Síndromes coronarios agudos con elevación ST
Doble antiagregación plaquetaria post angioplastia primaria

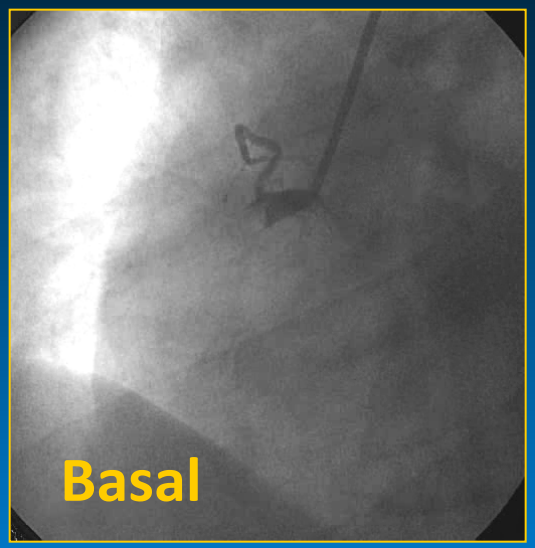
Dra. Florencia Rolandi
XVII Jornadas SOLACI 2012, 6a Región Cono Sur
Montevideo.
Florencia.rolandi@gmail.com

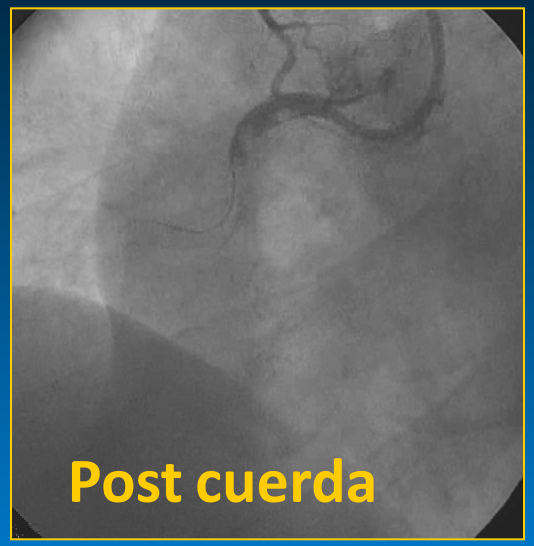
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Epidemiología USA

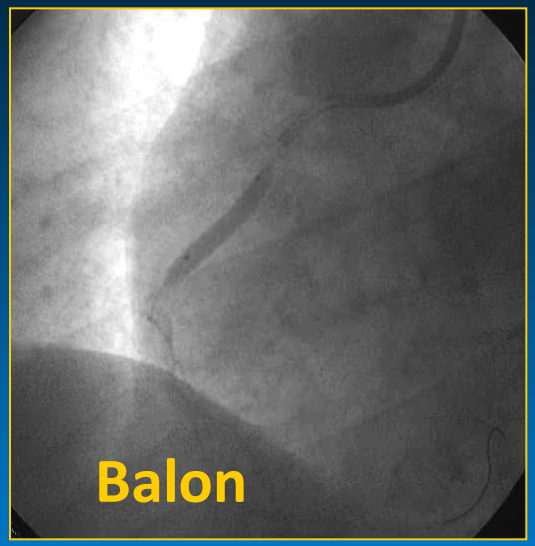
- 16.3 millones de hombres y mujeres americanos tienen enfermedad coronaria.
- En 2030 se estima que el 40.5% de la población de USA tendrá algun tipo de enfermedad cardiovascular.
- Se estima que anualmente se producen 610.000 nuevos infartos y 325.000 infartos recurrentes.
- Cada 25 segundos un americano sufre un evento coronario y cada minuto uno muere a causa de un evento coronario.
- Los costos directos e indirectos asociados a la enfermedad coronaria en 2008 fueron de 190.3 billones de U$D.
- Luego de un evento coronario la posibilidad de presentar un nuevo evento o de morir por causa cardiovascular (segun la evolución, la edad y el género), oscila entre 1.5 y 15 veces más que la población general

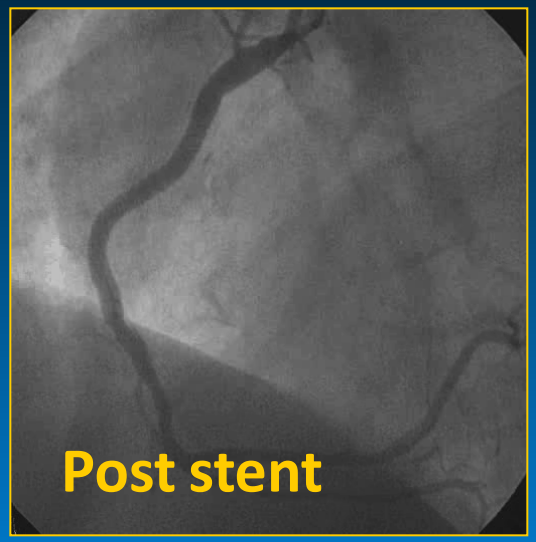
Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update. *Circulation 2012;125:e2-e220.*

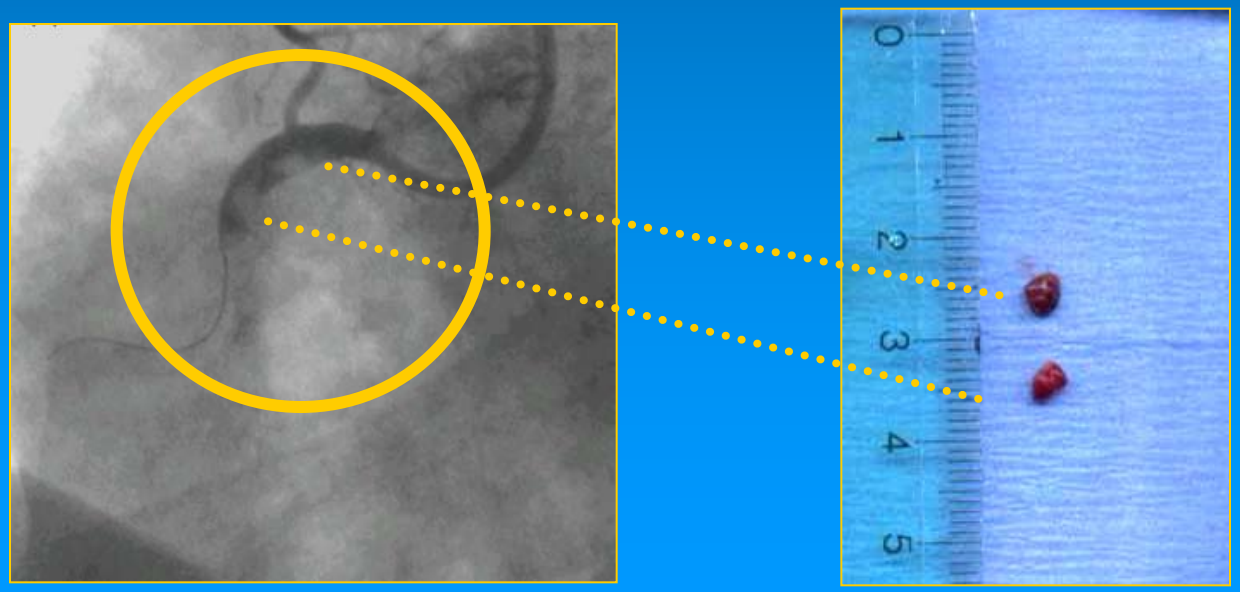
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Fisiopatología





