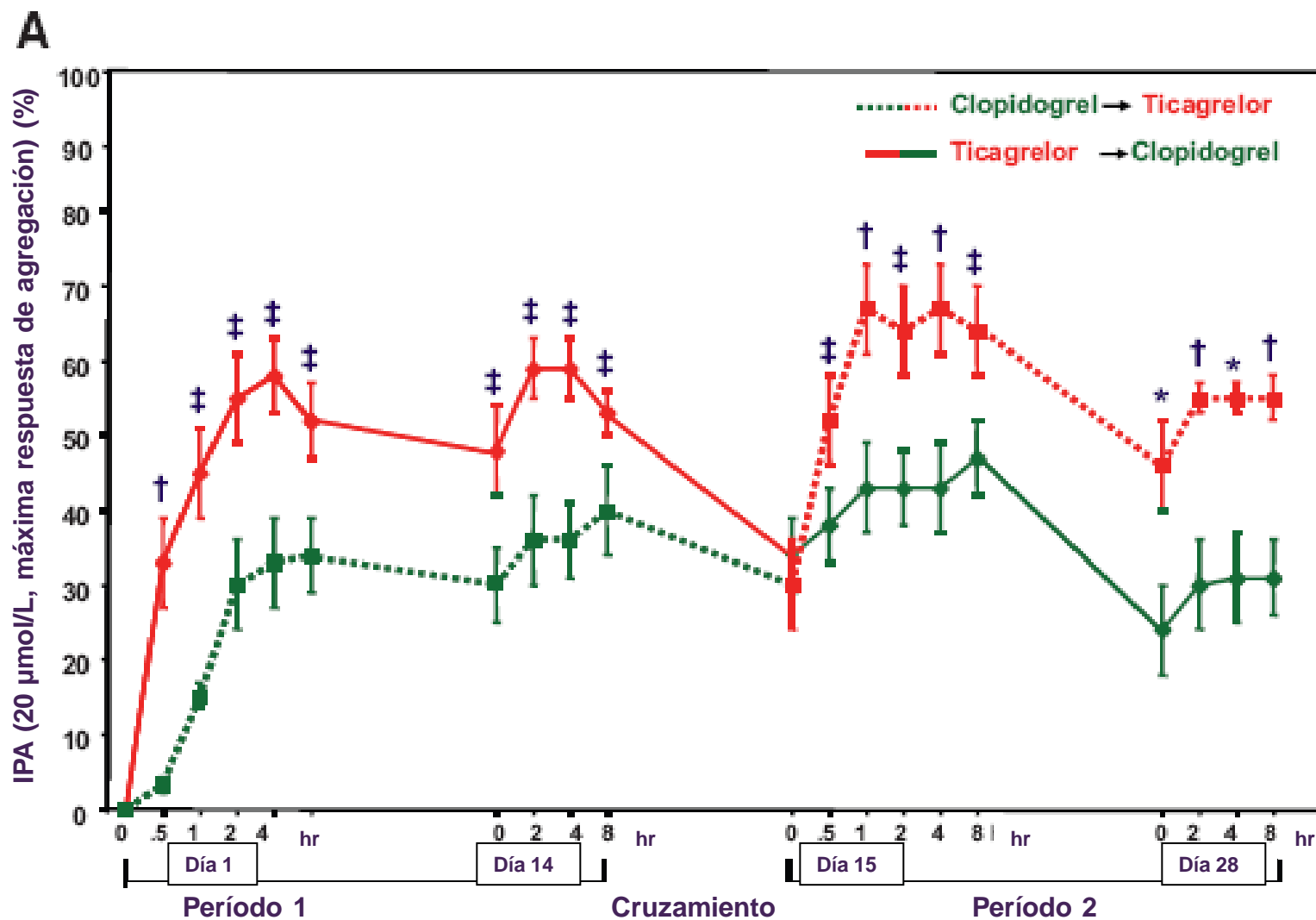
## Estudio RESPOND - Randomización



# Ticagrelor



# IPA en pacientes respondedores a clopidogrel antes y después del crossover



HR 0,83  
(0,67-1,02)  
p= 0,07

HR 1,63  
(1,07-2,48)  
p= 0,02

# Estudio PLATO

# PLATO - diseño del estudio



Pacientes con SCA con AI/NSTEMI (riesgo moderado-alto)  
STEMI (en caso de ICP primaria).  
Todos recibiendo aspirina (75-100 mg/día); tratamiento previo o no con clopidogrel;  
Randomizados dentro de las 24 horas del evento índice (n=18624)

Clopidogrel

300 mg de dosis de carga (excepto en pretratados),  
luego 75 mg 1 vez/día de mantenimiento

Ticagrelor

180 mg de dosis de carga, luego  
90 mg 2 veces/día de mantenimiento

6-12 meses de exposición  
***Duración promedio 277 días***

Endpoint primario:

Endpoints secundarios:

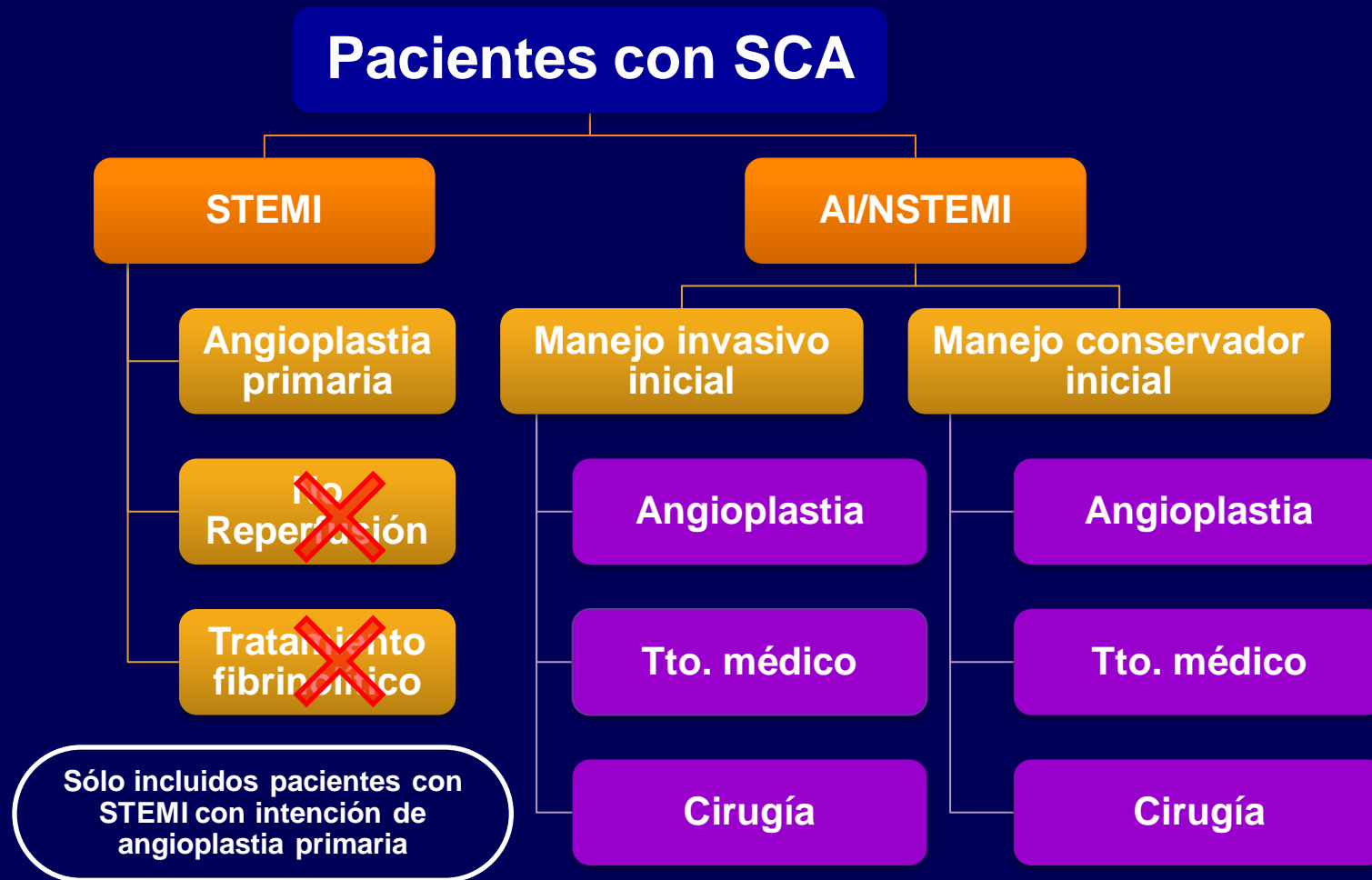
- Combinación de muerte CV, IM o ACV
- Muerte CV, IM, ACV en pacientes propuestos para manejo invasivo
- Mortalidad total, IM o ACV
- Muerte CV, IM, ACV, isquemia recurrente, AIT o evento arterotrombótico
- Componentes del criterio primario (Muerte CV, IM y ACV)
- Muerte por cualquier causa

Endpoint primario de seguridad:

- Sangrado mayor total

ICP, intervención coronaria percutánea; CV, cardiovascular; AIT, ataque isquémico transitorio, IM, infarto de miocardio, ACV: accidente cerebrovascular transient ischemic attack .

# Población de estudio



- **Endpoint primario:** Combinación de muerte CV, IM o ACV
- **Endpoints secundarios:**
  - Muerte CV, IM, ACV en pacientes propuestos para manejo invasivo
  - Mortalidad total, IM o ACV
  - Muerte CV, IM, ACV, isquemia recurrente, AIT o evento arterotrombótico
  - Componentes del criterio primario (Muerte CV, IM y ACV)
  - Muerte por cualquier causa
- **Endpoint primario de seguridad:** Sangrado mayor total

ICP, intervención coronaria percutánea; CV, cardiovascular; AIT, ataque isquémico transitorio, IM, infarto de miocardio, ACV: accidente cerebrovascular transient ischemic attack .



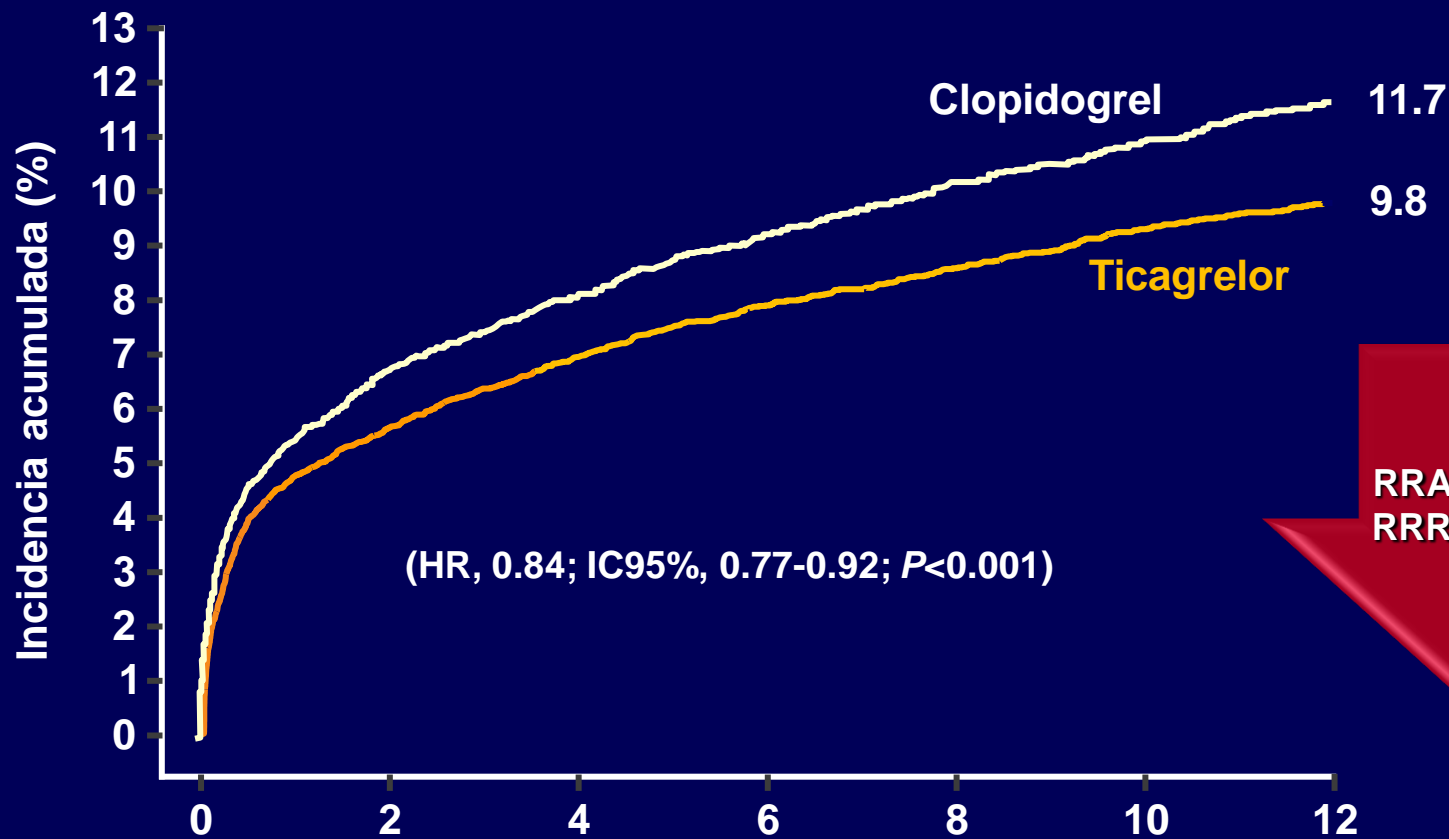
# Diagnóstico final del evento índice

| Diagnóstico                             | Ticagrelor<br>n=9333 | Clopidogrel<br>n=9291 | Total<br>n=18624 |
|---|----------------------|-----------------------|------------------|
|   | n (%)                |                       |                  |
| <b>STEMI</b>                            | 3496 (37.5)          | 3530 (38.0)           | 7026 (37.8)      |
| <b>NSTEMI</b>                           | 4005 (42.9)          | 3950 (42.5)           | 7955 (42.7)      |
| <b>Angina inestable</b>                 | 1549 (16.6)          | 1563 (16.8)           | 3112 (16.7)      |
| <b>Otro diagnóstico o dato faltante</b> | 283 (3.0)            | 248 (2.7)             | 531 (2.9)        |

# Procedimientos invasivos

|   | Ticagrelor<br>(n=9333) | Clopidogrel<br>(n=9291) | P           |
|---|------------------------|-------------------------|-------------|
| <b>Procedimiento invasivo a la internación índice (%)</b>       |                        |                         |             |
| <i>Tratamiento invasivo planificado</i>                         | <b>6732 (72.1)</b>     | <b>6676 (71.9)</b>      | <b>0.68</b> |
| <i>Angiografía coronaria</i>                                    | <b>7599 (81.4)</b>     | <b>7571 (81.5)</b>      | <b>0.91</b> |
| <i>ICP durante la internación índice</i>                        | <b>5687 (60.9)</b>     | <b>5676 (61.1)</b>      | <b>0.83</b> |
| <i>ICP dentro de las 24 hs posteriores a la randomización</i>   | <b>4560 (48.9)</b>     | <b>4546 (48.9)</b>      | <b>0.93</b> |
| <i>Cirugía cardíaca</i>   | <b>398 (4.3)</b>       | <b>434 (4.7)</b>        | <b>0.19</b> |
| <b>Total procedimientos invasivos durante el estudio, n (%)</b> |                        |                         |             |
| <b>ICP</b>  | <b>5978 (64.1)</b>     | <b>5999 (64.6)</b>      | <b>0.46</b> |
| <b>Colocación de stent</b>                                      | <b>5460 (60.4)</b>     | <b>5649 (60.8)</b>      | <b>0.61</b> |
| <i>Stent metálico (sólo)</i>                                    | <b>3921 (42.0)</b>     | <b>3892 (41.9)</b>      | <b>0.87</b> |
| <i>≥1 stent con dilución de drogas</i>                          | <b>1719 (18.4)</b>     | <b>1757 (18.9)</b>      | <b>0.40</b> |
| <b>CABG</b>   | <b>931 (10.0)</b>      | <b>968 (10.4)</b>       | <b>0.32</b> |

# PLATO : Endpoint de eficacia

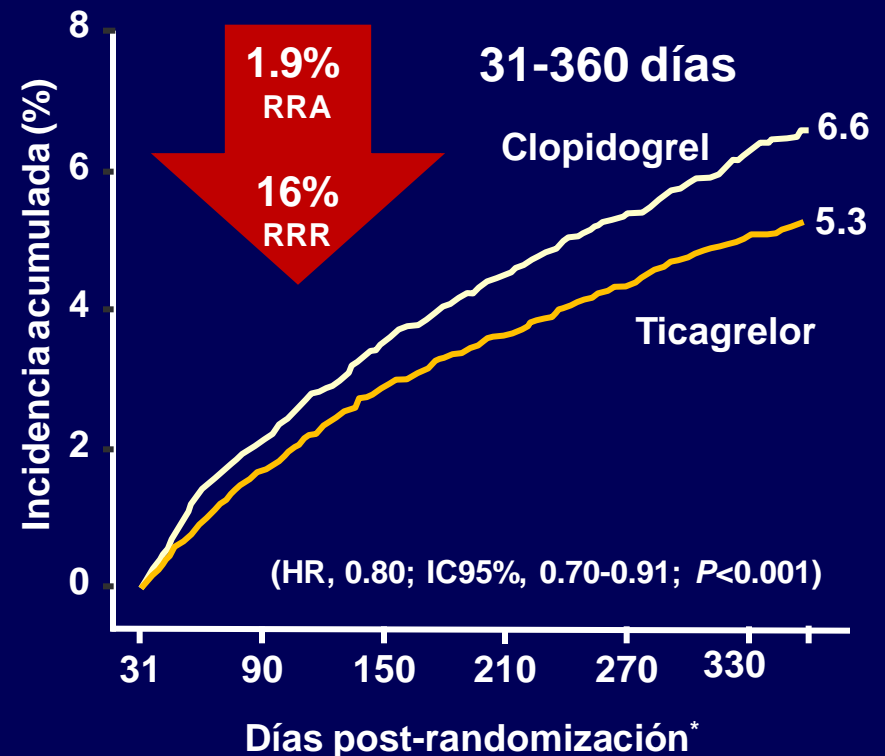
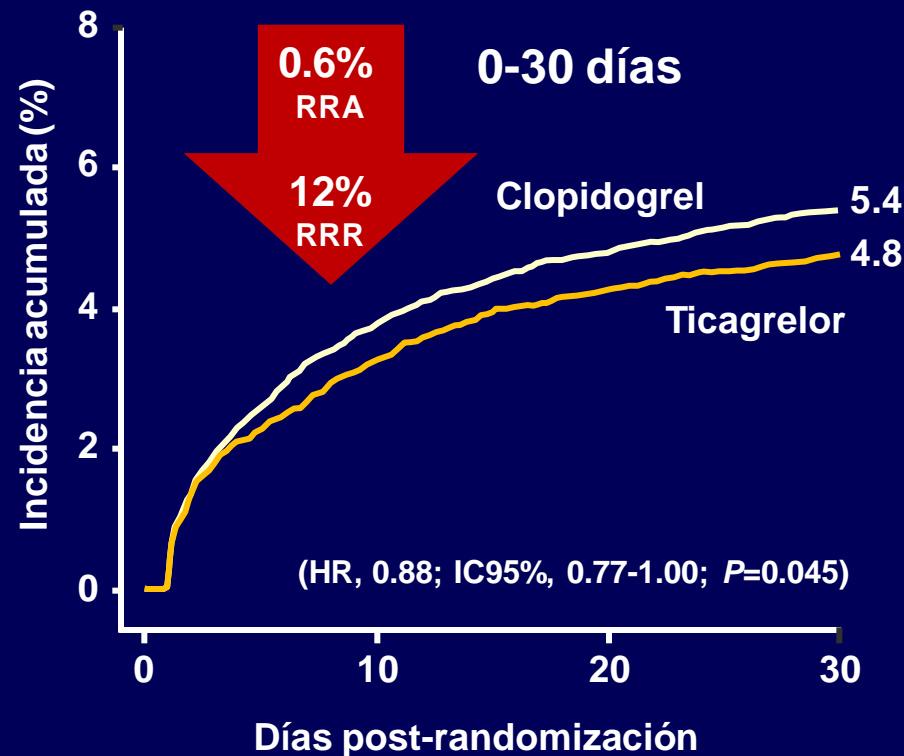