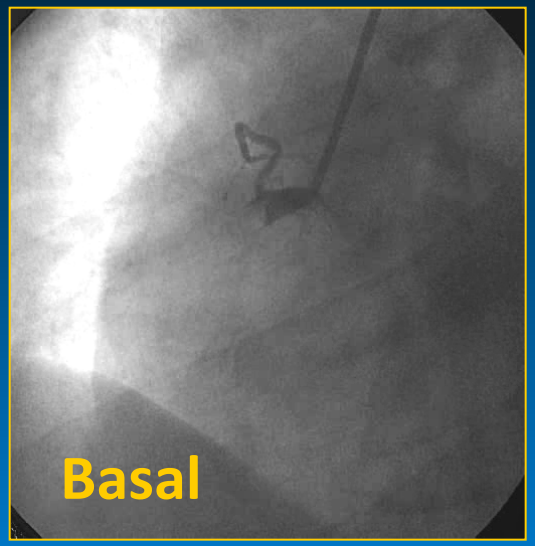


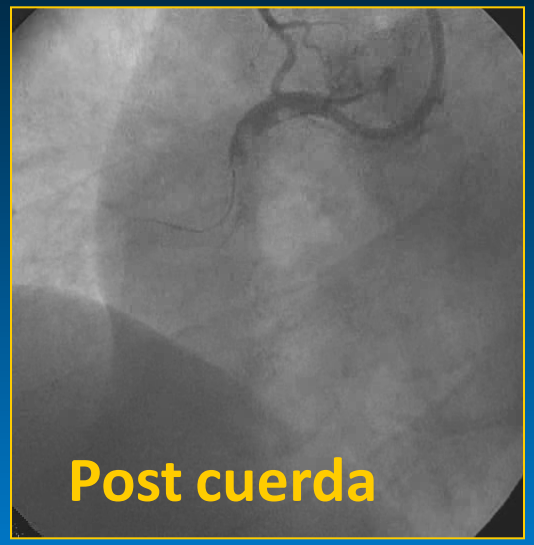


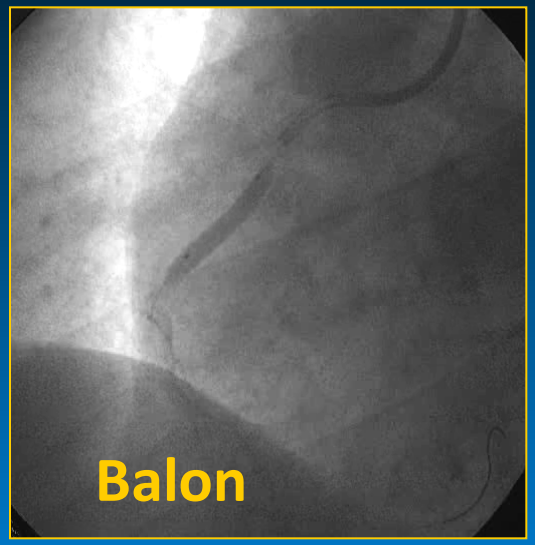


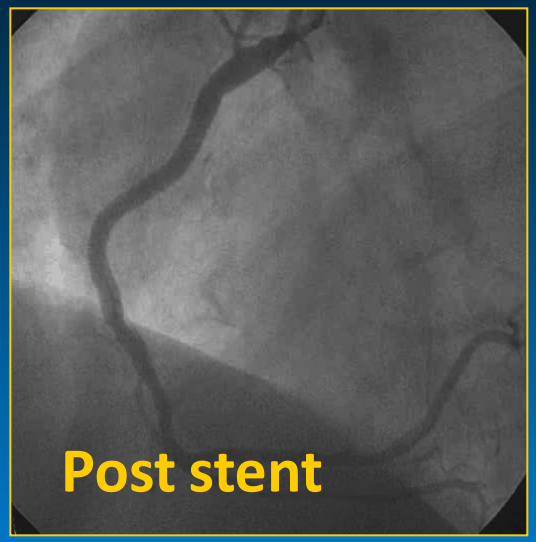
FR D#3 - 2012

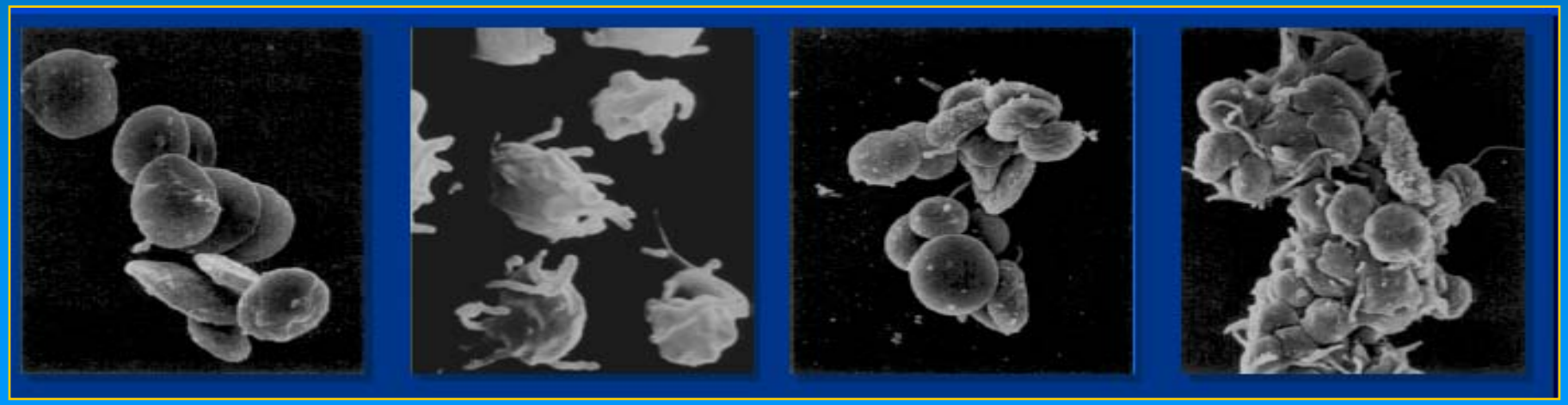
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Fisiopatología



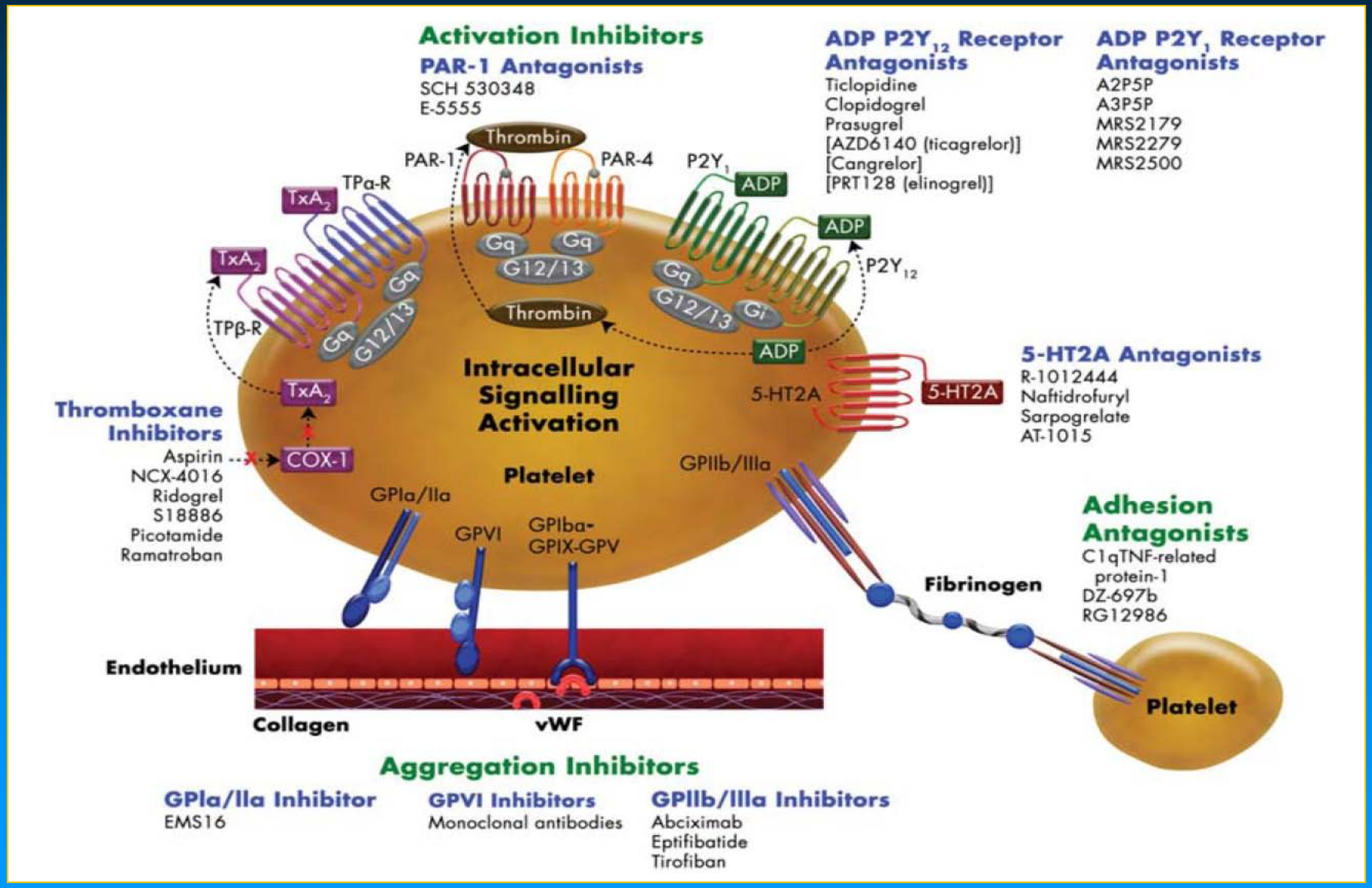








Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Fisiopatología



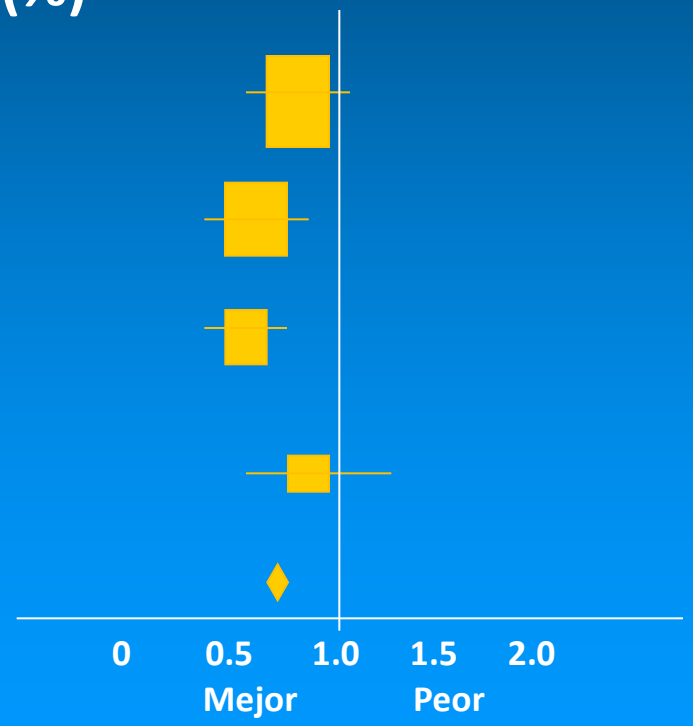
Angiolillo. *Eur Heart J 2010; 31:17-28*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Aspirina

Metaanálisis de ECA con terapia antiagregante en la prevención de muerte, infarto, ACV en pacientes de alto riesgo. 195 trials con> 143,000 pts

22% ↓ en odds de muerte vascular, infarto, ACV.