Nro. en riesgo

Meses post-randomización

|                    |             |             |             |             |             |             |             |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Ticagrelor</b>  | <b>9333</b> | <b>8628</b> | <b>8460</b> | <b>8219</b> | <b>6743</b> | <b>5161</b> | <b>4147</b> |
| <b>Clopidogrel</b> | <b>9291</b> | <b>8521</b> | <b>8362</b> | <b>8124</b> | <b>6650</b> | <b>5096</b> | <b>4047</b> |

# Endpoint primario de eficacia a lo largo del tiempo (compuesto de muerte CV, IM o ACV)



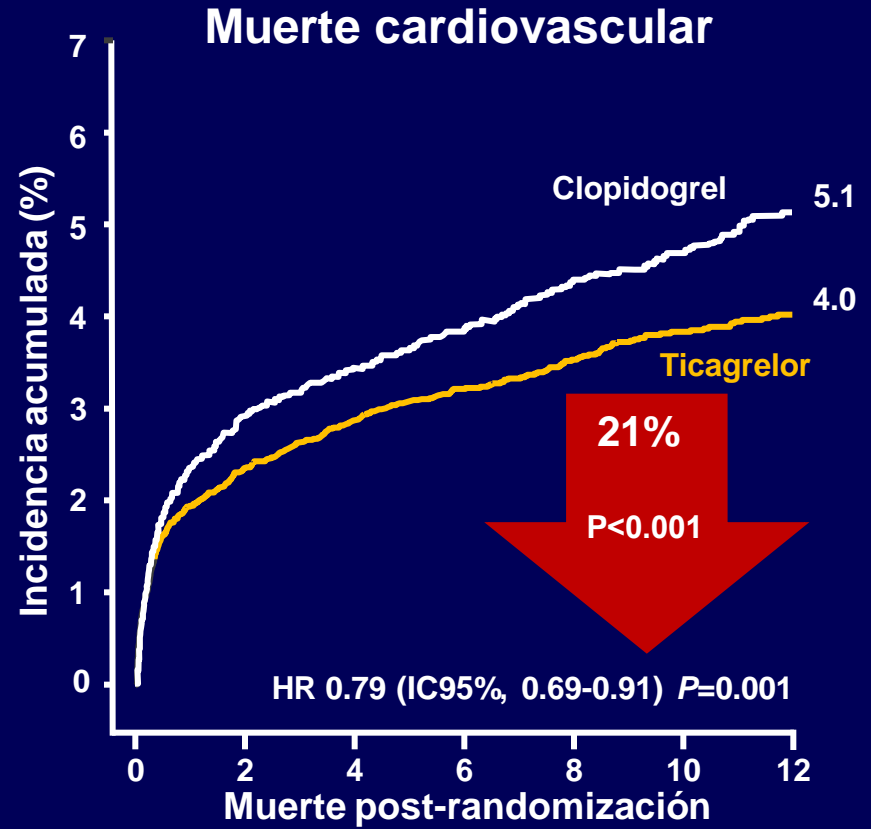
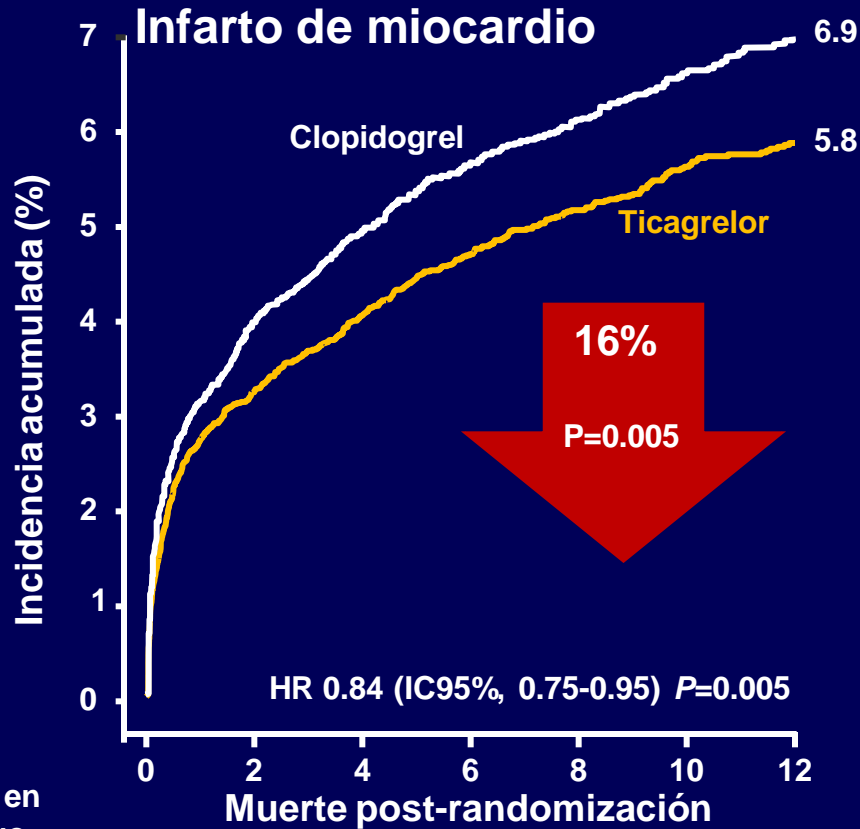
Nro. en riesgo

|             |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|
| Ticagrelor  | 9333 | 8942 | 8827 | 8763 |
| Clopidogrel | 9291 | 8875 | 8763 | 8688 |

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| 8673 | 8543 | 8397 | 7028 | 6480 | 4822 |
| 8688 | 8437 | 8286 | 6945 | 6379 | 4751 |

\*Excluyendo pacientes con algún evento primario durante los primeros 30 días

# Endpoint secundario de eficacia (Infarto de miocardio y muerte cardiovascular)



|             |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ticagrelor  | 9333 | 8678 | 8520 | 8279 | 6796 | 5210 | 4191 |
| Clopidogrel | 9291 | 8560 | 8405 | 8177 | 6703 | 5136 | 4109 |

|      |      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|
| 9333 | 8294 | 8822 | 8626 | 7119 | 5482 | 4419 |
| 9291 | 8865 | 8780 | 8589 | 7079 | 5441 | 4364 |

\*La tasa de ACV no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento

# Endpoints de eficacia

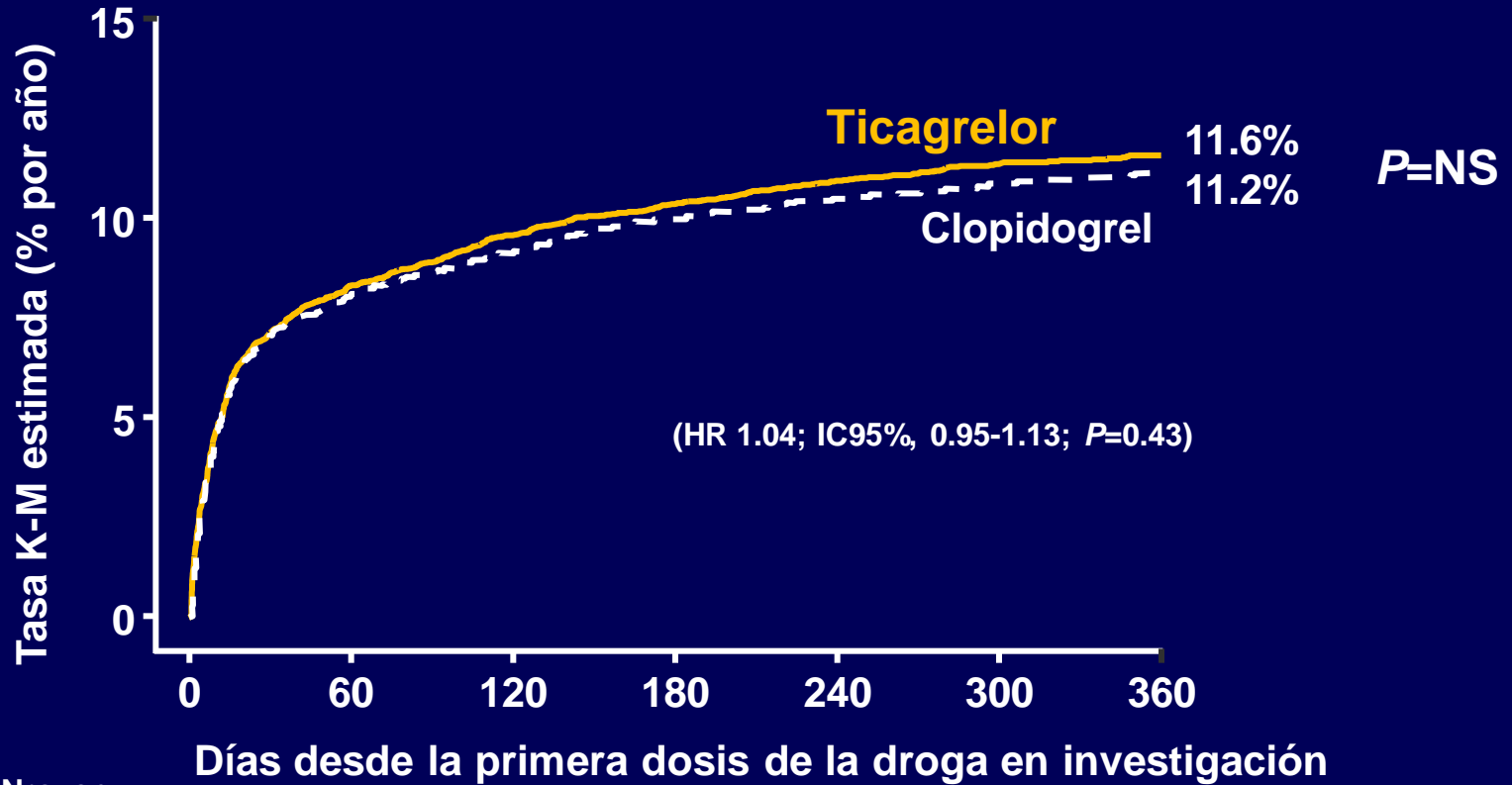
| Todos los pacientes*  | Ticagrelor<br>(n=9333) | Clopidogrel<br>(n=9291) | HR para<br>ticagrelor<br>(IC95%) | P †    |
|---|------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------|
| <b>Endpoint primario (%/año)</b>  |                        |                         |                                  |        |
| <i>Muerte CV + IM + ACV</i>   | 864 (9.8)              | 1014 (11.7)             | 0.84 (0.77-0.92)                 | <0.001 |
| <b>Endpoint secundarios, n<br/>(%/año)</b>  |                        |                         |                                  |        |
| <i>Mortalidad total + IM + ACV</i>  | 901 (10.2)             | 1065 (12.3)             | 0.84 (0.77-0.92)                 | <0.001 |
| <i>Muerte CV + IM + ACV + isquemia<br/>recurrente severa + isquemia<br/>recurrente + AIT + evento<br/>aterotrombótico</i> | 1290 (14.6)            | 1456 (16.7)             | 0.88 (0.81-0.95)                 | <0.001 |
| <i>IM</i>   | 504 (5.8)              | 593 (6.9)               | 0.84 (0.75-0.95)                 | 0.005  |
| <i>Muerte CV</i>  | 353 (4.0)              | 442 (5.1)               | 0.79 (0.69-0.91)                 | 0.001  |
| <i>ACV</i>  | 125 (1.5)              | 106 (1.3)               | 1.17 (0.91-1.52)                 | 0.22   |
| <i>Mortalidad por cualquier causa</i>   | 399 (4.5)              | 506 (5.9)               | 0.78 (0.69-0.89)                 | <0.001 |

\*Los porcentajes corresponden a estimados K-M de la tasa a 12 meses para el criterio evaluado. Un mismo paciente puede estar incluido en más de un tipo de criterio. Muerte CV y sangrado fatal, ya que sólo los sangrados fatales traumáticos fueron excluidos de la categoría de muerte CV. Se comprobó que la muerte por cualquier causa luego de ACV fue no significativa, de modo que los resultados deben ser considerados nominalmente significativos;

†Por análisis de regresión de Cox usando el tratamiento como factor.

# Endpoint primario de seguridad

## SANGRADO MAYOR TOTAL



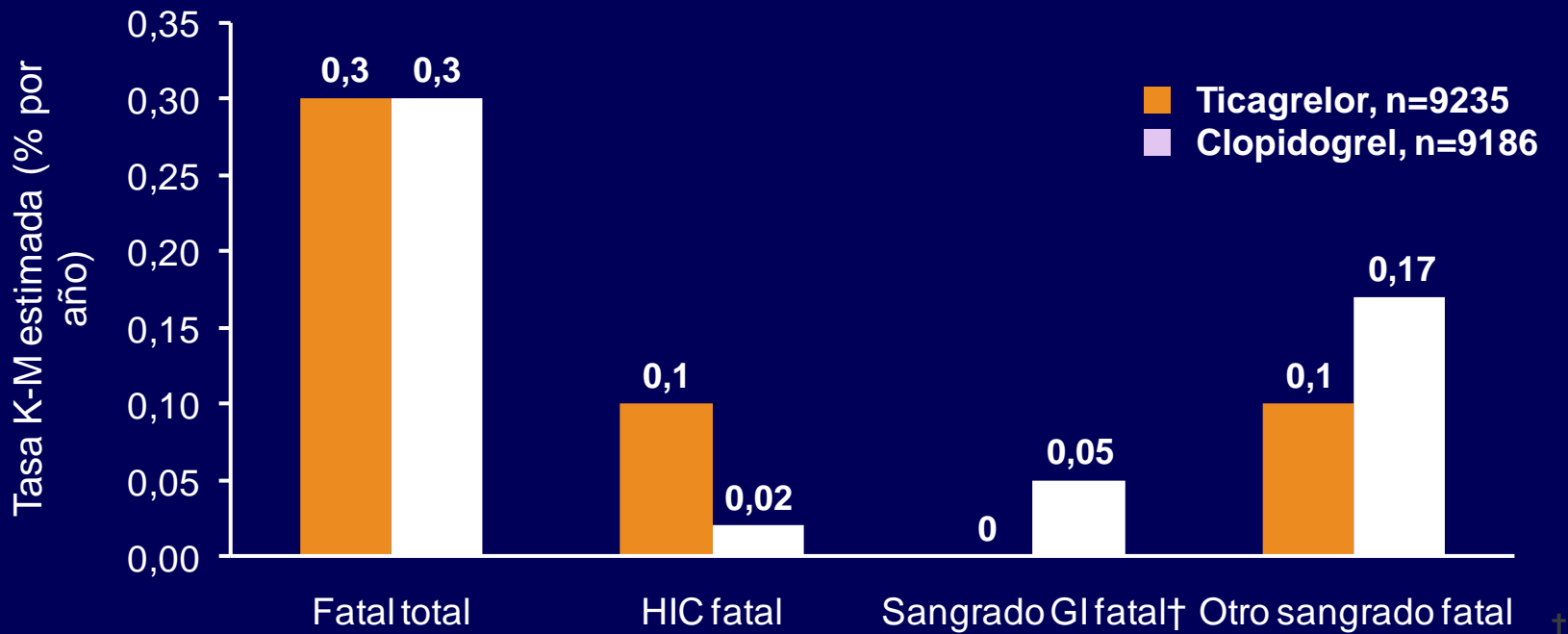
Nro. en riesgo

|                   |             |             |             |             |             |             |             |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Ticagrelor</b> | <b>9235</b> | <b>7246</b> | <b>6826</b> | <b>6545</b> | <b>5129</b> | <b>3783</b> | <b>3433</b> |
| Clopidogrel       | 9186        | 7305        | 6930        | 6670        | 5209        | 3841        | 3479        |

\*Ambos grupos incluyeron aspirina

# Endpoint de seguridad

## SANGRADO FATAL



|                             |           |           |          |           |
|-----------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| <b>Ticagrelor (n=9235)</b>  | <b>20</b> | <b>11</b> | <b>0</b> | <b>9</b>  |
| <b>Clopidogrel (n=9186)</b> | <b>23</b> | <b>2</b>  | <b>5</b> | <b>16</b> |

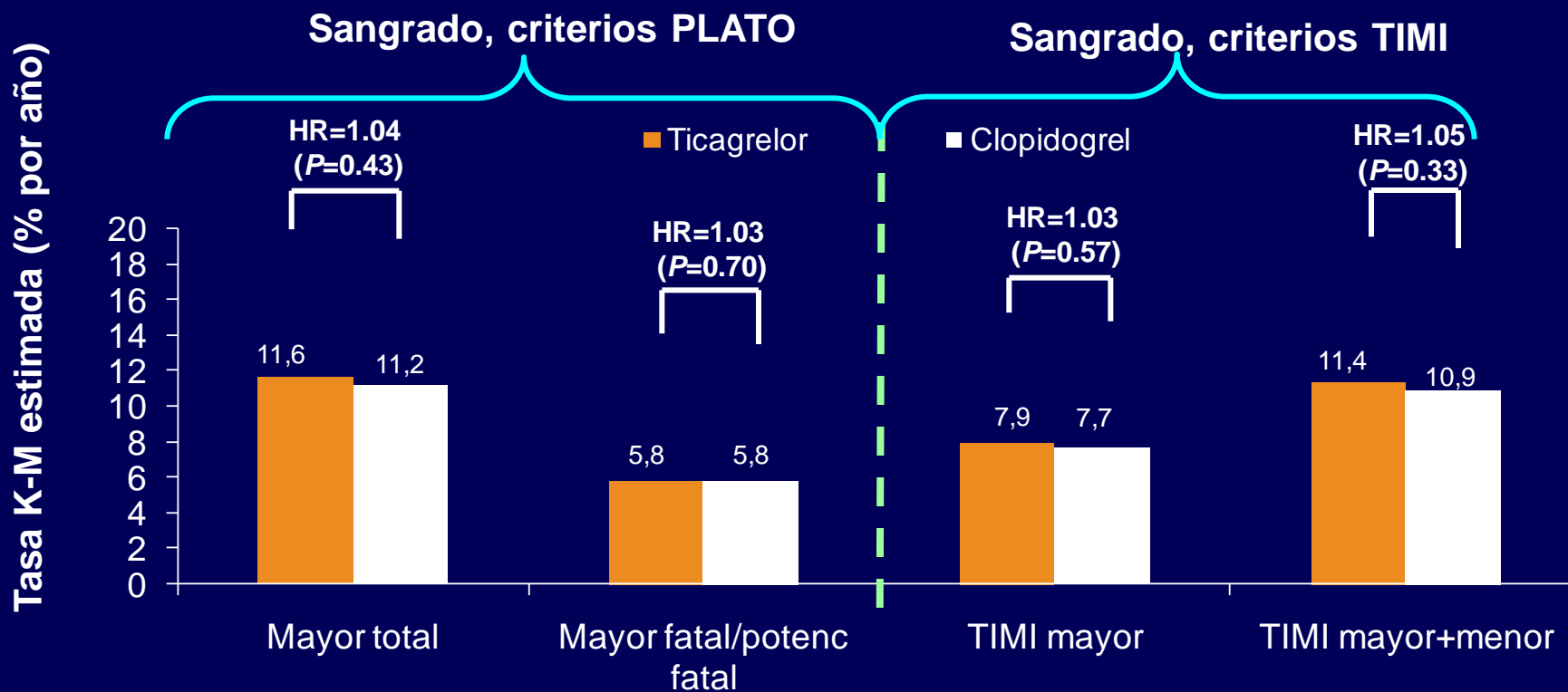
\*Ambos grupos incluyeron aspirina; †Datos de archivo, las cifras indican % de pacientes; incluye todas las HIC fatales (relacionadas o no con procedimientos).

Nota: Wallentin et al reportaron sólo una HIC fatal en el grupo clopidogrel, para sangrado fatal no relacionado con procedimiento. Sin embargo, otro paciente del grupo clopidogrel sufrió una HIC fatal, posterior a extirpación de un tumor cerebral de parietal izquierdo.

Se consideró relacionada con el procedimiento y no con la terapia del estudio [Datos de archivo-2: CSR, sec 8.2.9, p 233] e archivo-1: Table 43]

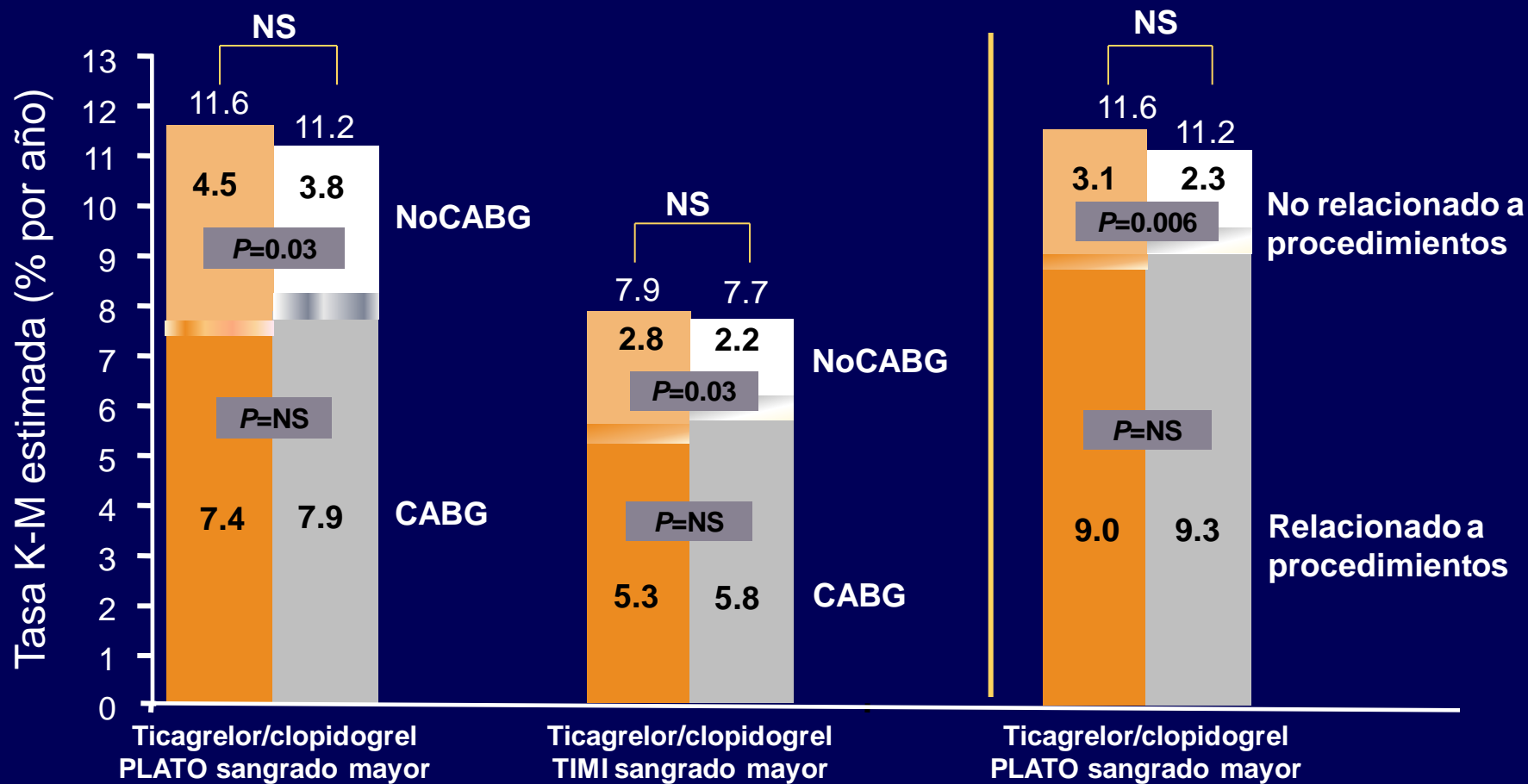


# Sangrado mayor\*: criterios PLATO y TIMI



\*Ambos grupos incluyeron aspirina

# Sangrado mayor CABG y no CABG\*



\*Ambos grupos incluyeron aspirina; Los pacientes pueden estar incluidos en más de 1 categoría de eventos. Las áreas intermedias en cada columna representan a los pacientes con un sangrado CABG y no CABG, o con un sangrado asociado al procedimiento y otro no asociado

# Efectos ADVERSOS

## Eventos adversos: eventos relacionados a bradicardia y programa de monitoreo holter

| Población total                                      | Ticagrelor<br>(n=9235)         | Clopidogrel<br>(n=9186)         | P        |
|--|--------------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Evento relacionado a bradicardia,<br/>n (%)</b>   |                                |                                 |          |
| <i>Colocación de marcapaso</i>                       | 82 (0.9)                       | 79 (0.9)                        | 0.87     |
| <i>Síncope</i>                                       | 100 (1.1)                      | 76(0.8)                         | 0.08     |
| <i>Bradicardia</i>                                   | 409 (4.4)                      | 372 (4.0)                       | 0.21     |
| <i>Bloqueo cardíaco</i>                              | 67 (0.7)                       | 66 (0.7)                        | 1.00     |
| <b>Primera semana de monitoreo<br/>Holter, n (%)</b> | <b>Ticagrelor<br/>(n=1451)</b> | <b>Clopidogrel<br/>(n=1415)</b> | <b>P</b> |
| <i>Pausas ventriculares ≥3 segundos</i>              | 84 (5.8)                       | 51 (3.6)                        | 0.01     |
| <i>Pausas ventriculares ≥5 segundos</i>              | 29 (2.0)                       | 17 (1.2)                        | 0.10     |
| <b>Monitoreo Holter a 30 días, n (%)</b>             | <b>Ticagrelor<br/>(n=985)</b>  | <b>Clopidogrel<br/>(n=1006)</b> | <b>P</b> |
| <i>Pausas ventriculares ≥3 segundos</i>              | 21 (2.1)                       | 17 (1.7)                        | 0.52     |
| <i>Pausas ventriculares ≥5 segundos</i>              | 8 (0.8)                        | 6 (0.6)                         | 0.60     |

## Eventos adversos: DISNEA

- Mayor reporte en pacientes recibiendo ticagrelor que clopidogrel (13.8% vs 7.8%;  $P < 0.001$ )
  - La mayoría de los episodios con una duración menor a una semana
  - La disnea asociada a ticagrelor fue generalmente leve a moderada
- 1 de 9 pacientes discontinuaron la droga de estudio debido a disnea (0.9% vs 0.1%,  $P < 0.001$ )
- La mayor frecuencia de disnea con ticagrelor no se ha asociado con ningún efecto deletereo en la función cardiaca y pulmonar comparado con clopidogrel

## Eventos adversos: DISNEA

|                                | Ticagrelor (n=1293)          | Clopidogrel (n=753)          |         |                      |         |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|----------------------|---------|
|                                | Patients with dyspnoea (KM%) | Patients with dyspnoea (KM%) | p value | Adjusted HR (95% CI) | p value |
| Endpoint compuesto primario    | 106 (8.8)                    | 72 (10.4)                    | 0.254   | 0.91 (0.67–1.23)     | 0.542   |
| IAM                            | 66 (5.4)                     | 38 (5.7)                     | 0.956   | 1.01 (0.68–1.52)     | 0.945   |
| ACV                            | 19 (1.6)                     | 7 (1.0)                      | 0.320   | 1.62 (0.68–3.87)     | 0.279   |
| Muerte CV                      | 36 (3.1)                     | 35 (4.8)                     | 0.024   | 0.72 (0.45–1.16)     | 0.179   |
| Mortalidad por cualquier causa | 43 (3.7)                     | 45 (6.2)                     | 0.004   | 0.67 (0.44–1.02)     | 0.060   |
| Sangrado mayor                 | 151 (13.1)                   | 87 (12.6)                    | 0.915   | 1.03 (0.79–1.35)     | 0.802   |
| Sangrado mayor o menor         | 239 (20.7)                   | 126 (18.4)                   | 0.293   | 1.14 (0.91–1.41)     | 0.252   |

**En aquellos pacientes que reportaron disnea post-randomización; los resultados en relación al end point primario fueron consistentes con los resultados del PLATO general.<sup>1</sup>**

\*Excluding those patients with dyspnoea occurring after MI.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; KM, Kaplan–Meier; MI, myocardial infarction.

Storey RF, et al. *Eur Heart J* 2011;32:2945–2953.

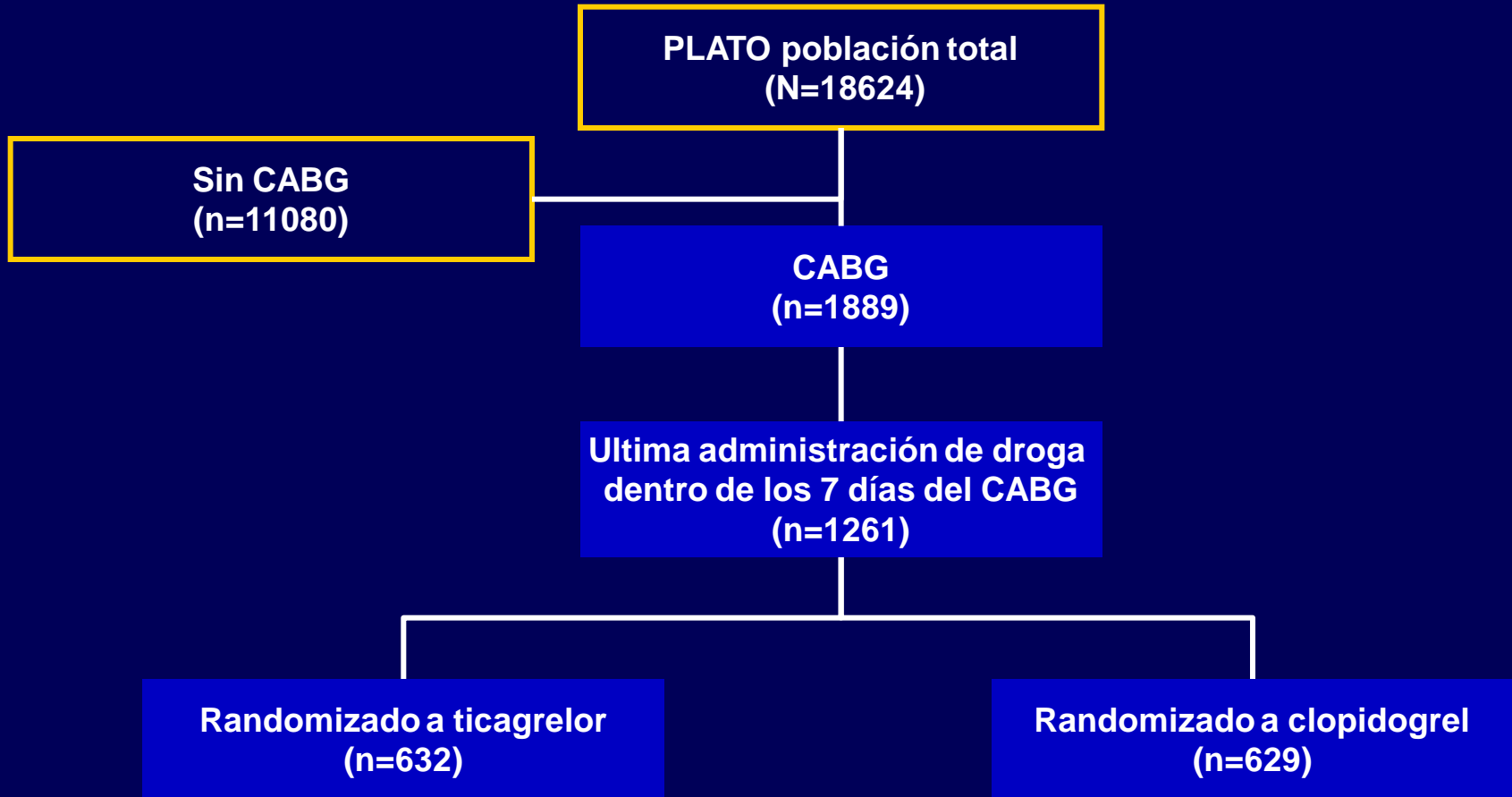
## PLATO: Función renal

| Todos los pacientes  | Ticagrelor<br>(n=9,235)       | Clopidogrel<br>(n=9,186)      | Valor P          |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>Promedio % de incremento (<math>\pm</math> SD) de la creatinina plasmática desde el basal</b> |                               |                               |                  |
| Al mes   | <b>10 <math>\pm</math> 22</b> | <b>8 <math>\pm</math> 21</b>  | <b>&lt;0.001</b> |
| A los dos meses  | <b>11 <math>\pm</math> 22</b> | <b>9 <math>\pm</math> 22</b>  | <b>&lt;0.001</b> |
| Al mes luego de finalizado el tratamiento  | <b>10 <math>\pm</math> 22</b> | <b>10 <math>\pm</math> 22</b> | <b>0.59</b>      |