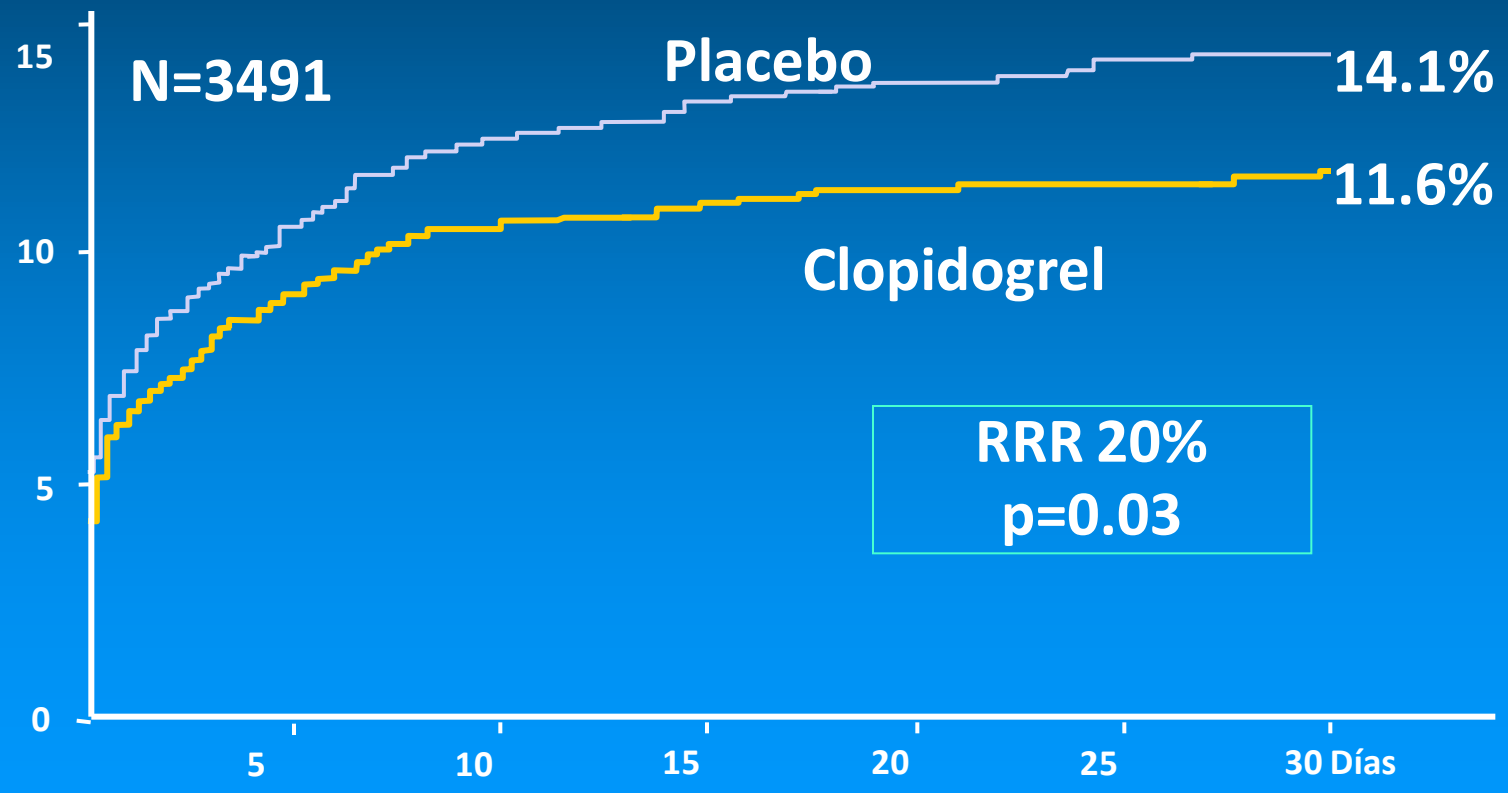
Dosis Aspirina	N° estudios	OR (%)
500 – 1500 mg	34	19
160 – 325 mg	19	26
75 – 150 mg	12	32
< 75 mg	3	13
Cualquier AAS	65	23



Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ 2002;423:71-86*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Clopidogrel en IAM CEST

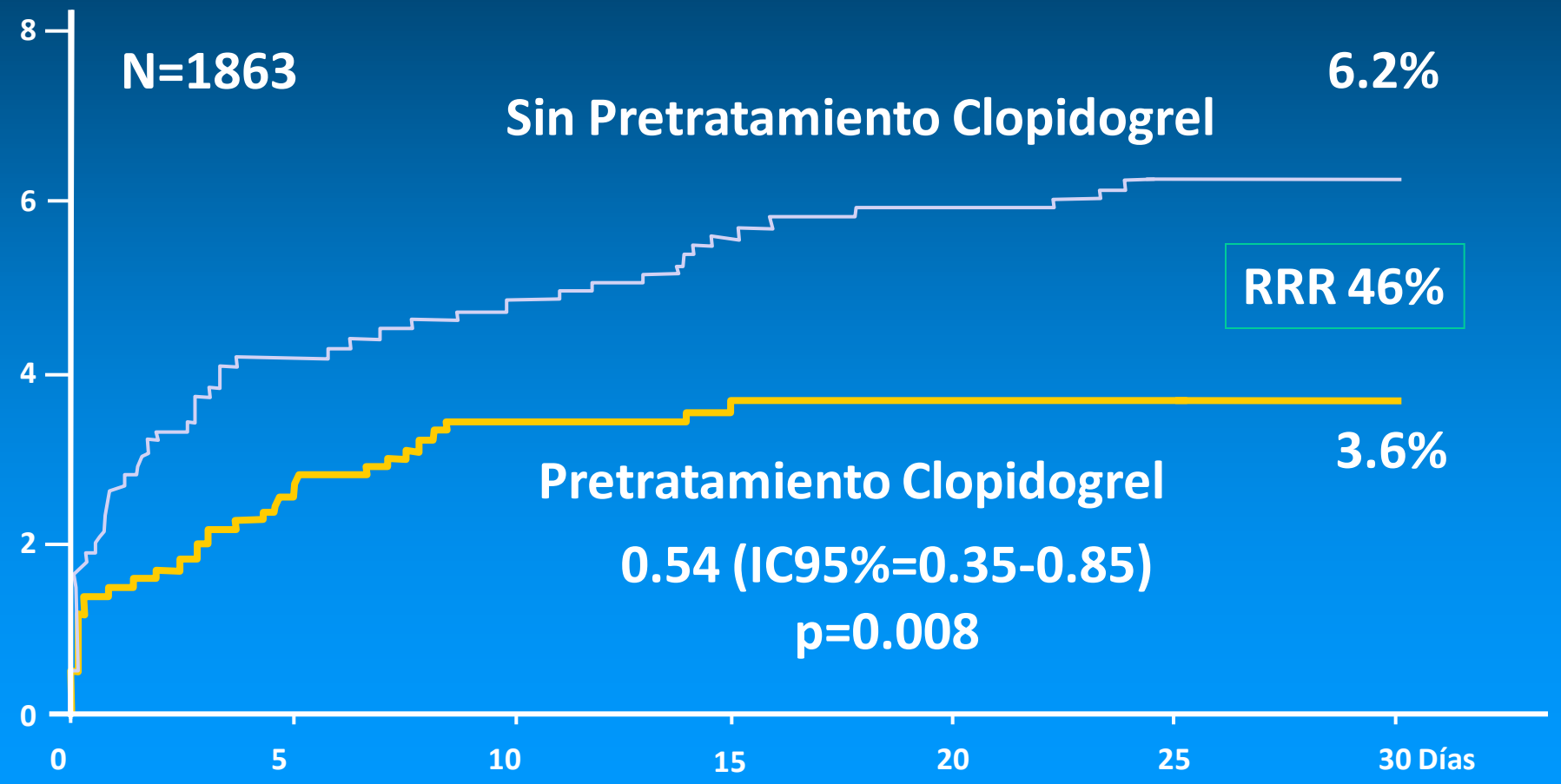
CLARITY-TIMI 28
Muerte CV, reinfarto o isquemia recurrente con revascularización



Sabatine MS. *N Engl J Med 2005;352:1179-1189*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Clopidogrel en IAM CEST

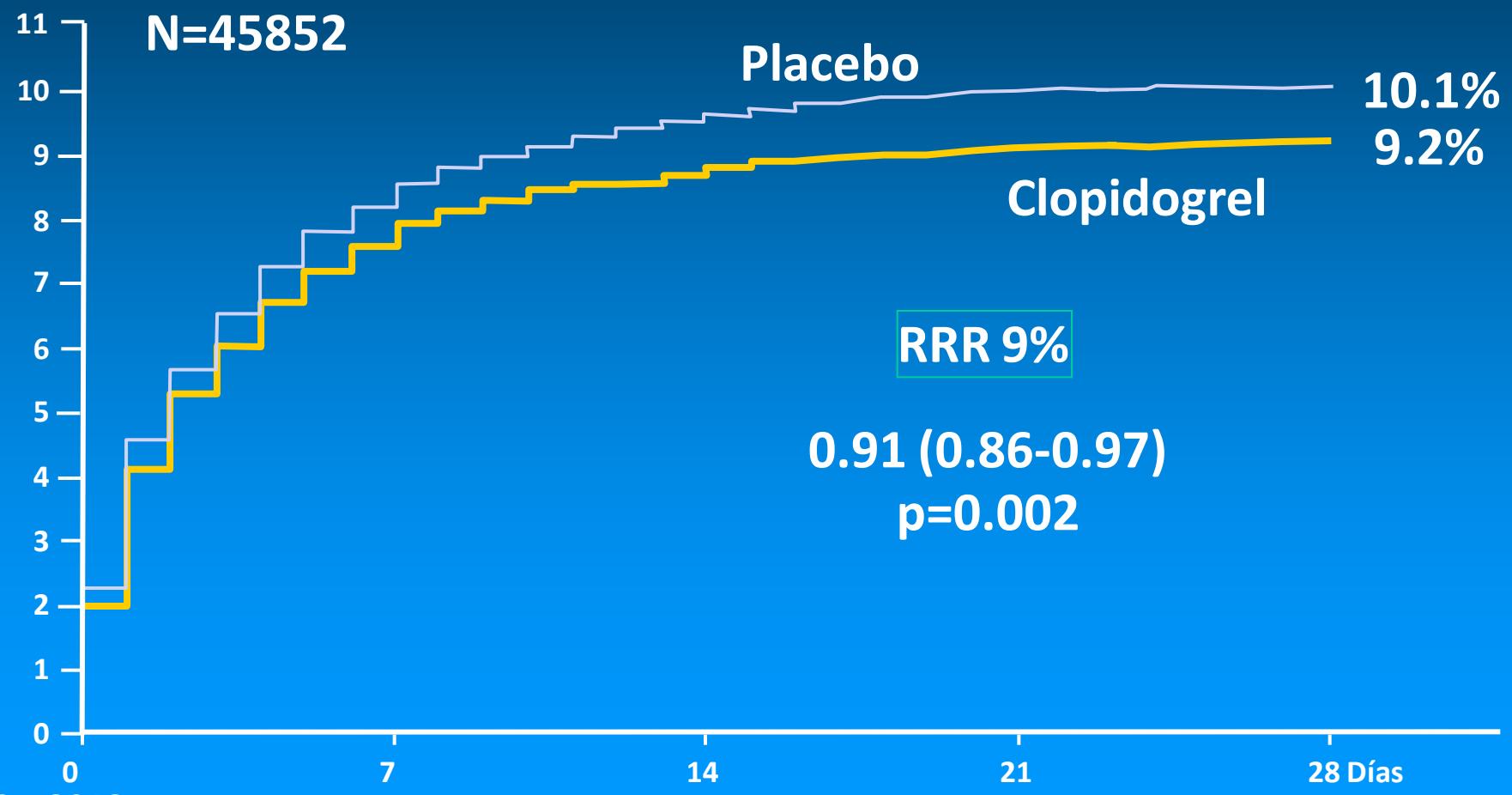
PCI CLARITY-TIMI 28 : Muerte CV, reinfarto o ACV



FR D#8 - 2012

Sabatine MS. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Clopidogrel en IAM CEST



FR D#9 - 2012

Chen ZM. *Lancet 2005;366:1607-1621*

Importancia de la antiagregación plaquetaria en el paciente cardiópata
Isquemia versus sangrado

Beneficio

Aspirina (ISIS-2)	Clopidogrel (CLARITY)	Clopidogrel (COMMIT)
23% reducción en muerte vascular	36% reducción en ARI ocluida, muerte o reIAM	9% reducción en muerte, reIAM o stroke

FR D#10 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Aspirina en què dosis?

CURRENT OASIS 7 Eventos según dosis aspirina

	ASA 75-100 mg	ASA 300-325 mg	HR	95% CI	P
CV Death/MI/Stroke					
PCI (2N=17,232)	4.2	4.1	0.98	0.84-1.13	0.76
No PCI (2N=7855)	4.7	4.4	0.92	0.75-1.14	0.44
Overall (2N=25,087)	4.4	4.2	0.96	0.85-1.08	0.47
Stent Thrombosis	2.1	1.9	0.91	0.73-1.12	0.37
TIMI Major Bleed	1.03	0.97	0.94	0.73-1.21	0.71
CURRENT Major Bleed	2.3	2.3	0.99	0.84-1.17	0.90
CURRENT Severe Bleed	1.7	1.7	1.00	0.83-1.21	1.00
GI Bleeds: 30 (0.24%) v 47 (0.38%), P=0.051					

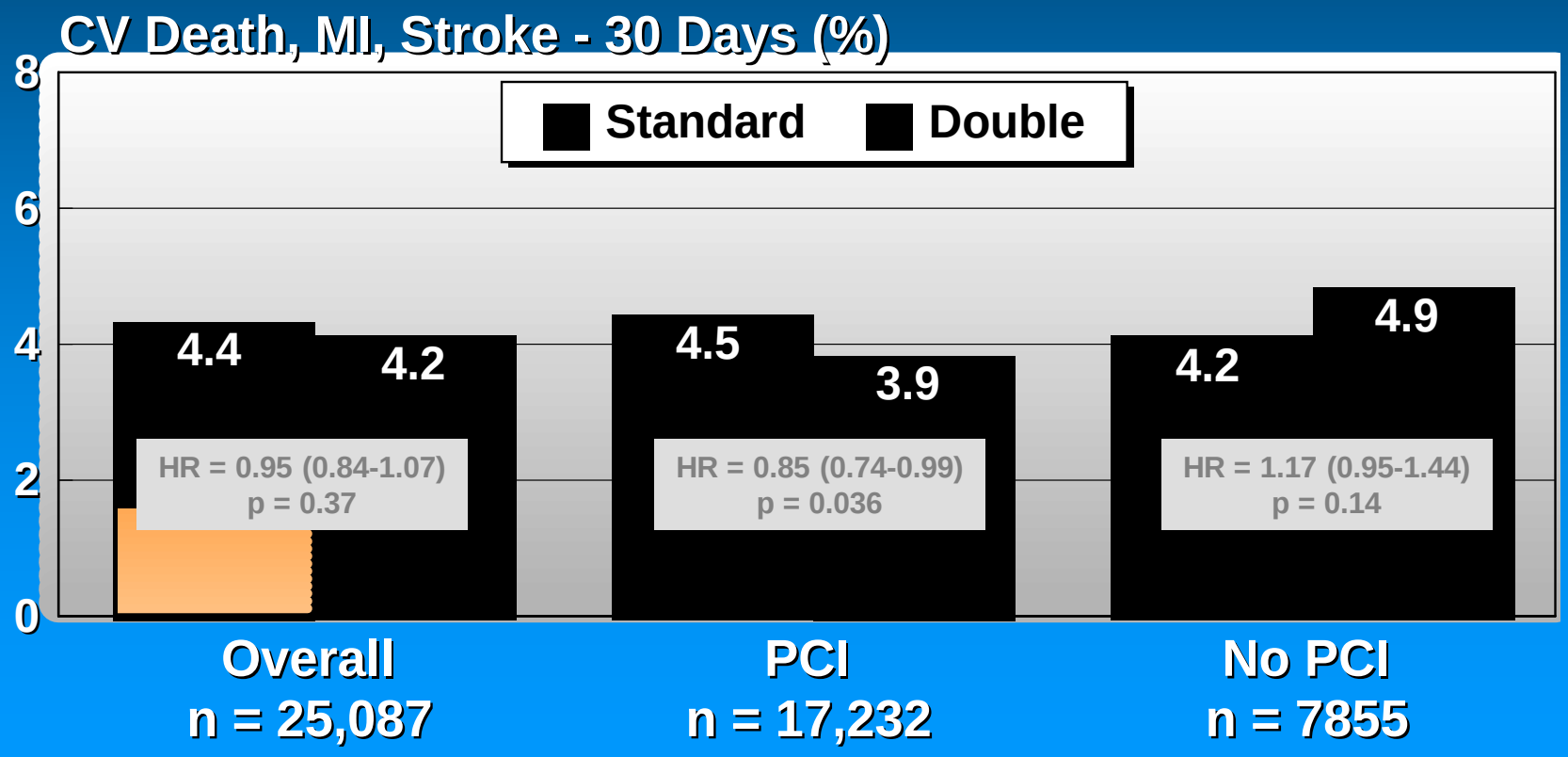
Wiviott SD. *N Engl J Med 2010;363:930-942.*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Doble dosis de Clopidogrel en SCA (con o sin elevación del ST)