**Ticagrelor vs clopidogrel en  
pacientes con SCA sometidos a  
CABG:  
Resultados del estudio PLATO**

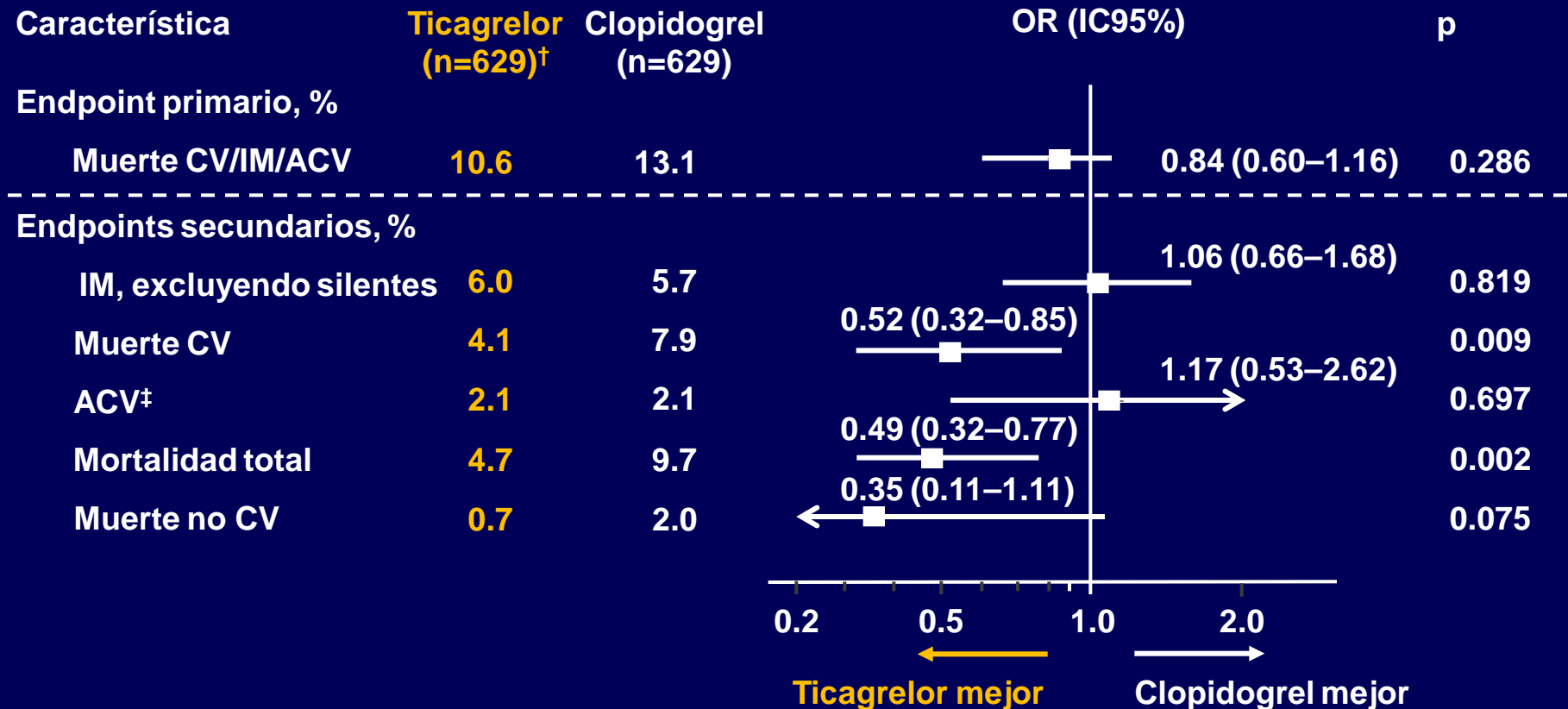


## Ticagrelor vs clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a CABG: Resultados del estudio PLATO



# Ticagrelor: sub estudio CABG

## PLATO CABG: outcomes primarios y secundarios\*



**El beneficio en el endpoint primario con ticagrelor fue concordante con los resultados globales del estudio PLATO**

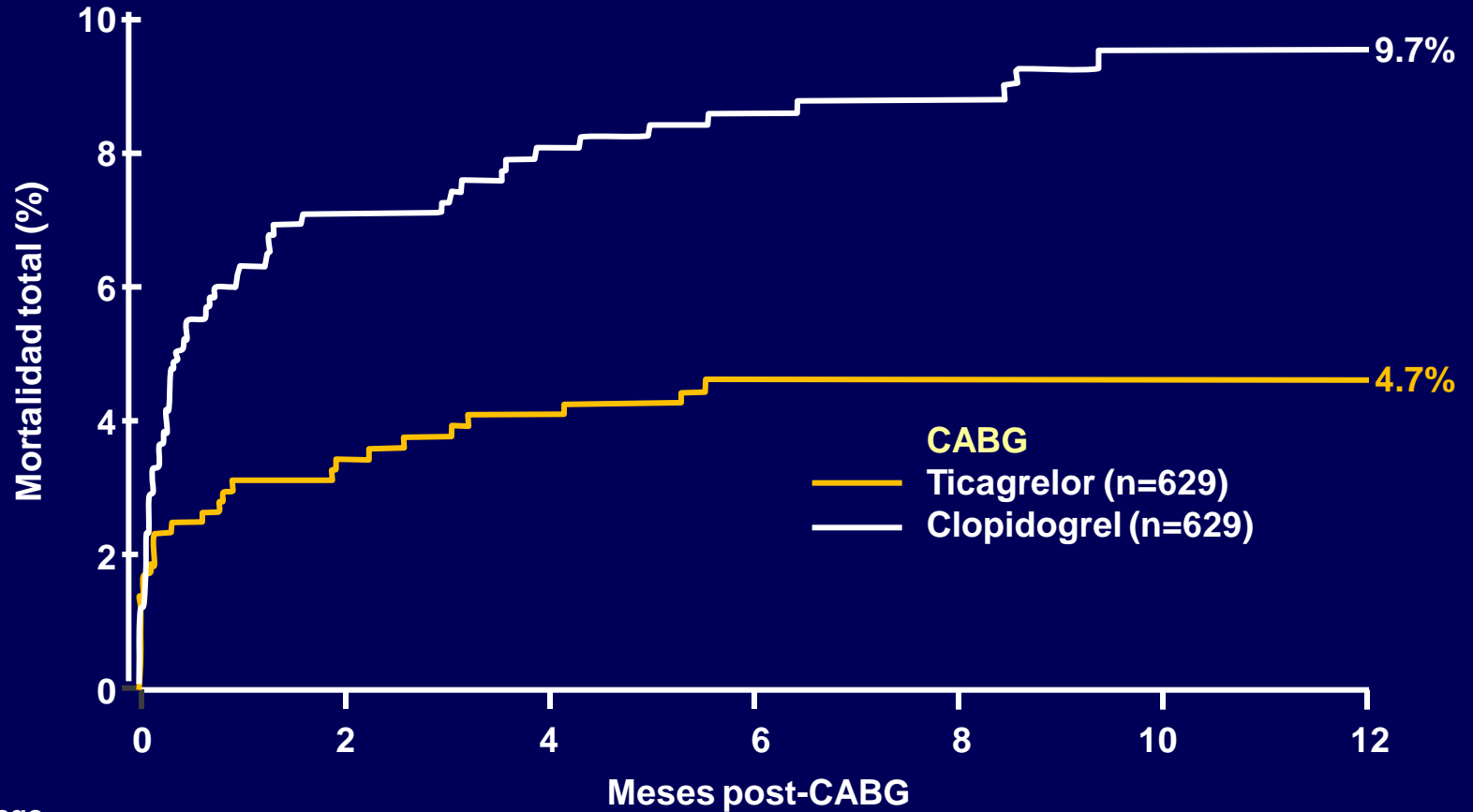
\*A lo largo de todo el estudio; <sup>†</sup>Tres pacientes con valores faltantes sobre endpoints de eficacia por CABG luego del censurado de datos a los 12 meses.

<sup>‡</sup>Resultados para ACV hemorrágico: 0.0% (ticagrelor) y 0.2% (clopidogrel); ACV no hemorrágico/causa desconocida: 2.1% y 1.9%, respectivamente (p=0.54).

CABG, bypass coronario; IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; IM, infarto de miocardio; OR, odds ratio.

Held C, et al. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–684.

## PLATO CABG: mortalidad por cualquier causa



Nro. en riesgo

**CABG**

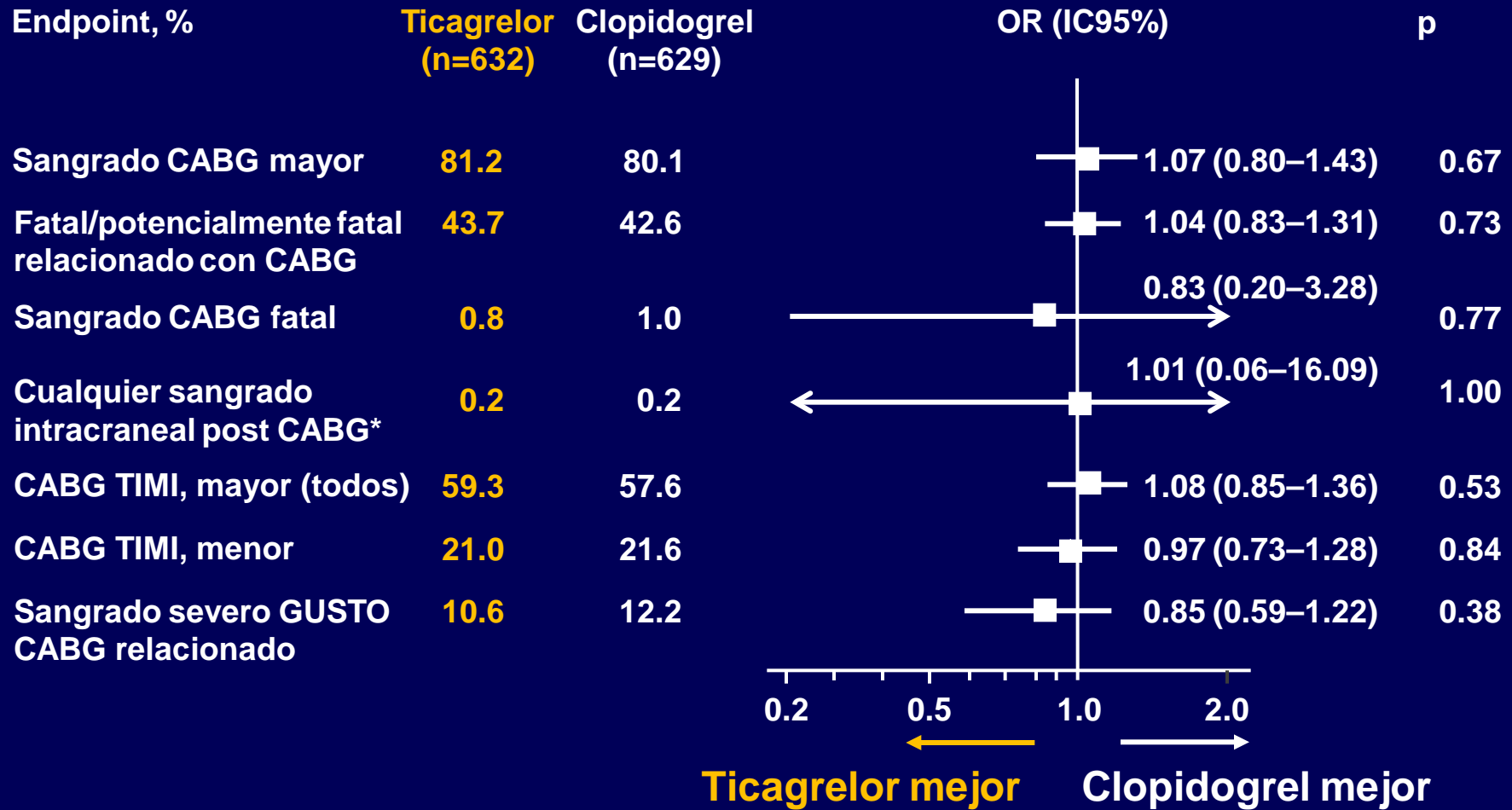
**Ticagrelor**

**Clopidogrel**

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 629 | 583 | 557 | 491 | 415 | 291 | 119 |
| 629 | 565 | 539 | 472 | 404 | 269 | 130 |

# Ticagrelor: sub estudio CABG

## PLATO CABG: complicaciones de sangrado relacionadas a CABG



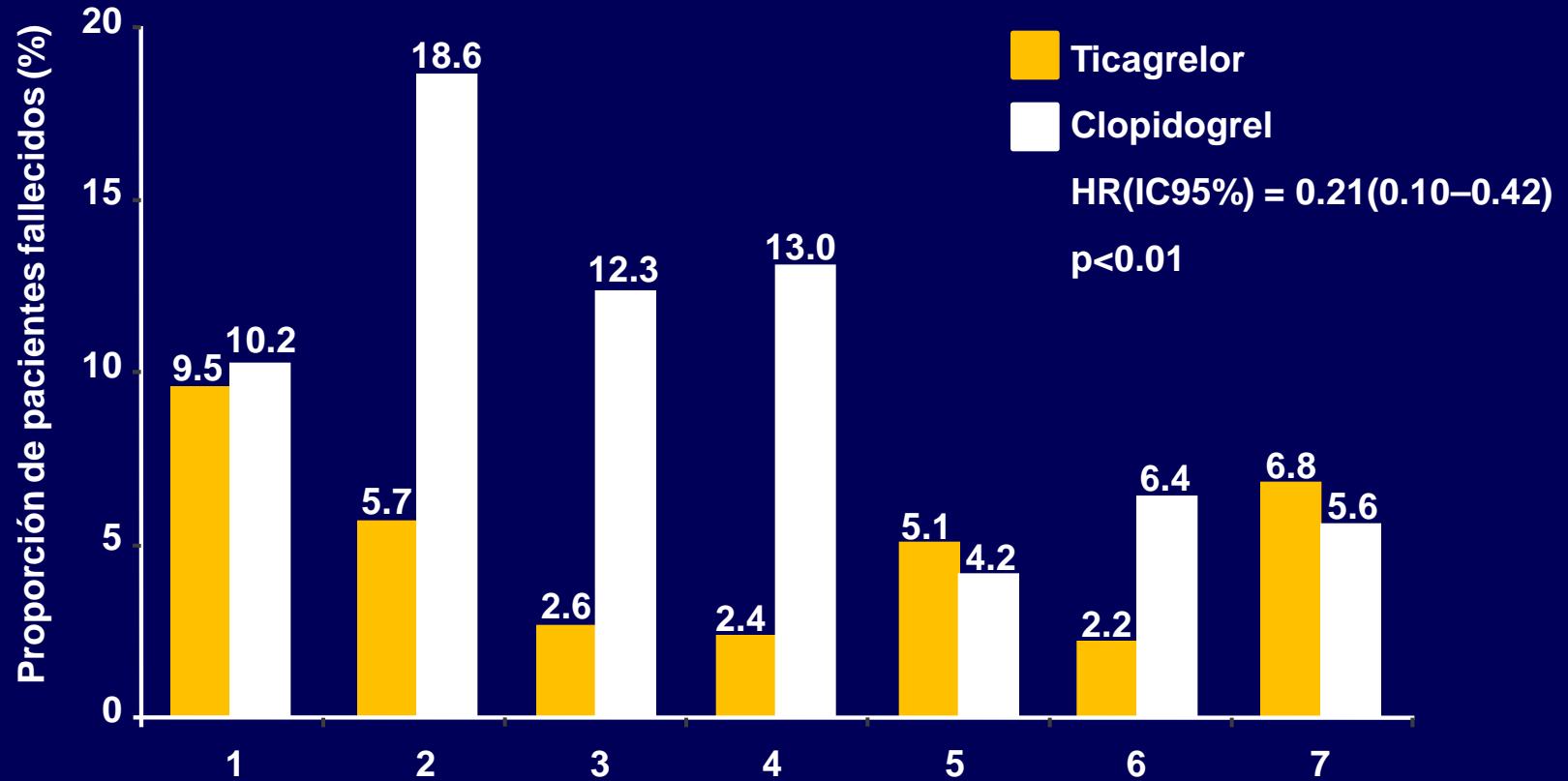
\*Índice de riesgo (HR); tanto relacionado como no relacionado con CABG

CABG, bypass coronario; IC, intervalo de confianza; GUSTO, Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries;

OR, odds ratio; TIMI, trombolisis en infarto de miocardio.

Held C, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:672–684.

## PLATO CABG: Mortalidad y tiempo entre la última toma de la droga y CABG



Número de pacientes

Días entre la última administración de la droga en estudio y el CABG

| CABG               | 1  | 2   | 3   | 4  | 5  | 6   | 7   |
|--------------------|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| <b>Ticagrelor</b>  | 84 | 106 | 114 | 84 | 79 | 91  | 74  |
| <b>Clopidogrel</b> | 88 | 86  | 73  | 69 | 96 | 110 | 107 |

**PLATO subestudio tratamiento  
invasivo planeado**

**PLATO INVASIVO**

# PLATO subestudio tratamiento invasivo planeado: diseño

Angina inestable, NSTEMI-SCA y STEMI-SCA (N=18624)  
Con o sin tratamiento previo con clopidogrel;  
Randomizados a <24 horas del evento índice

En todos los pacientes, el investigador debe haber indicado manejo invasivo temprano antes de la randomización del paciente (N=13,408 [72%])<sup>a</sup>

Clopidogrel (n=6676)

Sin dosis adicional de carga en pretratados;  
En no pretratados, dosis de carga estándar de 300mg  
Seguido de 75 mg 1 vez/día (mantenimiento)

Ticagrelor (n=6732)

Dosis de carga 180mg, seguido de  
90 mg 2 veces/día (mantenimiento)

6-12 meses de tratamiento

**Endpoint primario: muerte CV + IM + ACV**  
**Endpoint primario de seguridad: sangrado mayor total**

• Los endpoints de eficacia y seguridad fueron los mismos que en el estudio PLATO principal

<sup>a</sup> Not todos los pacientes incluidos en este análisis recibieron tratamiento invasivo como estaba originalmente planificado

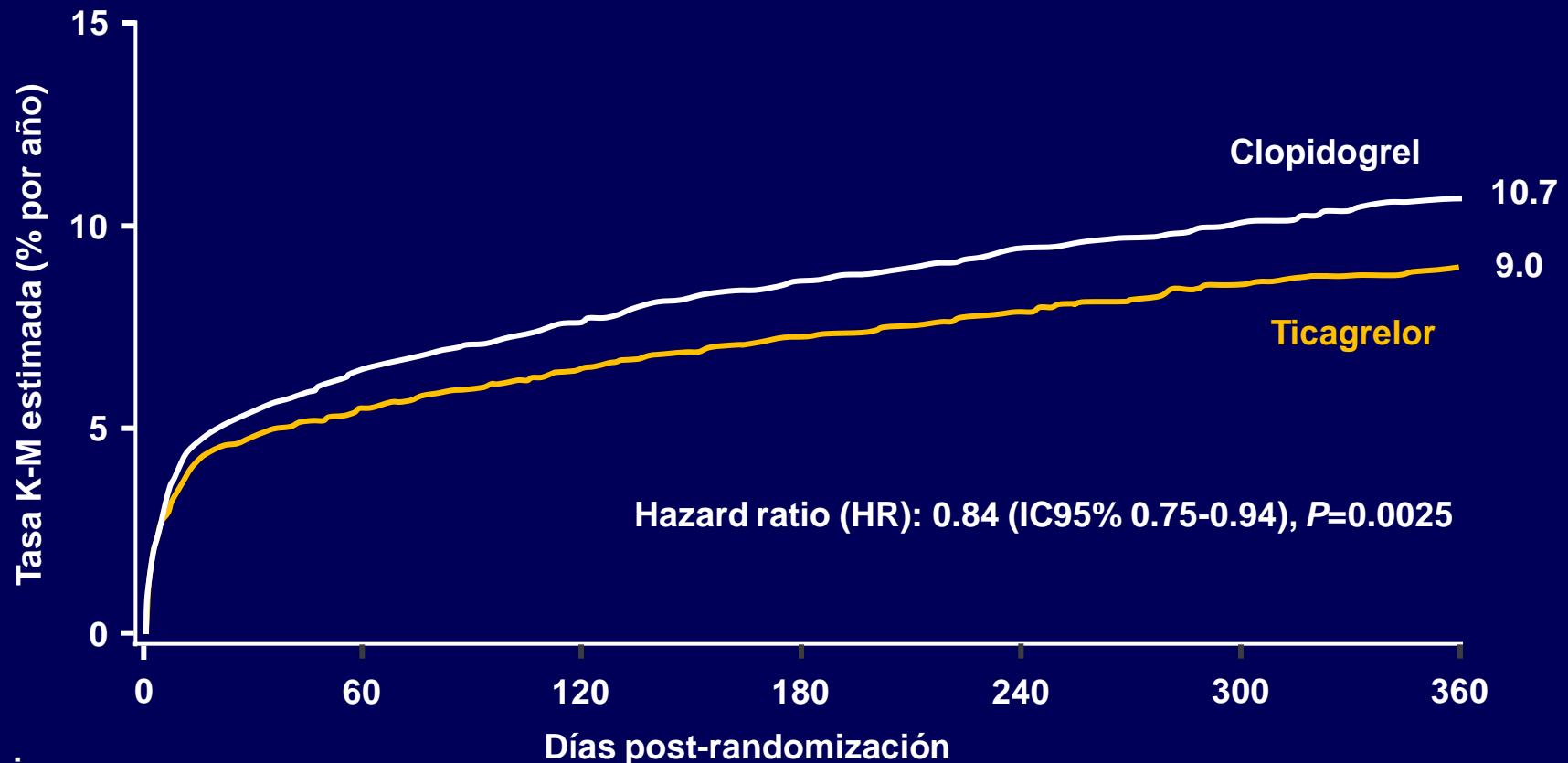
## Procedimientos invasivos durante la admisión hospitalaria inicial

| Característica, n (%)                                  | Ticagrelor<br>(n=6732) | Clopidogrel<br>(n=6676) |
|--|------------------------|-------------------------|
| Angiografía coronaria                                  | 6511 (96.7)            | 6476 (97.0)             |
| ICP primaria <sup>a</sup> para STEMI                   | 2986 (44.4)            | 2984 (44.7)             |
| Otra ICP <sup>b</sup> antes del alta del primer evento | 2173 (32.3)            | 2155 (32.3)             |
| ICP (total)  | 5159 (76.6)            | 5139 (77.0)             |
| Cirugía de bypass coronario antes del alta             | 372 (5.5)              | 410 (6.1)               |