CURRENT OASIS 7 (n=25.086, SCASEST 70%, IAMCEST 30%)

Doble dosis vs. Dosis estándar en SCA

Carga 600 mg + 150 mg/d x 7d, luego 75 mg/d versus carga 300 mg + 75 mg/d



Wiviott SD. *N Engl J Med 2010;363:930-942.*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Doble dosis de Clopidogrel en SCA (con o sin elevación del ST)

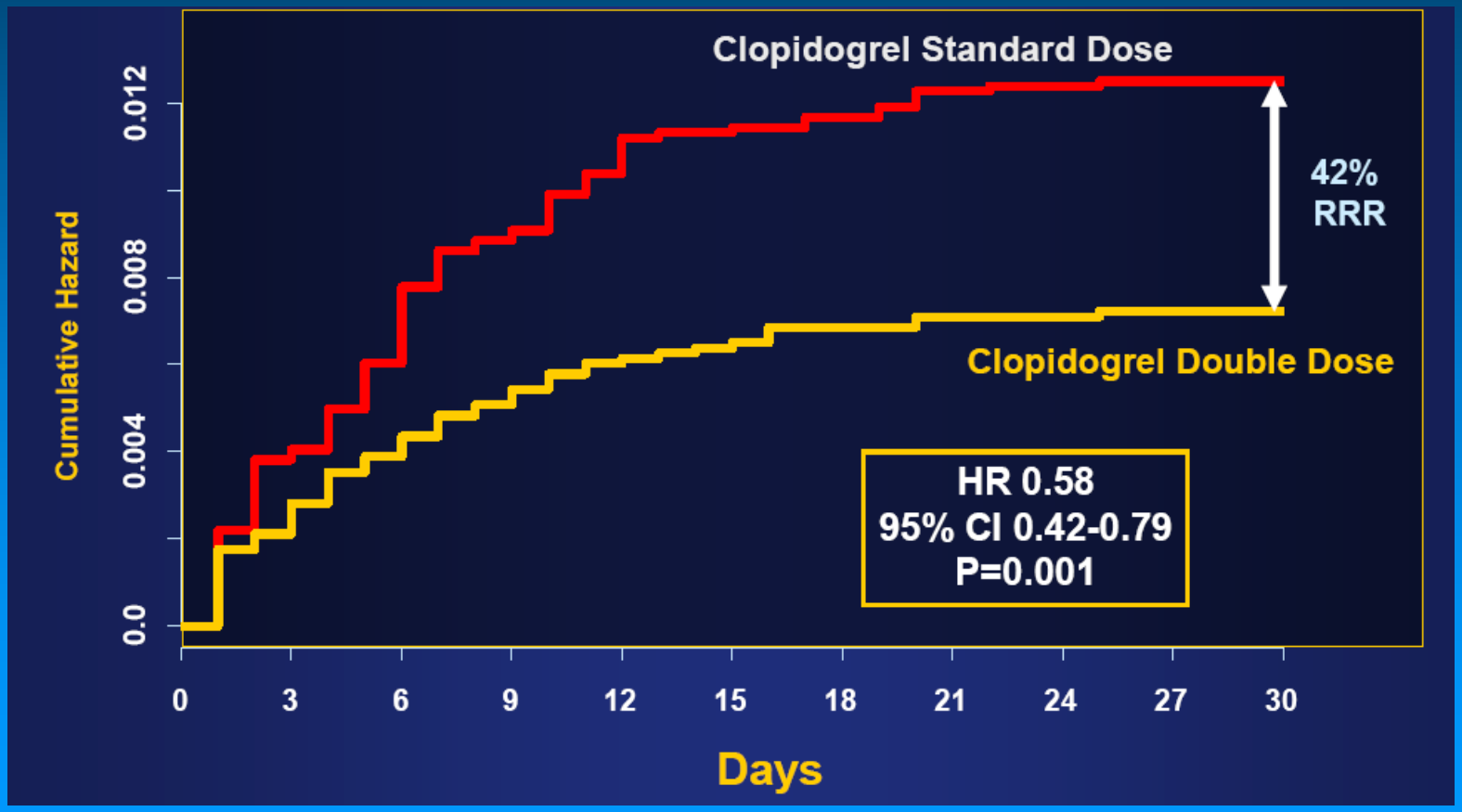
CURRENT OASIS 7

	Standard	Double	HR	95% CI	P	Intn P
CV Death/MI/Stroke						
PCI (2N=17,232)	4.5	3.9	0.85	0.74-0.99	0.036	0.016
No PCI (2N=7855)	4.2	4.9	1.17	0.95-1.44	0.14	
Overall (2N=25,087)	4.4	4.2	0.95	0.84-1.07	0.370	
MI						
PCI (2N=17,232)	2.6	2.0	0.78	0.64-0.95	0.012	0.025
No PCI (2N=7855)	1.4	1.7	1.25	0.87-1.79	0.23	
Overall (2N=25,087)	2.2	1.9	0.86	0.73-1.03	0.097	
CV Death						
PCI (2N=17,232)	1.9	1.9	0.96	0.77-1.19	0.68	1.0
No PCI (2N=7855)	2.8	2.7	0.96	0.74-1.26	0.77	
Overall (2N=25,087)	2.2	2.1	0.96	0.81-1.14	0.628	
Stroke						
PCI (2N=17,232)	0.4	0.4	0.88	0.55-1.41	0.59	0.50
No PCI (2N=7855)	0.8	0.9	1.11	0.68-1.82	0.67	
Overall (2N=25,087)	0.5	0.5	0.99	0.70-1.39	0.950	

Wiviott SD. *N Engl J Med 2010;363:930-942.*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Doble dosis de Clopidogrel en SCA (con o sin elevación del ST)

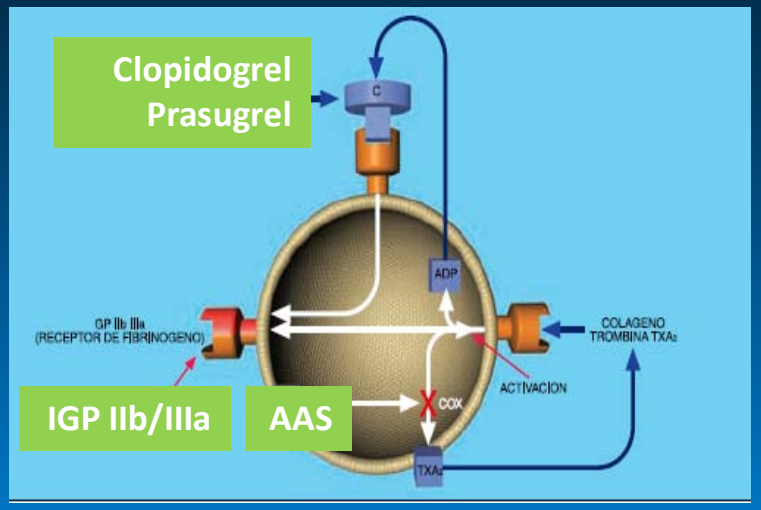
CURRENT OASIS 7
Trombosis del stent definida (confirmada por angiografía)



Wiviott SD. *N Engl J Med 2010;363:930-942.*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Prasugrel

- Prodroga con estructura tienopiridínica
- Administración oral
- Mecanismo acción antiagregante: inhibición de la agregación plaquetaria mediada por ADP, mediante el bloqueo irreversible del mismo

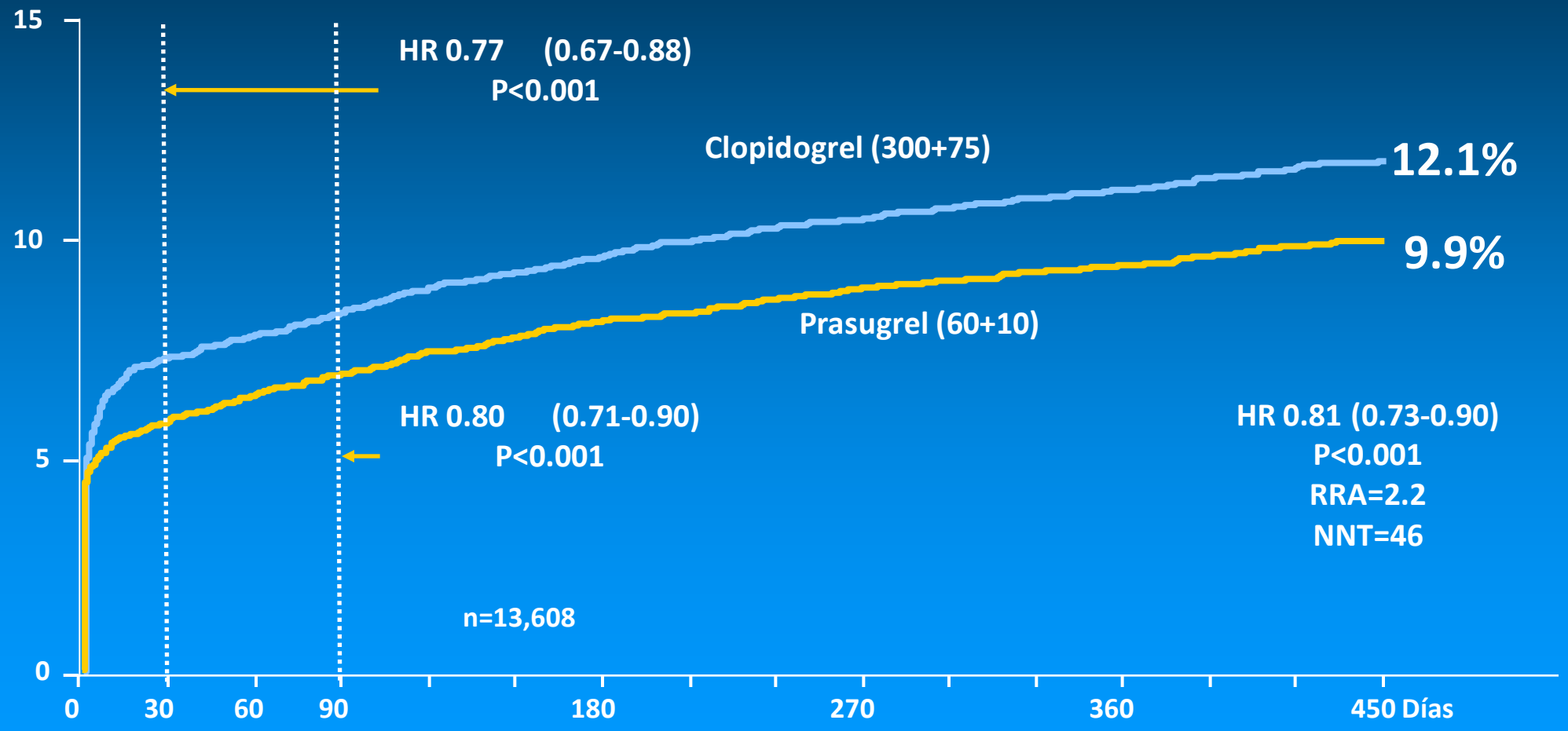


- Absorción y metabolismo son rápidos: Cmax del metabolito activo se encuentra a los 30 minutos
- Vida media del metabolito activo 4-7 hs
- Activación es independiente de los polimorfismos del citocromo P450
- Eliminación 68% excreta por orina y 30 % por heces

FR D#15 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Prasugrel

TRITON TIMI 38 – (SCASEST 10.074, IAMCEST 3.534)
Muerte CV, infarto o ACV

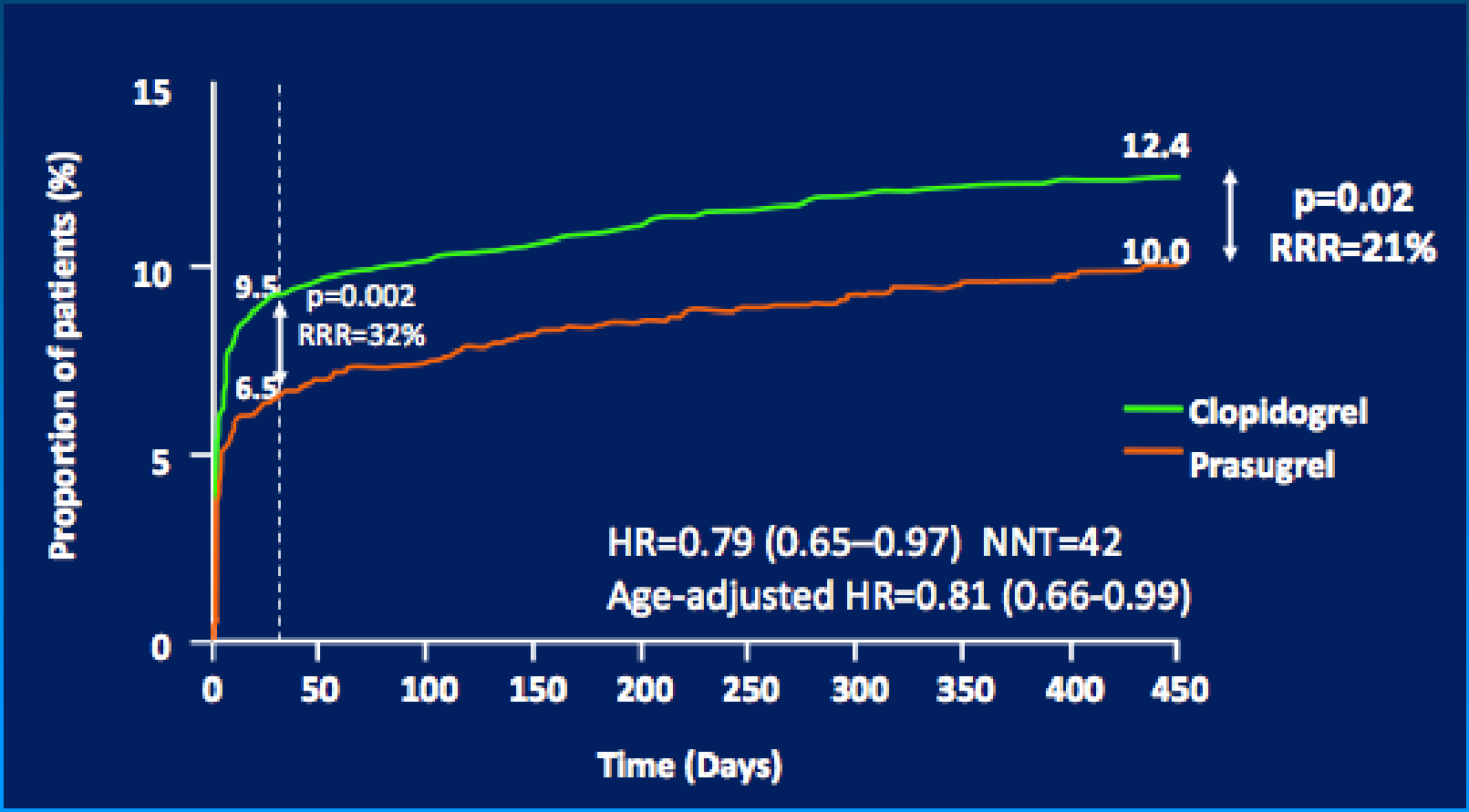


FR D#16 - 2012

Wiviott SD. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Prasugrel

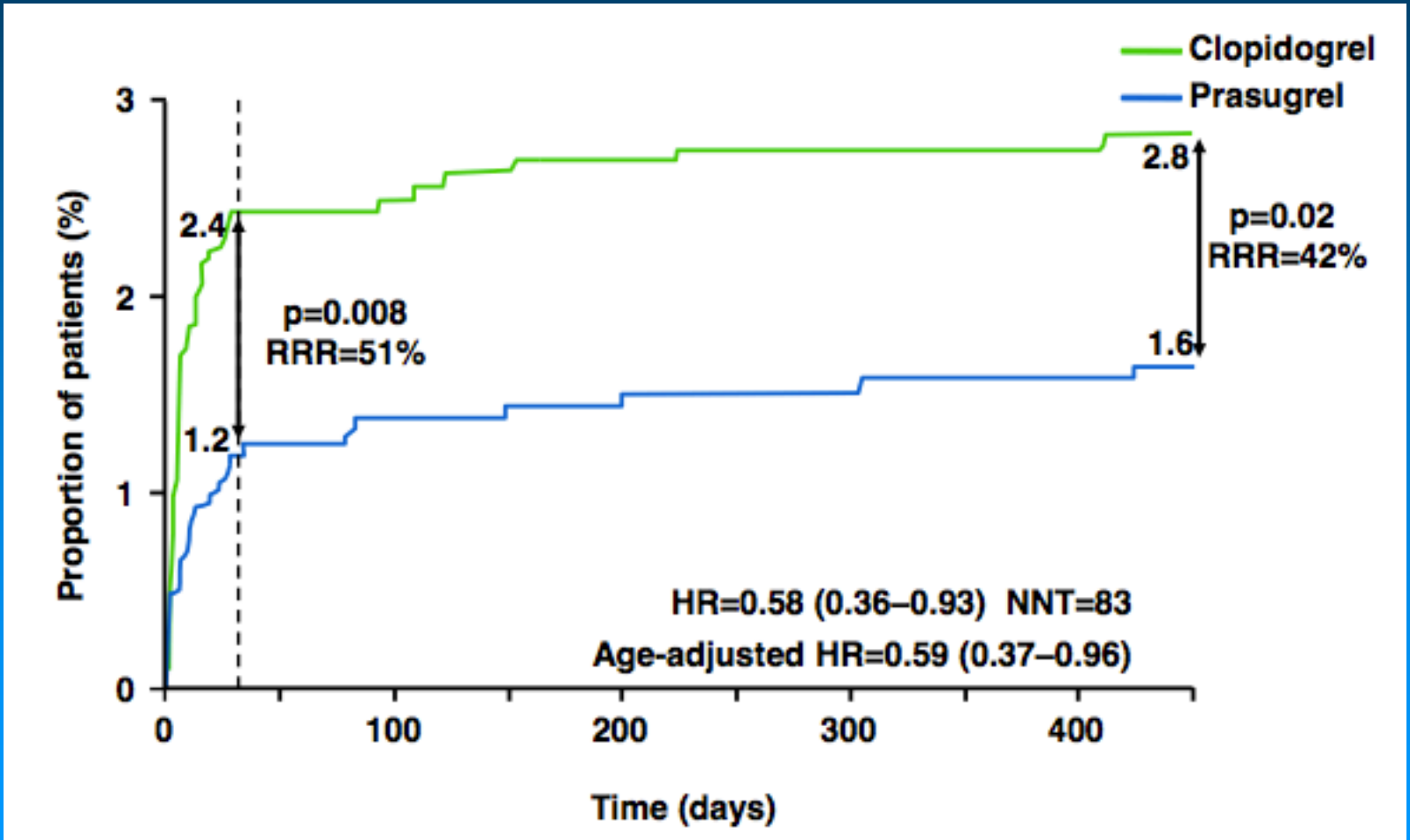
TRITON TIMI 38 –IAMCEST 3.534
Muerte CV, infarto o ACV