<sup>a</sup>Cualquier ICP durante las primeras 24 horas posteriores a la randomización; <sup>b</sup>Cualquier ICP durante las primeras 24 horas posteriores a la randomización en pacientes con STEMI o cualquier ICP en pacientes con NSTEMI



## Endpoint primario: tiempo a la muerte CV, IM, o ACV



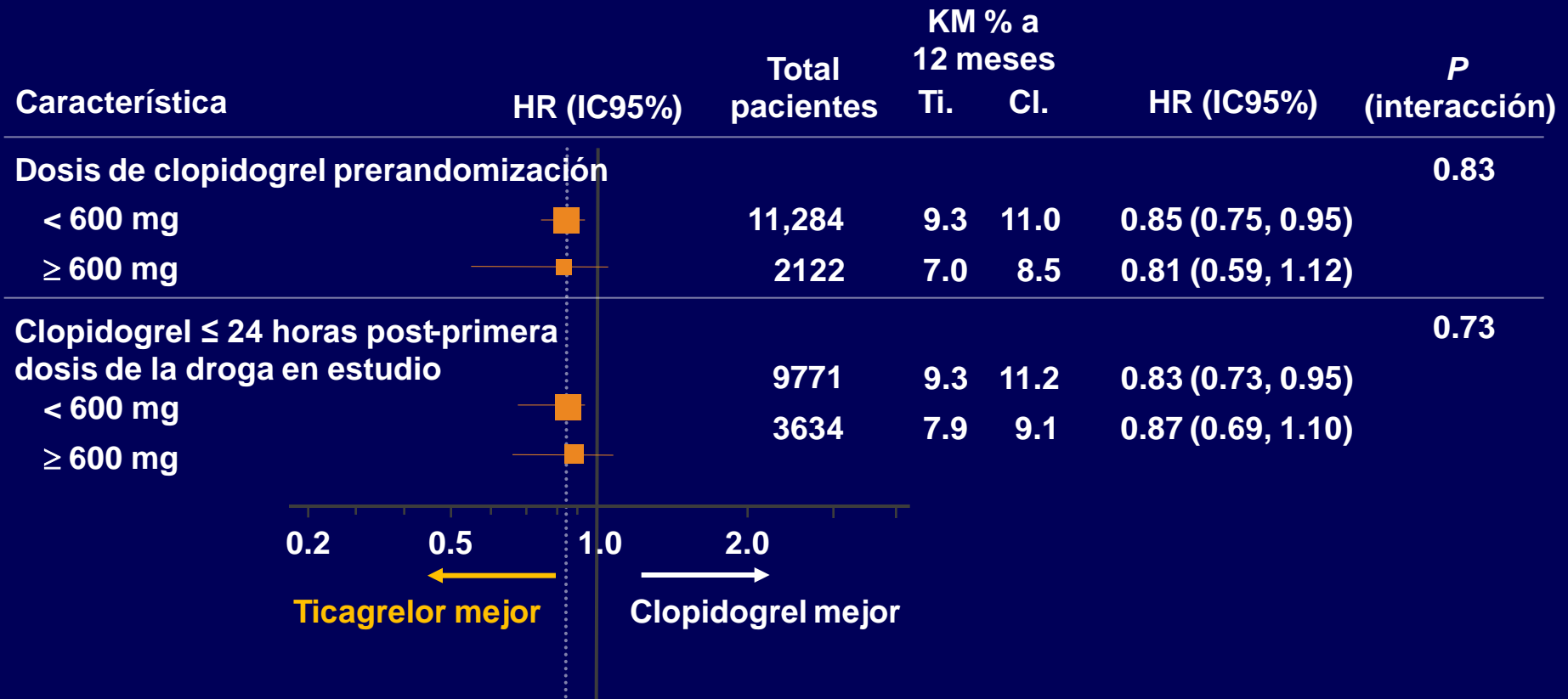
Nro. en riesgo

|                   |             |             |             |             |             |             |             |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Ticagrelor</b> | <b>6732</b> | <b>6236</b> | <b>6134</b> | <b>5972</b> | <b>4889</b> | <b>3735</b> | <b>3048</b> |
| Clopidogrel       | 6676        | 6129        | 6034        | 5881        | 4815        | 3680        | 2965        |

K-M, Kaplan-Meier

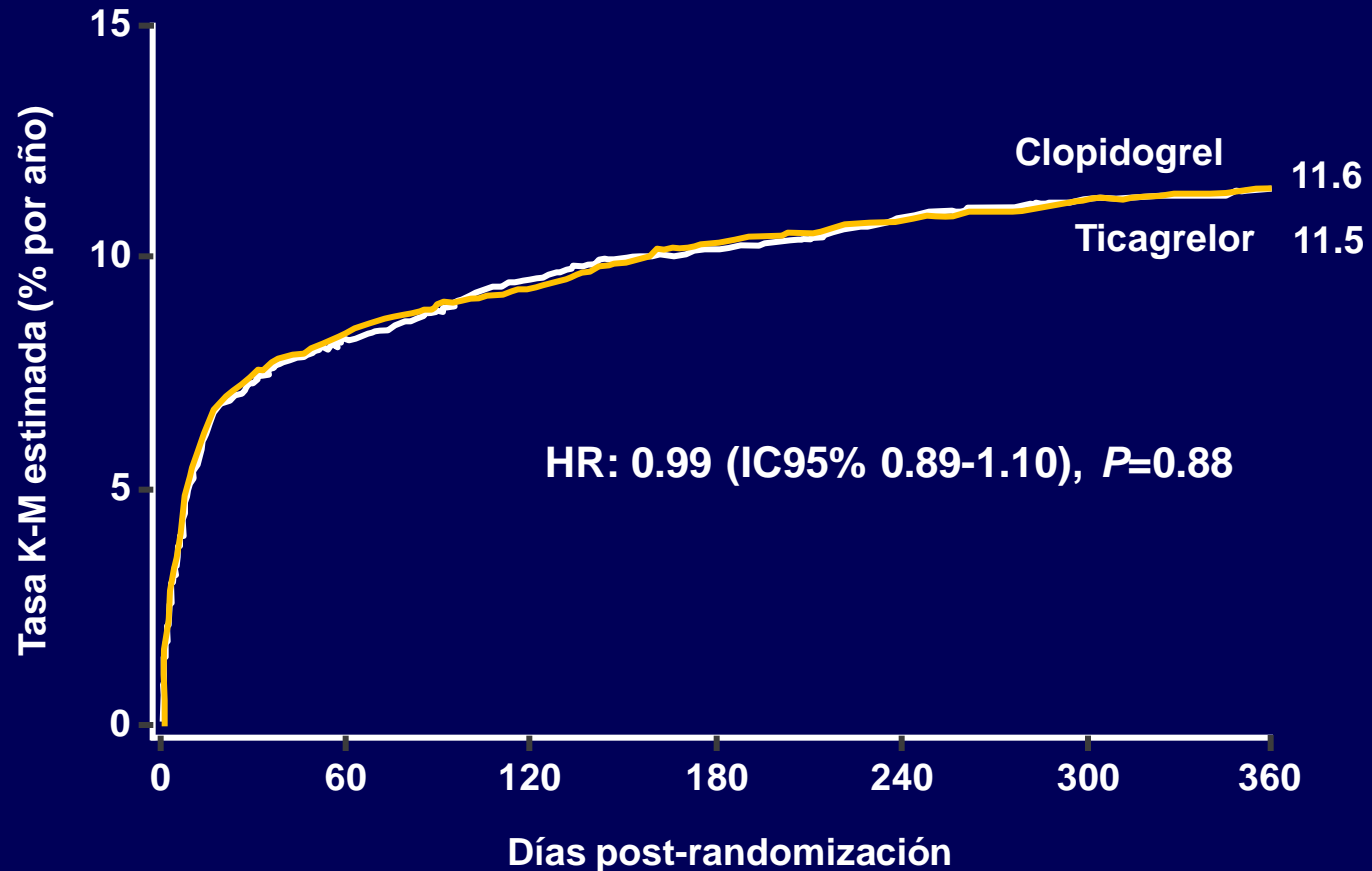
Cannon CP, et al. *Lancet*. 2010;375:283-293.

## Endpoint de eficacia primario por dosis de carga de clopidogrel



Ti, ticagrelor; Cl, clopidogrel

## Endpoint de seguridad primario: sangrado mayor\*

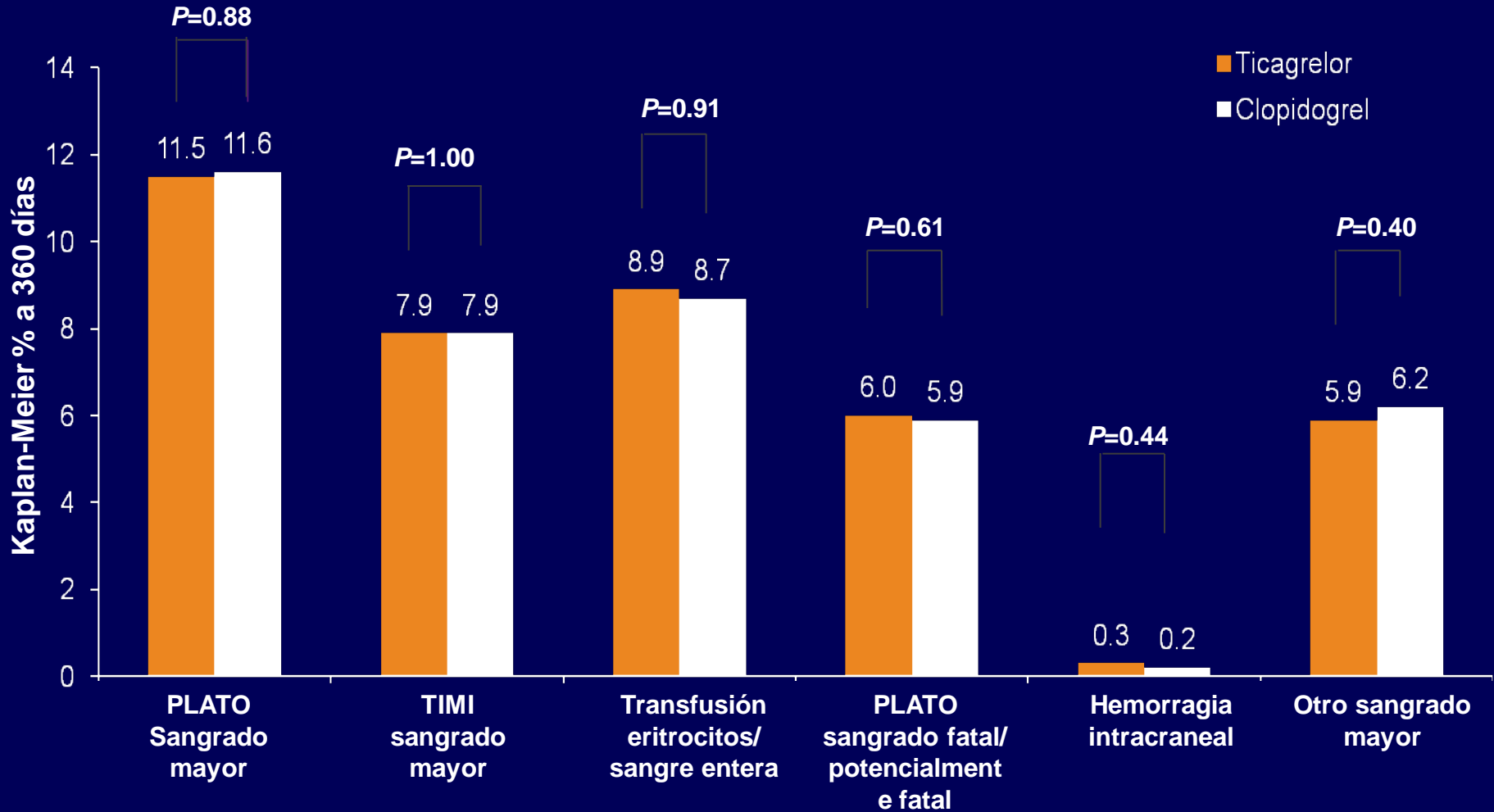


Nro. en riesgo

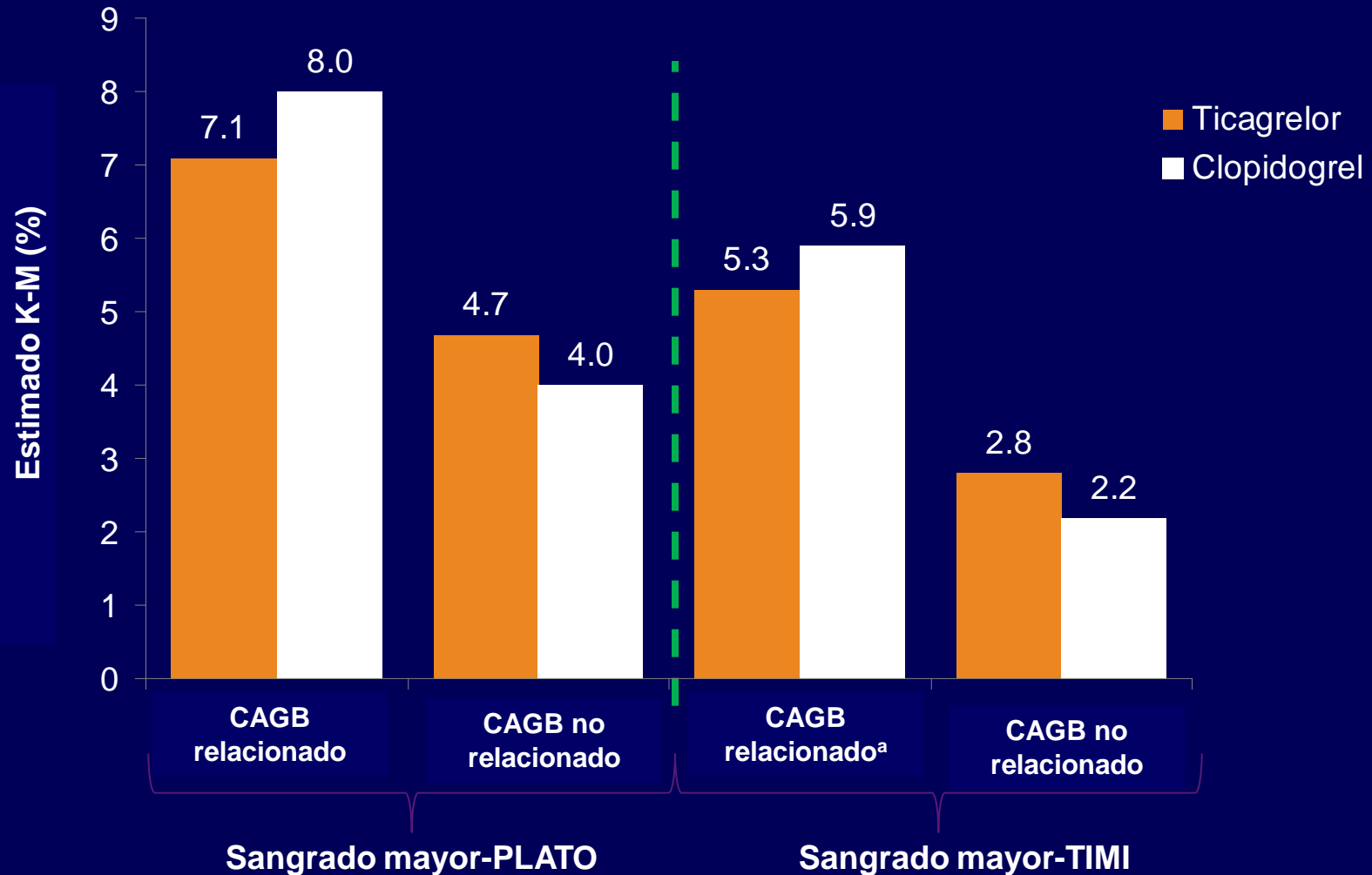
|             |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ticagrelor  | 6651 | 5235 | 4947 | 4755 | 3726 | 2741 | 2503 |
| Clopidogrel | 6585 | 5215 | 4984 | 4786 | 3753 | 2754 | 2496 |

\*Definición PLATO

## Sangrado mayor



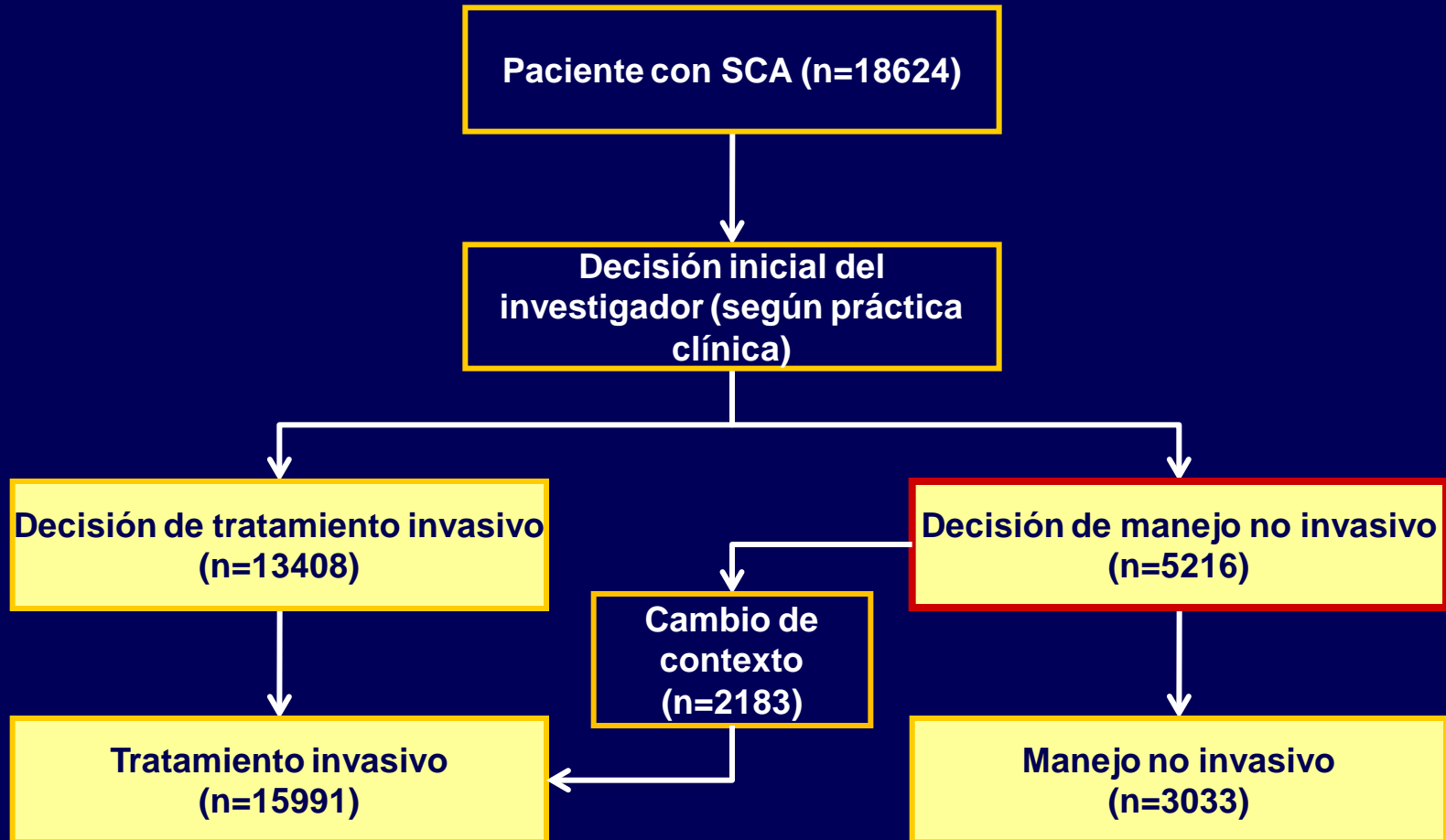
## Sangrado mayor relacionado y no relacionado a CABG