Montalescot G. *Lancet 2009*; 373: 723–31

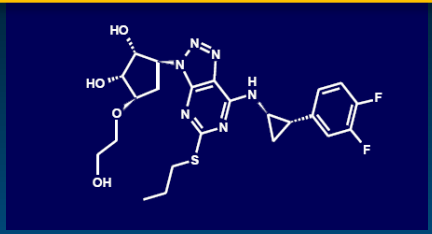
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Prasugrel

TRITON TIMI 38 IAMCEST Trombosis del stent probable o definida

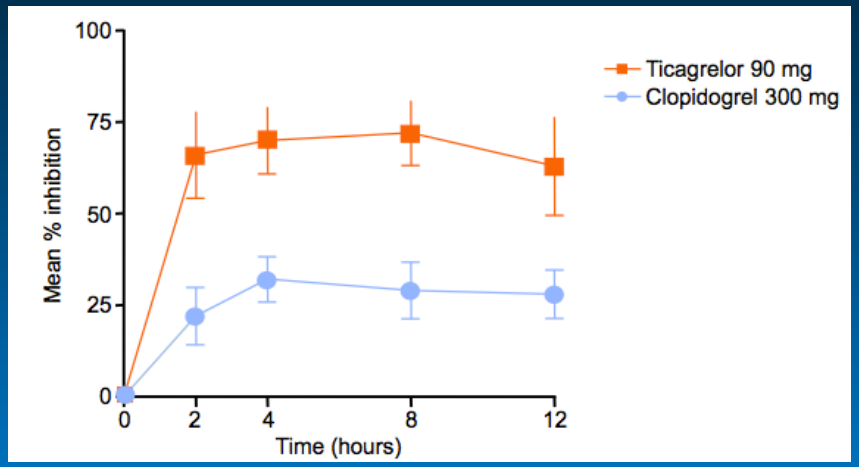


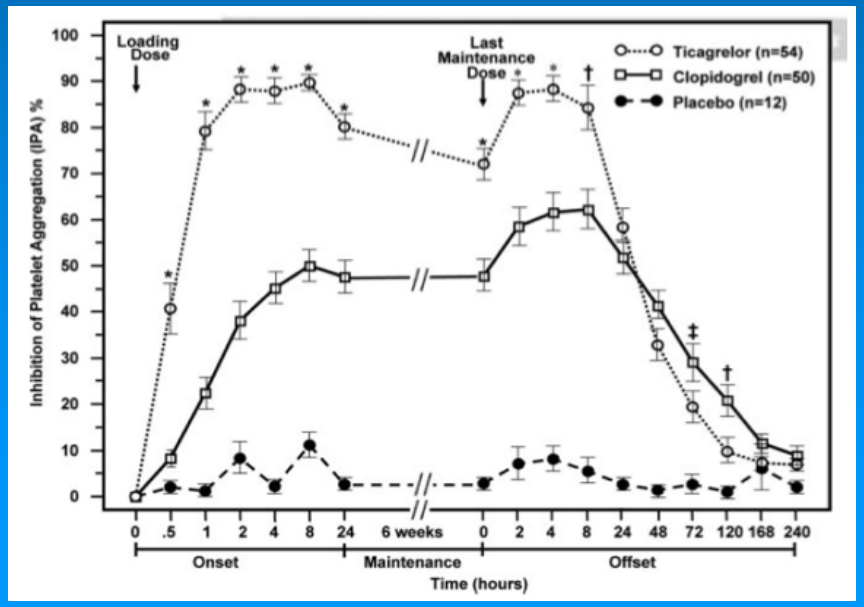
Montalescot G. *Lancet 2009*; 373: 723–31

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Ticagrelor



- No requiere activación de metabolitos, porque no es una prodroga
- Rápido inicio de inhibición del receptor P2Y12
- Mayor y màs rápida inhibición de la agregación plaquetaria que el clopidogrel
- Unión reversible, mayor rapidez en la recuperación de la función plaquetaria





FR D#19 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Ticagrelor

PLATO

All patients*	Ticagrelor (n=9,333)	Clopidogrel (n=9,291)	HR for (95% CI)	p value†
Primary objective, n (%)				
CV death + MI + stroke	864 (9.8)	1,014 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
Secondary objectives, n (%)				
Total death + MI + stroke	901 (10.2)	1,065 (12.3)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
CV death + MI + stroke + ischaemia + TIA + arterial thrombotic events	1,290 (14.6)	1,456 (16.7)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001
Myocardial infarction	504 (5.8)	593 (6.9)	0.84 (0.75–0.95)	0.005
CV death	353 (4.0)	442 (5.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.001
Stroke	125 (1.5)	106 (1.3)	1.17 (0.91–1.52)	0.22
Total death	399 (4.5)	506 (5.9)	0.78 (0.69–0.89)	<0.001

Wallentin L. *N Engl J Med 2009;361:1045-1057.*

PLATO

PLATO – Trombosis del stent

	Ticagrelor (n=5,640)	Clopidogrel (n=5,649)	HR (95% CI)	p value
Stent thrombosis, n (%)				
Definite	71 (1.3)	106 (1.9)	0.67 (0.50–0.91)	0.009
Probable or definite	118 (2.1)	158 (2.8)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Possible, probable, definite	155 (2.8)	202 (3.6)	0.77 (0.62–0.95)	0.01

Wallentin L. *N Engl J Med 2009;361:1045-1057.*

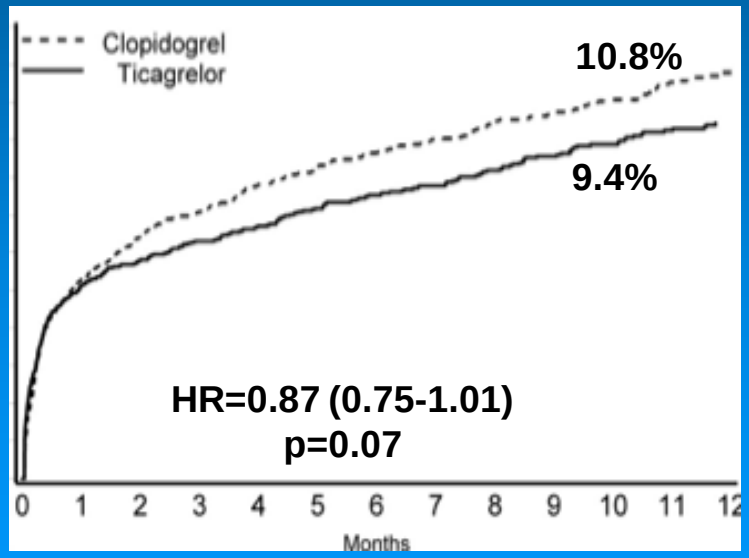
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Ticagrelor

PLATO

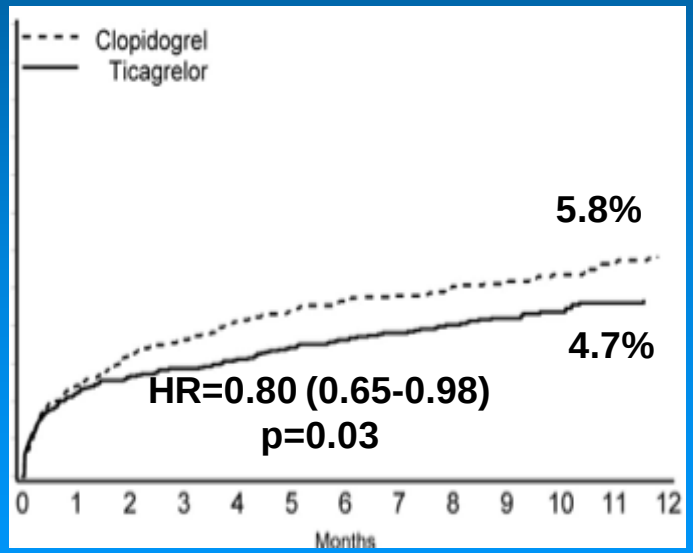
PLATO STEMI n=7544

Ticagrelor (180 mg + 90 mg c/12) vs. Clopidogrel (300-600 mg + 75 mg/d)