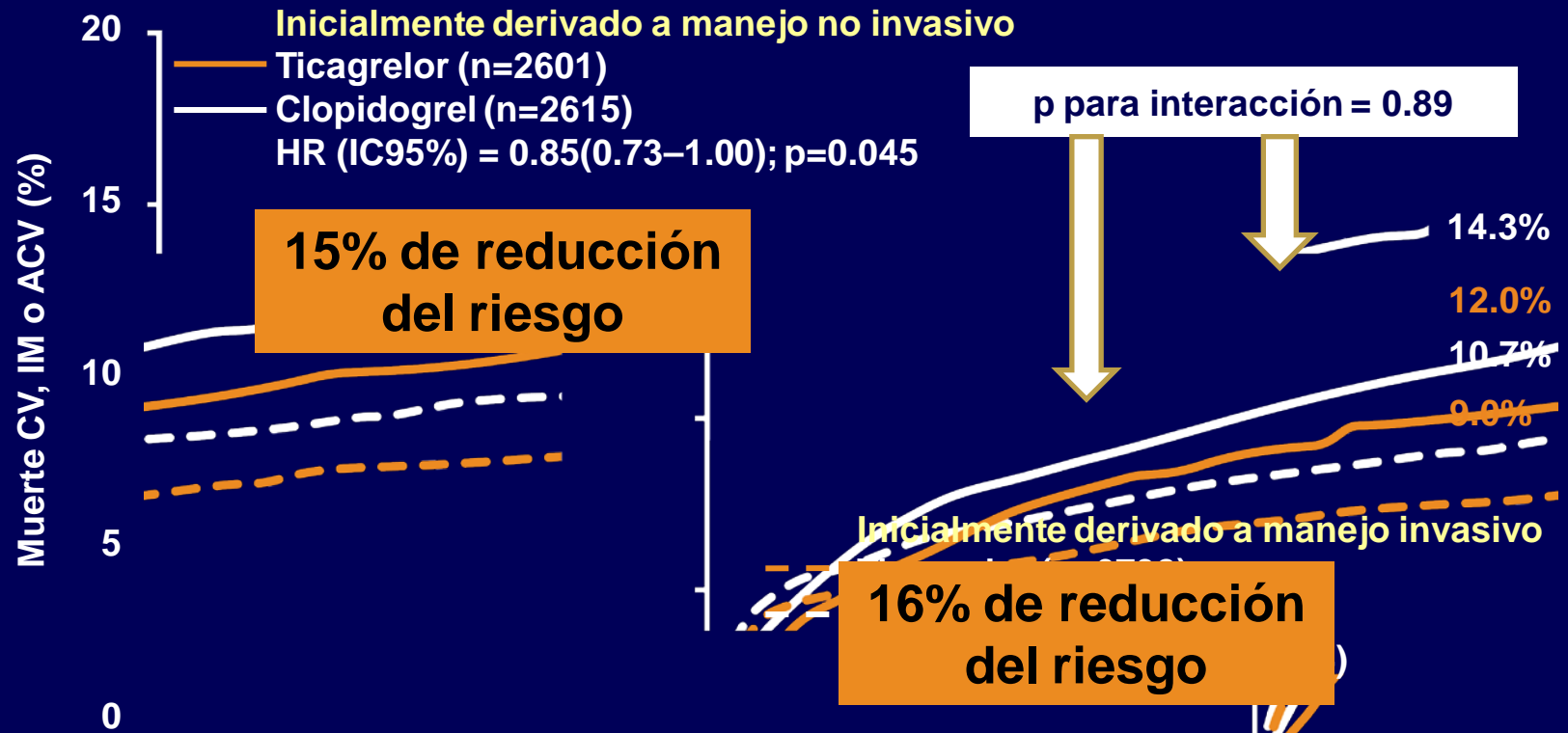
<sup>a</sup>Los porcentajes refieren a la población total de pacientes con sangrado relacionado a CABG

**PLATO: subestudio de  
intención de manejo  
no invasivo**

# PLATO: intención de manejo no invasivo: Flujo de pacientes del estudio



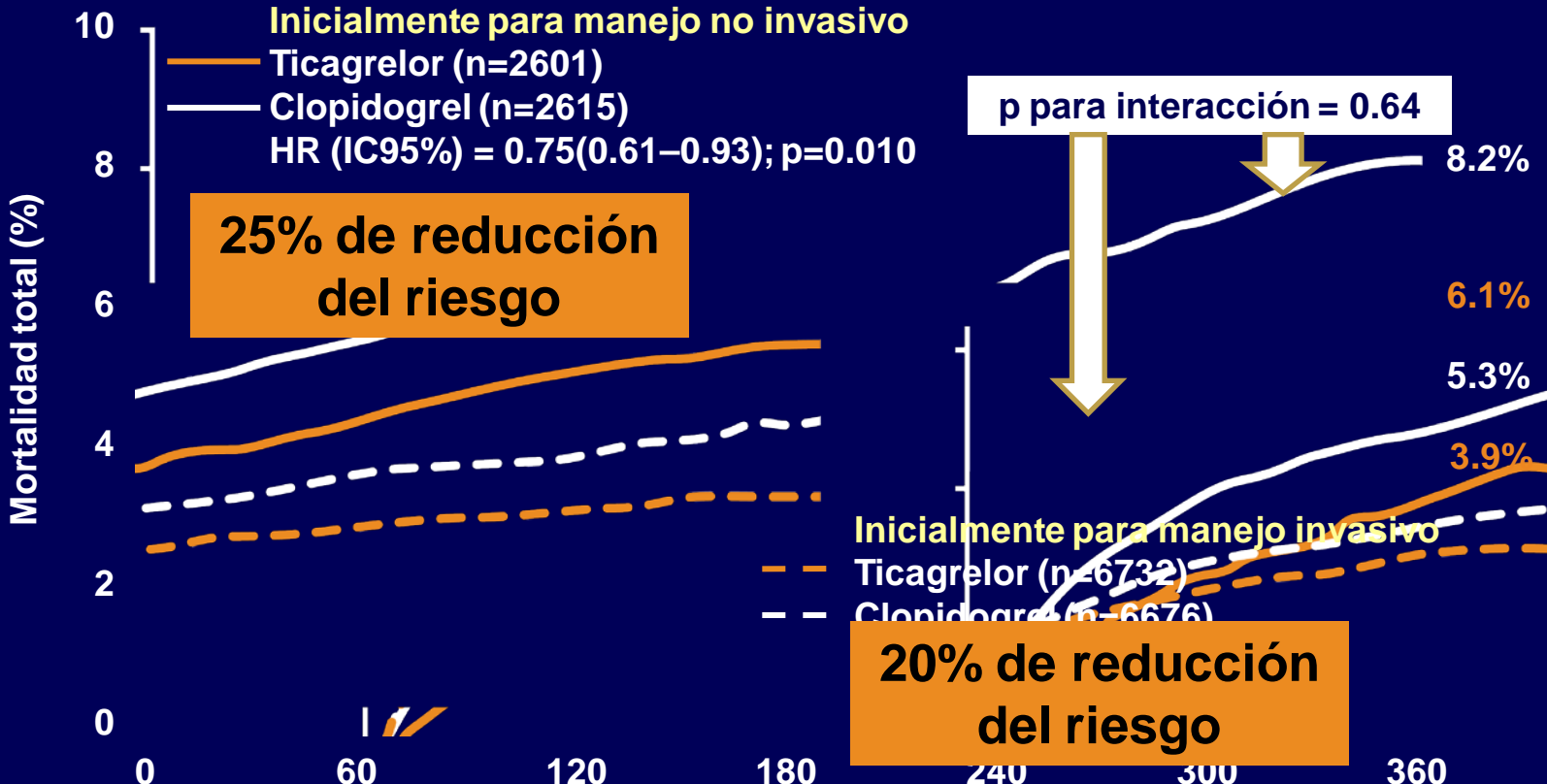
# PLATO: intención de manejo no invasivo: Endpoint compuesto primario



| Nro. en riesgo                              | 0    | 60   | 120  | 180  | 240  | 300  | 360  |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Inicialmente para manejo no invasivo</b> |      |      |      |      |      |      |      |
| Ticagrelor                                  | 2601 | 2392 | 2326 | 2247 | 1854 | 1426 | 1099 |
| Clopidogrel                                 | 2615 | 2392 | 2328 | 2243 | 1835 | 1416 | 1109 |
| <b>Inicialmente para manejo invasivo</b>    |      |      |      |      |      |      |      |
| Ticagrelor                                  | 6732 | 6236 | 6134 | 5972 | 4889 | 3735 | 3048 |
| Clopidogrel                                 | 6676 | 6129 | 6034 | 5881 | 4815 | 3680 | 2965 |



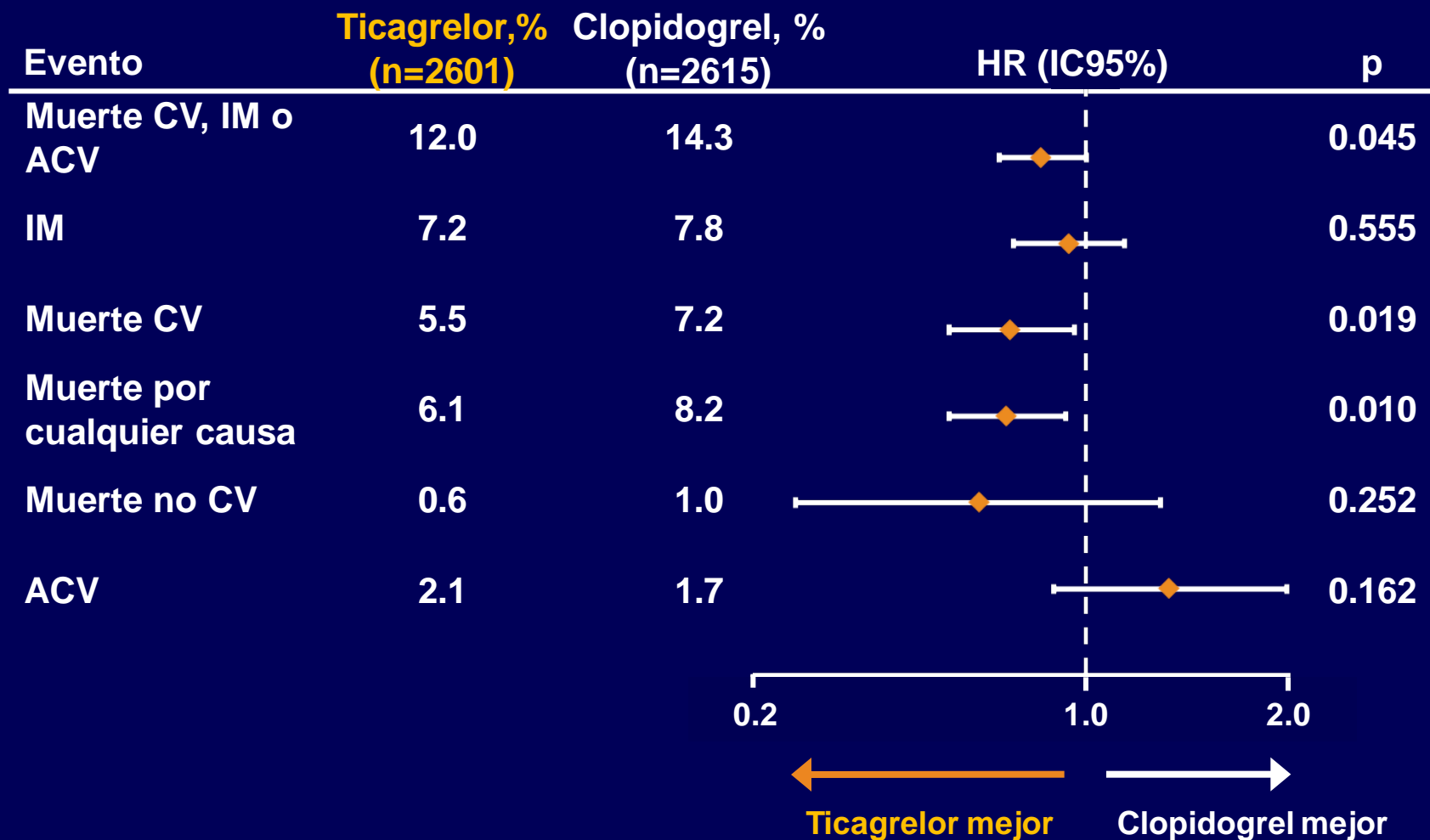
# PLATO: intención de manejo no invasivo: mortalidad por cualquier causa



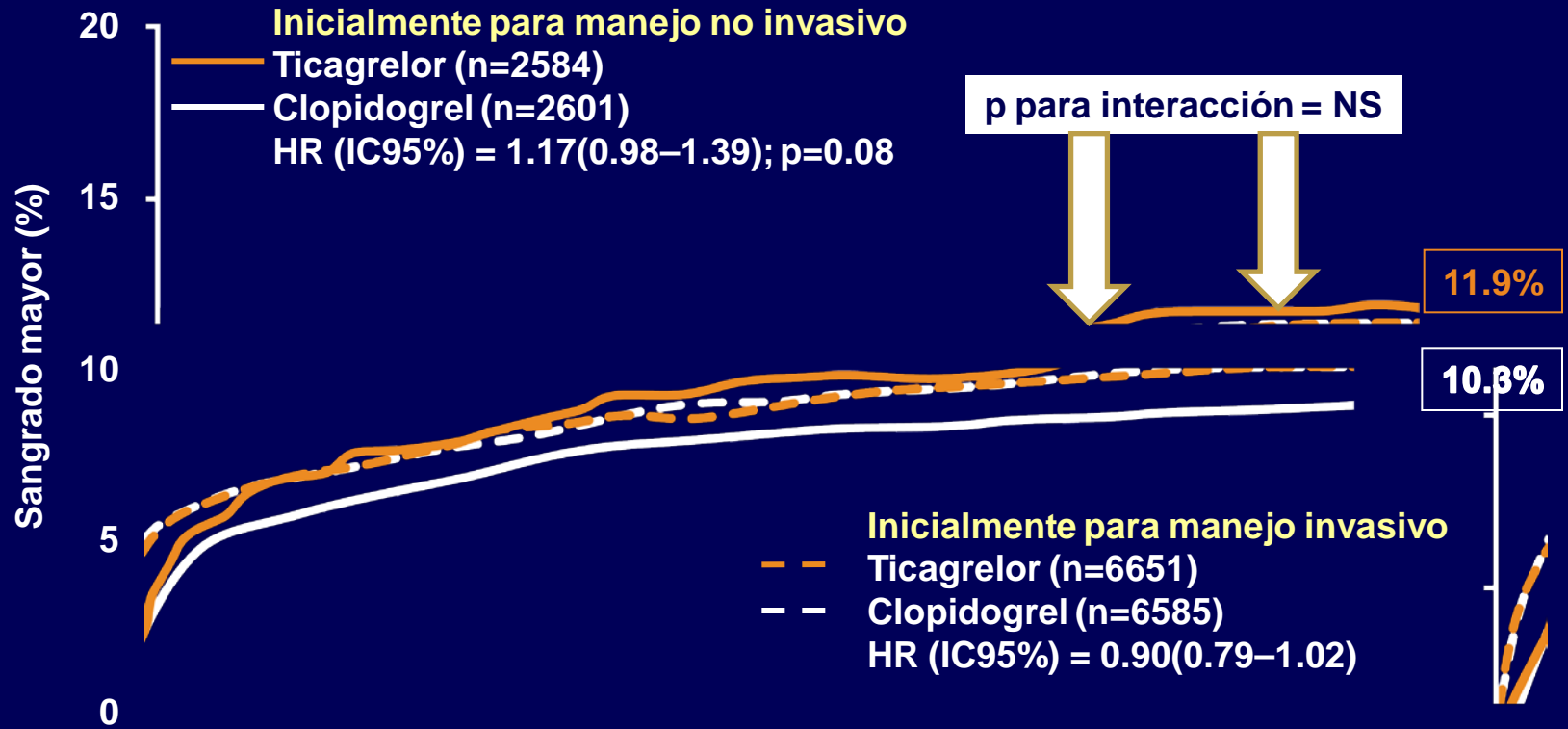
| Nro. en riesgo                              | 0    | 60   | 120  | 180  | 240  | 300  | 360  |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Inicialmente para manejo no invasivo</b> |      |      |      |      |      |      |      |
| Ticagrelor                                  | 2601 | 2485 | 2447 | 2385 | 1978 | 1531 | 1186 |
| Clopidogrel                                 | 2615 | 2488 | 2448 | 2380 | 1965 | 1524 | 1200 |
| <b>Inicialmente para manejo invasivo</b>    |      |      |      |      |      |      |      |
| Ticagrelor                                  | 6732 | 6439 | 6375 | 6241 | 5141 | 3951 | 3233 |
| Clopidogrel                                 | 6676 | 6376 | 6331 | 6209 | 5114 | 3917 | 3164 |

James S, et al. *BMJ* 2011;342:d3527.

# PLATO: intención de manejo no invasivo: outcomes de eficacia



# PLATO: intención de manejo no invasivo: sangrado mayor

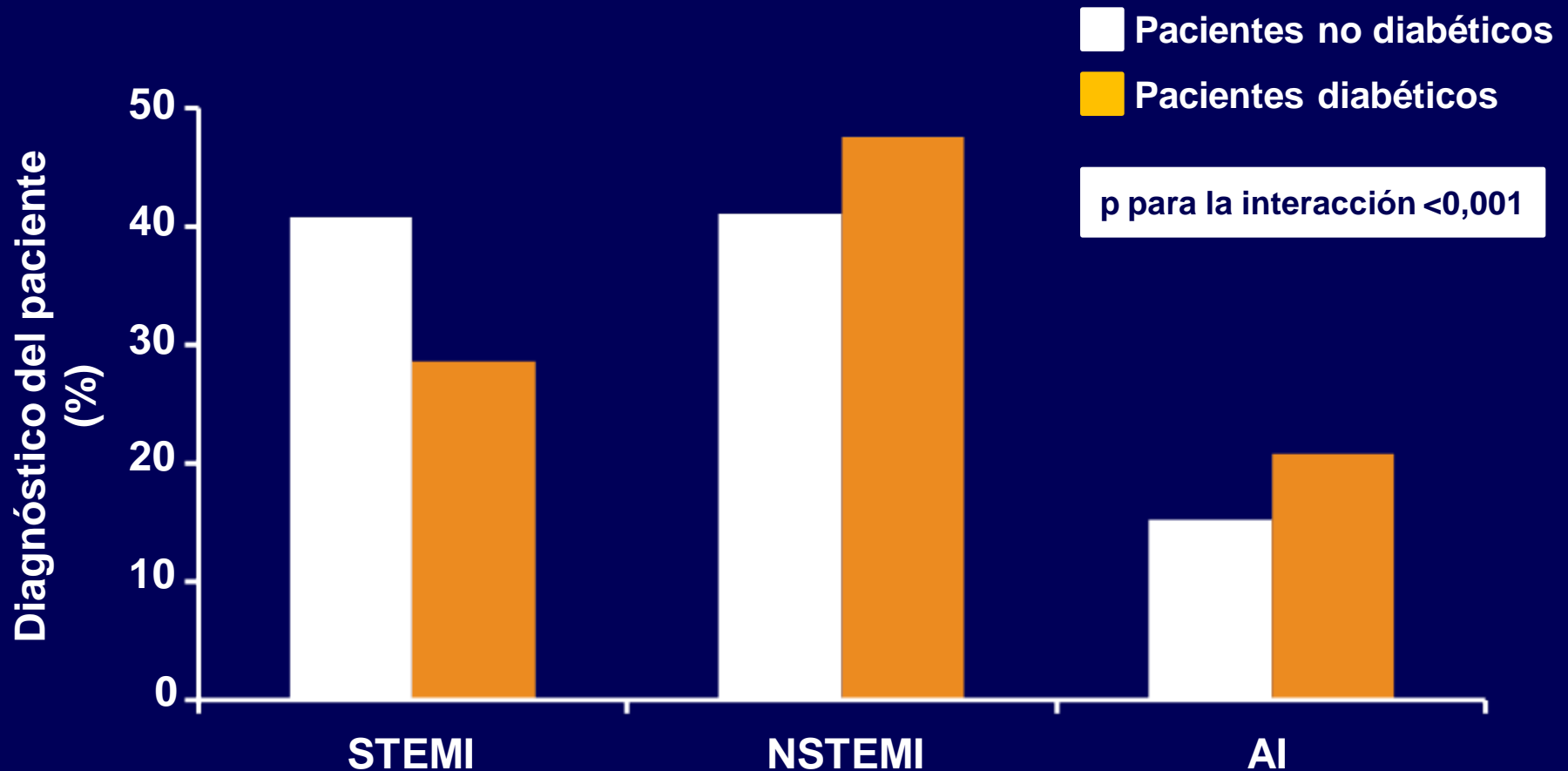


| Nro. en riesgo                              | 0    | 60   | 120  | 180  | 240  | 300  | 360  |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Días post-randomización</b>              |      |      |      |      |      |      |      |
| <b>Inicialmente para manejo no invasivo</b> |      |      |      |      |      |      |      |
| Ticagrelor                                  | 2584 | 2008 | 1878 | 1779 | 1399 | 1035 | 912  |
| Clopidogrel                                 | 2601 | 2085 | 1945 | 1872 | 1453 | 1081 | 972  |
| <b>Inicialmente para manejo invasivo</b>    |      |      |      |      |      |      |      |
| Ticagrelor                                  | 6651 | 5238 | 4948 | 4766 | 3730 | 2748 | 2521 |
| Clopidogrel                                 | 6585 | 5220 | 4985 | 4798 | 3756 | 2760 | 2507 |

**Ticagrelor vs. clopidogrel en pacientes  
con síndromes coronarios agudos y  
diabetes:**

**Un subestudio del ensayo clínico PLATO  
(*PLATelet inhibition and patient  
Outcomes*)**

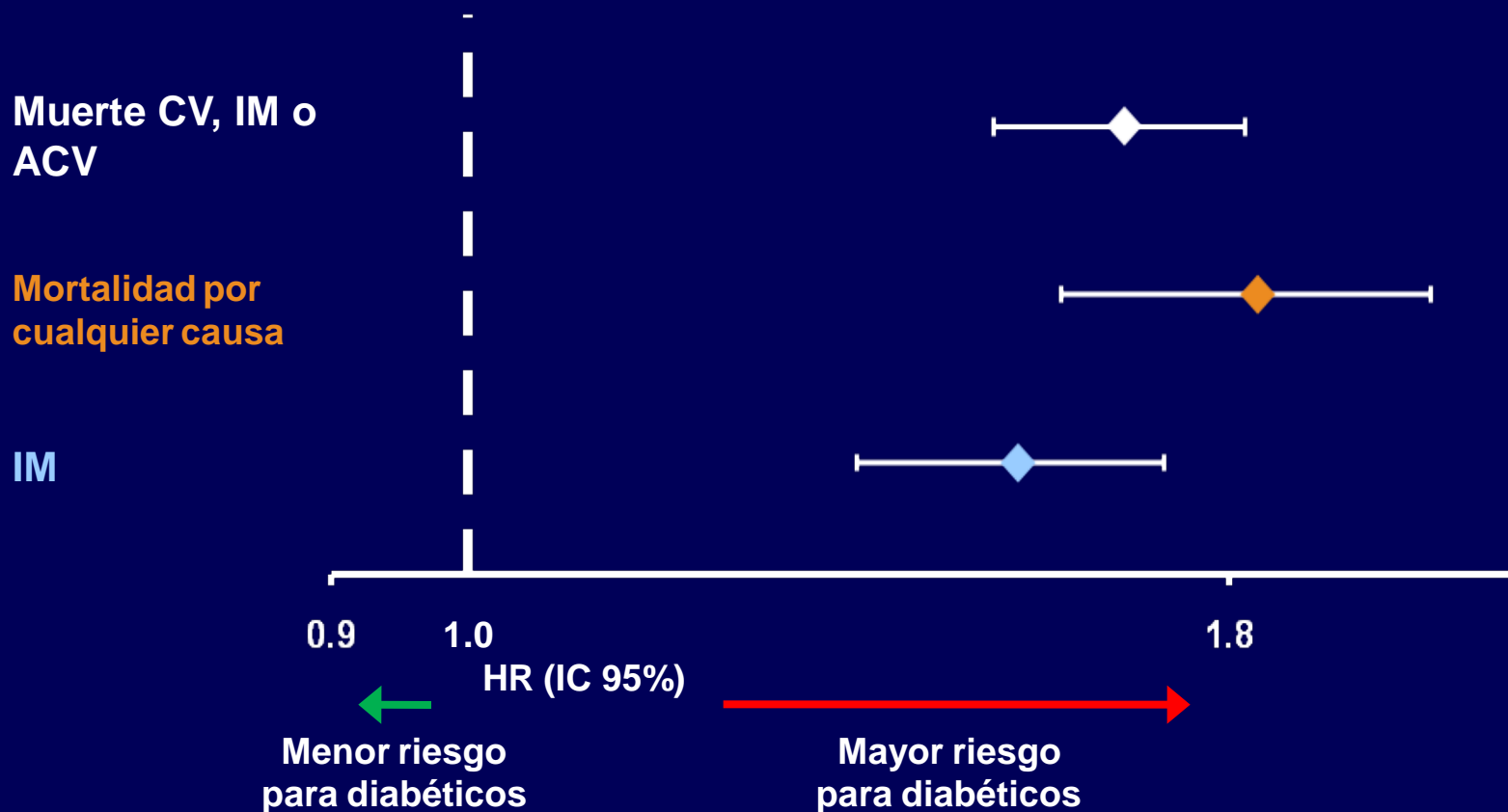
# Diferencias en los diagnósticos de SCA entre los grupos de pacientes



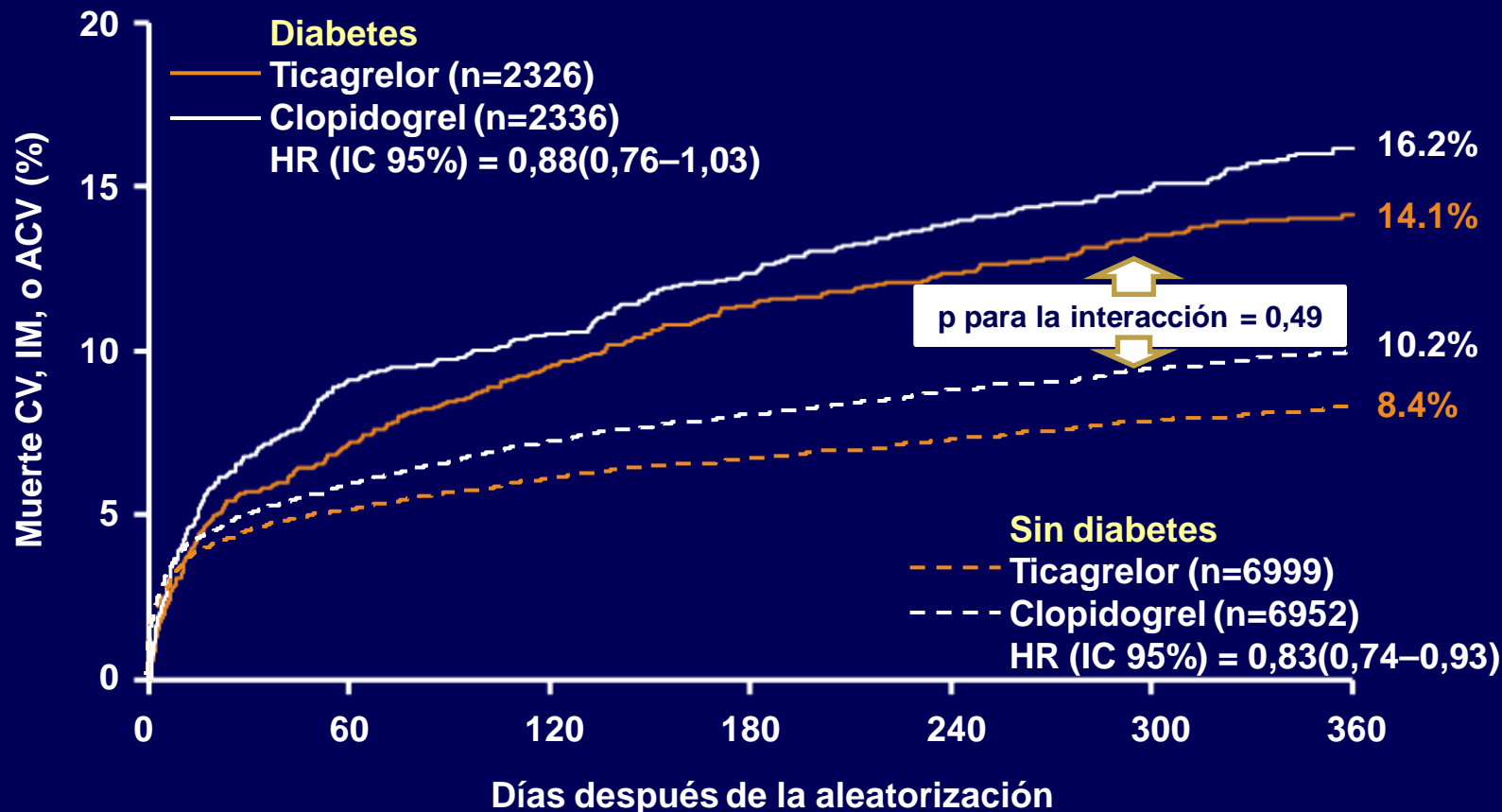
SCA, síndromes coronarios agudos; STEMI, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; NSTEMI, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IA angina inestable.

James S, et al. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016.

# Mayor riesgo de eventos isquémicos en pacientes diabéticos



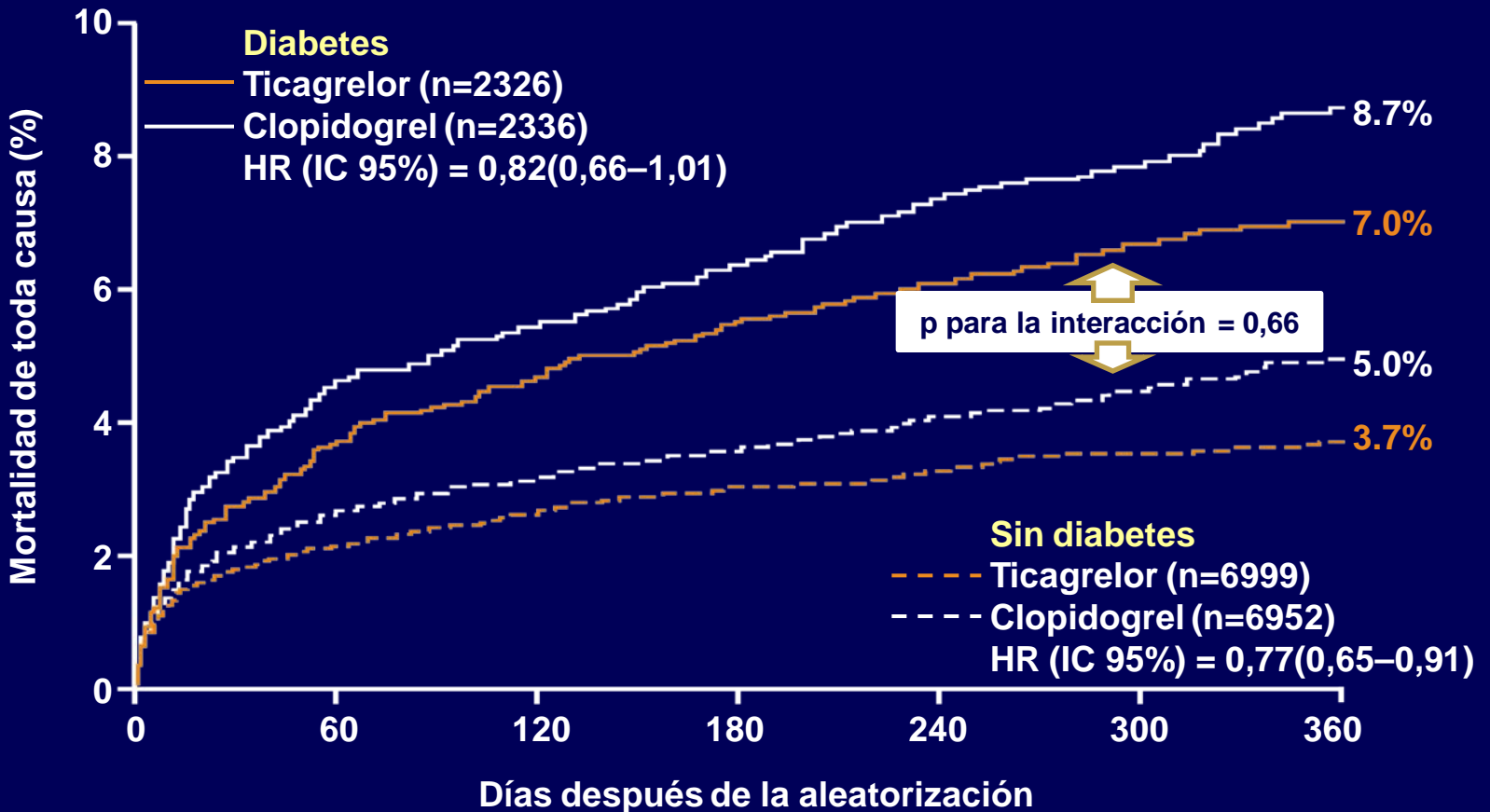
# PLATO diabetes: criterio de valoración principal combinado



**El beneficio en el criterio de valoración principal con ticagrelor fue consistente con los resultados globales del estudio PLATO**

**No se observó ninguna interacción entre el estatus de diabetes y el tratamiento (p=0,49)**

# PLATO diabetes: Mortalidad de toda causa

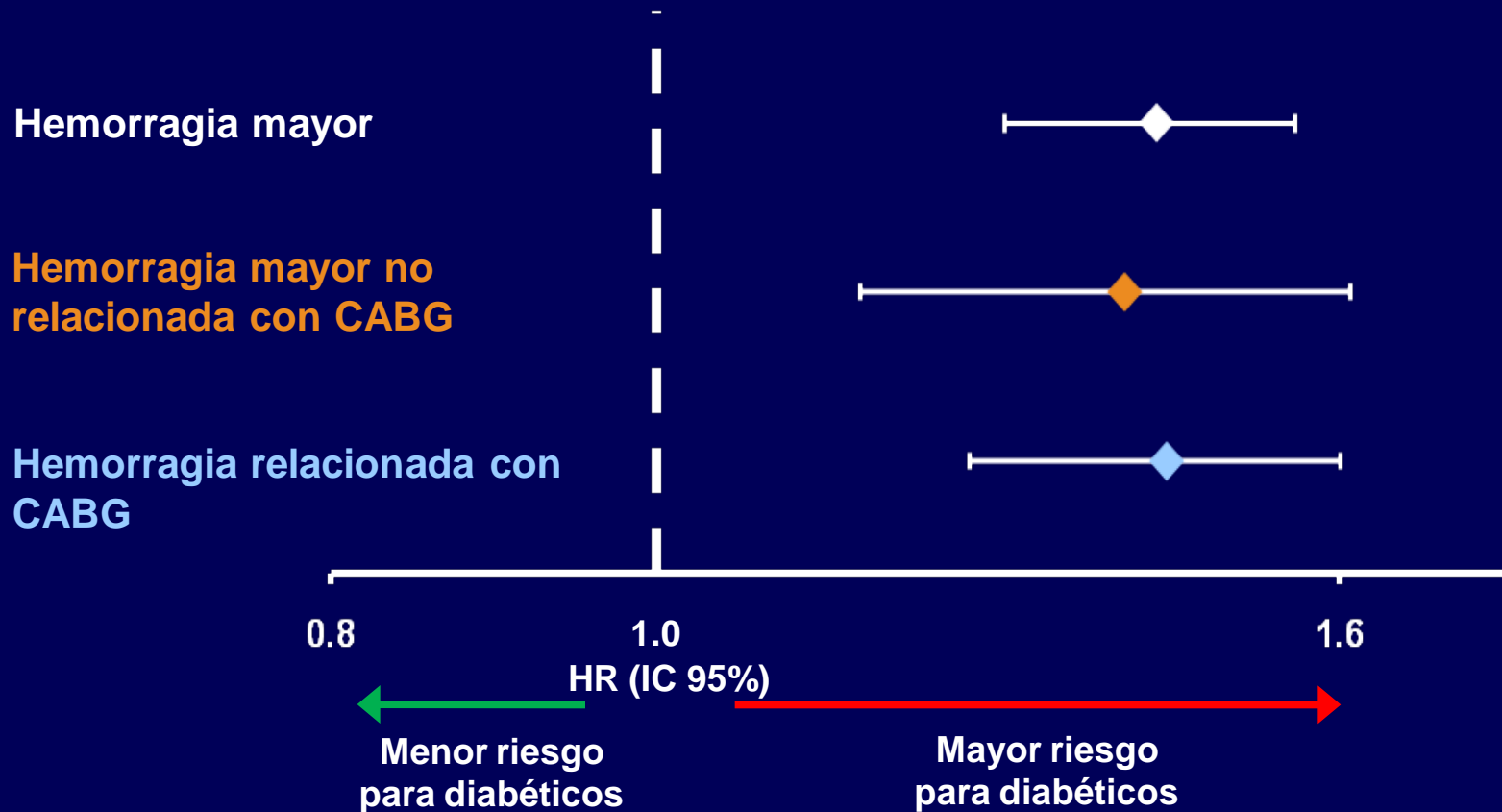


**El beneficio en la mortalidad de toda causa con ticagrelor fue consistente con los resultados globales del estudio PLATO**

**No se observó ninguna interacción entre el estatus de diabetes y el tratamiento (p=0,66)**



# Mayor riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes diabéticos



# PLATO



Ticagrelor en comparación con Clopidogrel por región geográfica en el ensayo clínico de Inhibición de plaquetas y Resultados de los pacientes (PLATO; *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*)

Kenneth W. Mahaffey, MD

Daniel M. Wojdyla, MS

Kevin Carroll, MS

Richard C. Becker, MD

Robert F. Storey, MD, DM

Dominick J. Angiolillo, MD, PhD

Claes Held, MD, PhD

Christopher P. Cannon, MD

Stefan James, MD, PhD

Karen S. Pieper, MS

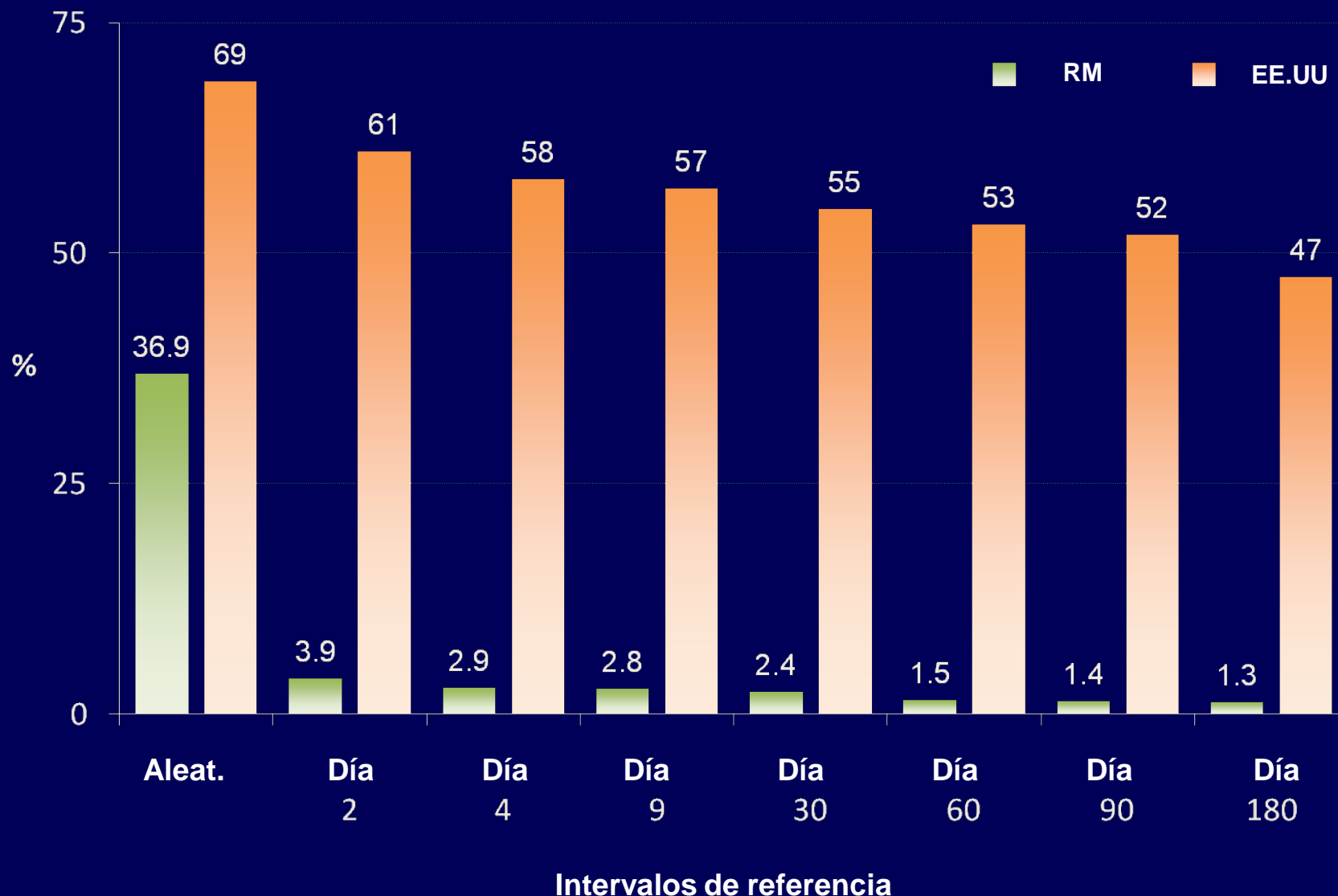
Jay Horrow, MD, MS

Robert A. Harrington, MD

Lars Wallentin, MD, PhD

*Para los investigadores del estudio  
PLATO*

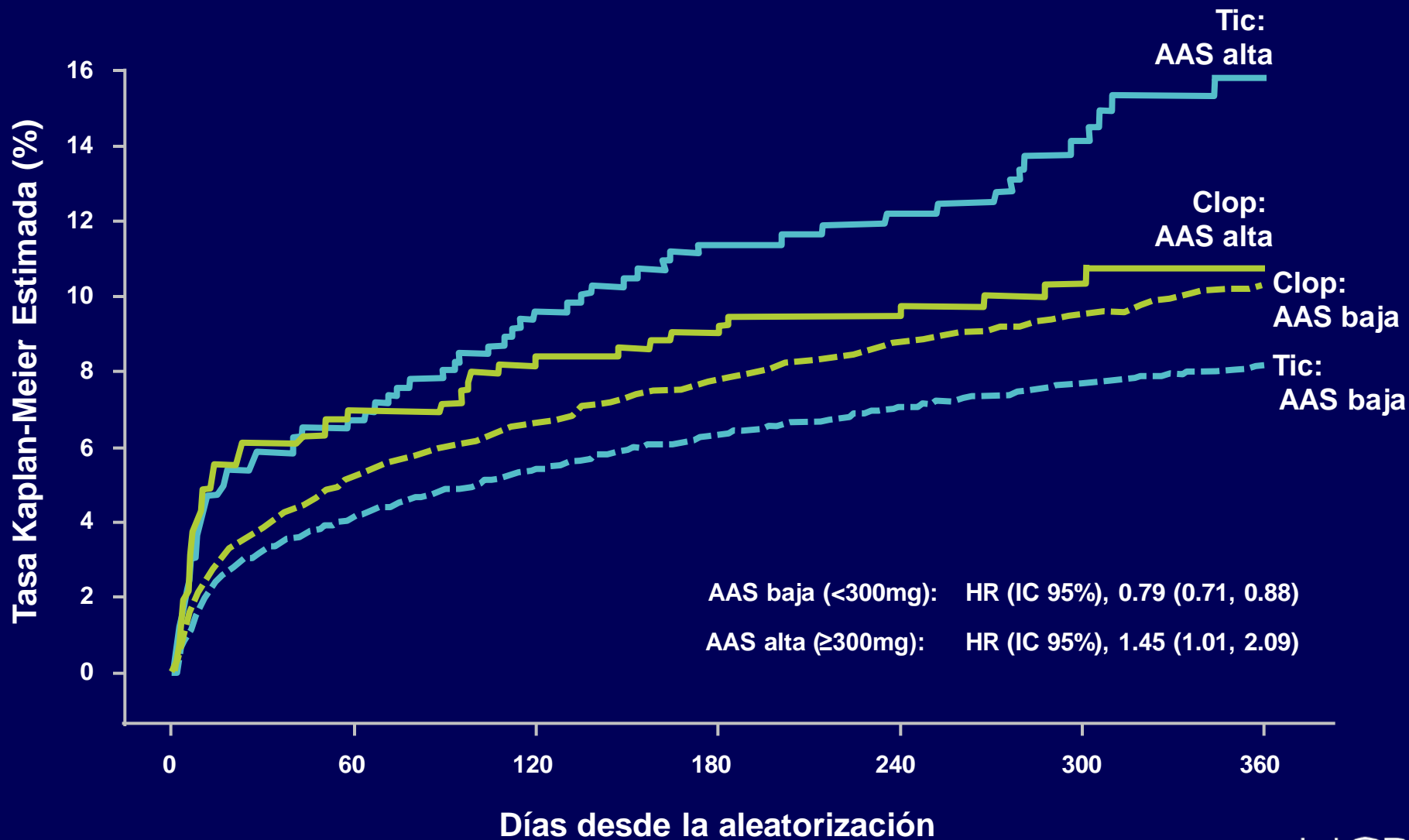
# Uso de aspirina en alta dosis: Intervalos de referencia



ASA: <300 mg es baja dosis; ≥300 mg es alta dosis.

# Resultado principal de eficacia

## Dosis de mantenimiento de ASA



# ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

**The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Authors/Task Force Members: Christian W. Hamm (Chairperson) (Germany)\*, Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson)\*, (France), Stefan Agewall (Norway), Jeroen Bax (The Netherlands), Eric Boersma (The Netherlands), Hector Bueno (Spain), Pio Caso (Italy), Dariusz Dudek (Poland), Stephan Gielen (Germany), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germany), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgium), Doron Zahger (Israel).**

| Recomendaciones   | Clase | Nivel |
|---|-------|-------|
| <p>Debiera administrarse <b>aspirina</b> a todos los pacientes sin contraindicaciones, a una dosis de carga inicial de 150–300 mg, y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75–100 mg por día, independientemente de la estrategia de tratamiento.</p>   | I     | A     |
| <p>Debiera agregarse a la aspirina <b>un inhibidor P2Y<sub>12</sub></b> tan pronto como sea posible y mantenerse durante 12 meses, excepto que existan contraindicaciones tales como riesgo de sangrado.</p>  | I     | A     |
| <p>Es recomendable administrar un inhibidor de la bomba de protones (preferentemente no omeprazol) en combinación con la doble antiagregación plaquetaria, en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, y es apropiado para pacientes con otros múltiples factores de riesgo (infección por <i>H. elicobacter pylori</i>, edad ≥65 años, uso concomitante de anticoagulantes o esteroides).</p> | I     | A     |
| <p>Se <b>desalienta la discontinuación</b> permanente o prolongada de los inhibidores P2Y<sub>12</sub> dentro de los 12 meses del evento índice, excepto que esté clínicamente indicada.</p>  | I     | C     |
| <p>Se recomienda <b>ticagrelor</b> (dosis de carga de 180-mg, mantenimiento 90 mg dos veces/día) para todos los pacientes de moderado a alto riesgo de eventos isquémicos (ej. troponinas elevadas), independientemente de la estrategia de tratamiento inicial e incluyendo aquellos pretratados con clopidogrel (el cual debe ser discontinuado cuando se inicie ticagrelor).</p>   | I     | B     |
| <p>Se recomienda <b>prasugrel</b> (dosis de carga de 60-mg, mantenimiento 10 mg/día) para los pacientes vírgenes de inhibidores P2Y<sub>12</sub> (especialmente diabéticos) en los que su anatomía coronaria sea conocida y que esten procediendo a una angioplastia, excepto que exista un alto riesgo de sangrado amenazante para la vida u otra contraindicación.</p>  | I     | B     |

| Recomendaciones   | Clase | Nivel |
|---|-------|-------|
| Se recomienda <b>clopidogrel</b> (dosis de carga de 300 mg, mantenimiento 75 mg/día) para pacientes que no puedan recibir ticagrelor o prasugrel.   | I     | A     |
| Se recomienda una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel (o una dosis suplementaria de 300 mg en la angioplastia, luego de una dosis de carga inicial de 300 mg) para pacientes en plan de estrategia invasiva, cuando ticagrelor o prasugrel no sean una opción.  | I     | B     |
| Debe ser considerada una dosis de mantenimiento mayor de clopidogrel 150 mg por los primeros 7 días en pacientes manejados con angioplastia y sin riesgo incrementado de sangrado.  | IIa   | B     |
| No se recomienda como rutina incrementar la dosis de mantenimiento de clopidogrel basado en pruebas de función plaquetaria, pero puede ser considerado en casos seleccionados.  | IIb   | B     |
| Pueden ser consideradas la <b>genotipificación</b> y/o las pruebas de <b>función plaquetaria</b> en casos seleccionados, cuando se utilice clopidogrel.   | IIb   | B     |
| Se debe considerar, en pacientes pretratados con inhibidores P2Y <sub>12</sub> que necesiten someterse a una cirugía mayor no urgente (incluyendo CABG), posponer la cirugía al menos 5 días luego de suspender ticagrelor o clopidogrel, y 7 días prasugrel, si es clinicamente posible y excepto que el paciente esté en alto riesgo de eventos isquémicos. | IIa   | C     |
| Se debe considerar (re) iniciar ticagrelor o clopidogrel luego de la cirugía CABG tan pronto como se considere seguro.  | IIa   | B     |
| No se recomienda la combinación de aspirina con un AINE (inhibidores selectivos COX-2 y AINEs no selectivos).   | III   | C     |



## Executive Summary

### Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

*Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Elie A. Akl, MD, PhD, MPH; Mark Crowther, MD;  
David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American  
College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel\**

***CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S***

evidence, and some articles with quite extensive summary tables of primary studies. In total, this



## 3.2 Choice of Antithrombotic Therapy Following ACS

- For patients in the first year after an ACS who have not undergone PCI:

- We recommend **dual antiplatelet therapy** (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily) **over single** antiplatelet therapy (Grade 1B) .
- We suggest **ticagrelor** 90 mg twice daily plus low dose aspirin **over clopidogrel** 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B) .

- For patients in the first year after an ACS who have undergone PCI with stent placement:

- We recommend **dual antiplatelet therapy** (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily, **clopidogrel** 75 mg daily plus low-dose aspirin, **or prasugrel** 10 mg daily plus low-dose aspirin over single antiplatelet therapy) (Grade 1B).

*Remarks:* Evidence suggests that prasugrel results in no benefit net / harm in patients with a body weight of < 60 kg, age > 75 years, or with a previous stroke/transient ischemic attack.

- We suggest **ticagrelor** 90 mg twice daily plus low-dose aspirin **over clopidogrel** 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B) .

CHEST 2012; 141(2) (Suppl):7S–47S (febrero 2012)



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

### Executive Summary

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,  
9th ed: American College of Chest Physicians  
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Elie A. Akl, MD, PhD, MPH; Mark Crowther, MD;  
David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American  
College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel\*

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S

evidence, and some articles with quite extensive summary tables of primary studies. In total, this



## European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

**The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)**

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)<sup>†</sup>

**Authors/Task Force Members:** Joep Perk (Chairperson) (Sweden)\*, Guy De Backer<sup>1</sup> (Belgium), Helmut Gohlke<sup>1</sup> (Germany), Ian Graham<sup>1</sup> (Ireland), Željko Reiner<sup>2</sup> (Croatia), Monique Verschuren<sup>1</sup> (The Netherlands), Christian Albus<sup>3</sup> (Germany), Pascale Benlian<sup>1</sup> (France), Gudrun Boysen<sup>4</sup> (Denmark), Renata Cifkova<sup>5</sup> (Czech Republic), Christi Deaton<sup>1</sup> (UK), Shah Ebrahim<sup>1</sup> (UK), Miles Fisher<sup>6</sup> (UK), Giuseppe Germano<sup>1</sup> (Italy), Richard Hobbs<sup>17</sup> (UK), Arno Hoes<sup>7</sup> (The Netherlands), Sehnaz Karadeniz<sup>8</sup> (Turkey), Alessandro Mezzani<sup>1</sup> (Italy), Eva Prescott<sup>1</sup> (Denmark), Lars Ryden<sup>1</sup> (Sweden), Martin Scherer<sup>7</sup> (Germany), Mikko Syväne<sup>9</sup> (Finland), Wilma J.M. Scholte Op Reimer<sup>1</sup> (The Netherlands), Christiaan Vrints<sup>1</sup> (Belgium), David Wood<sup>1</sup> (UK), Jose Luis Zamorano<sup>1</sup> (Spain), Faiez Zannad<sup>1</sup> (France).

## European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

### Recommendations on antithrombotic therapy

| Recommendations   | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> | GRADE  | Ref <sup>c</sup> |
|---|--------------------|--------------------|--------|------------------|
| In the acute phase of coronary artery syndromes and for the following 12 months, dual antiplatelet therapy with a P2Y12 inhibitor (ticagrelor or prasugrel) added to aspirin is recommended unless contraindicated due to such as excessive risk of bleeding. | I                  | B                  | Strong | 501–503          |
| Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.   | I                  | A                  | Strong | 504, 505         |
| In the chronic phase (>12 months) after myocardial infarction, aspirin is recommended for secondary prevention.   | I                  | A                  | Strong | 506, 507         |
| In patients with non-cardioembolic transient ischaemic attack or ischaemic stroke, secondary prevention with either dipyridamole plus aspirin or clopidogrel alone is recommended.  | I                  | A                  | Strong | 508–511          |
| In the case of intolerance to dipyridamole (headache) or clopidogrel, aspirin alone is recommended.   | I                  | A                  | Strong | 506, 507         |
| In patients with non-cardioembolic cerebral ischaemic events, anticoagulation is not superior to aspirin and is not recommended.  | III                | B                  | Weak   | 512, 513         |
| Aspirin or clopidogrel cannot be recommended in individuals without cardiovascular or cerebrovascular disease due to the increased risk of major bleeding.  | III                | B                  | Weak   | 507              |

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References.

# CONCLUSIONES

## Basadas en el estudio PLATO:

- Ticagrelor redujo significativamente el riesgo combinado de muerte CV, IAM, o AVC vs clopidogrel en pacientes con SCA.
- Ticagrelor redujo significativamente la mortalidad CV vs clopidogrel.
- La reducción de riesgo absoluto con ticagrelor vs clopidogrel se inicia precozmente, y continúa aumentando hasta el año tratamiento.
- Ticagrelor es efectivo en un amplio espectro de pacientes con SCA.
- No hay aumento del Sangrado Mayor Total con ticagrelor vs clopidogrel.
  - No hay aumento de sangrado fatal o con amenaza de vida con ticagrelor vs clopidogrel.
  - El sangrado mayor no relacionado a CABG fue más frecuente con ticagrelor vs clopidogrel.
- Hay más disnea relacionada a ticagrelor vs clopidogrel, pero la mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y frecuentemente de resolución espontánea sin necesidad de tratamiento.

**MUCHAS GRACIAS !!!!!**