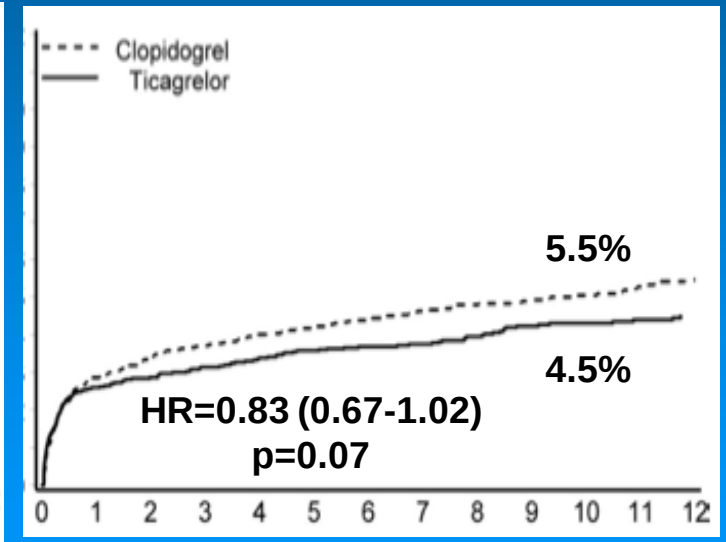
Muerte CV, infarto, stroke



Infarto (%)



Muerte CV (%)

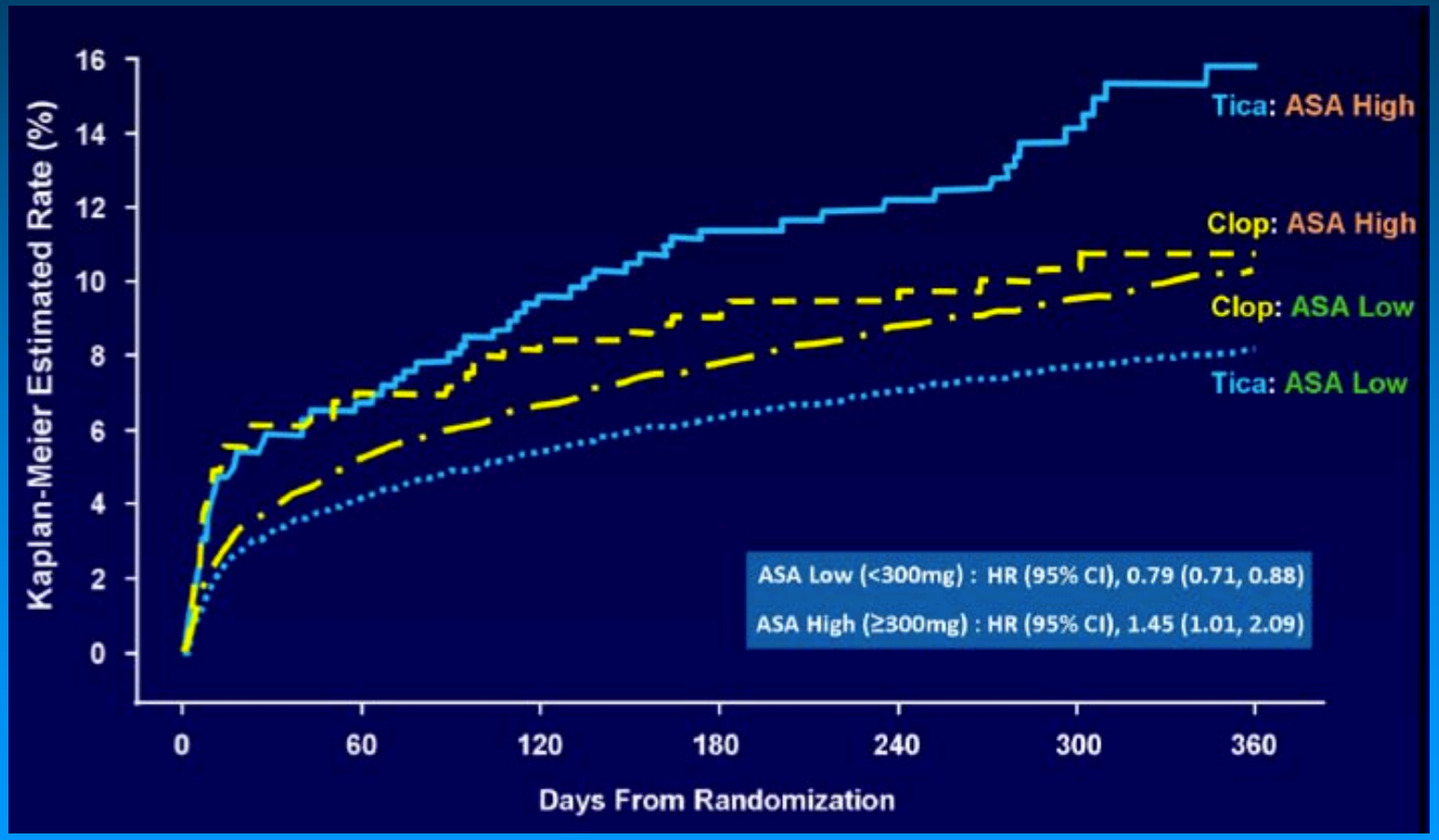


Muerte total: 5.0% vs 6.1%, p=0.05

Steg PG. *Circulation. 2010;122:2131-**2141***

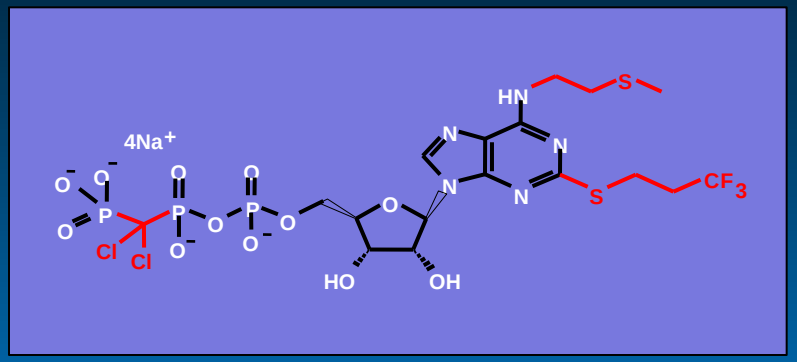
PLATO

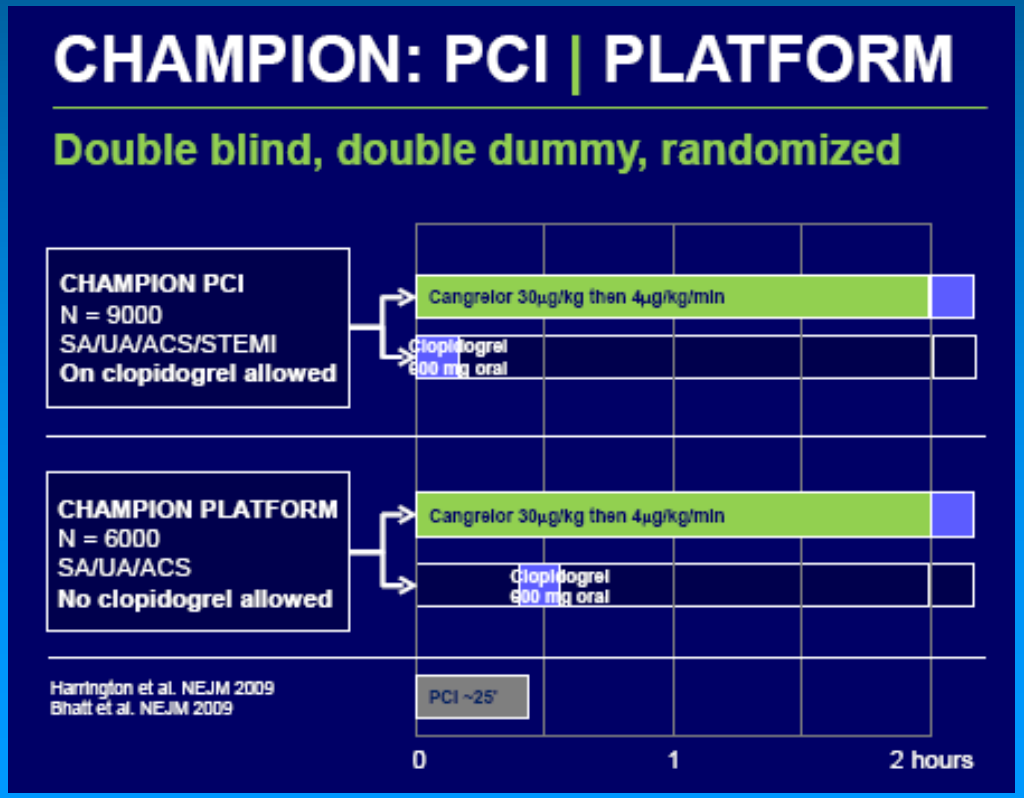
PLATO: Beneficio en pacientes con AAS < 300 mg/d



Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Cangrelor

- Inhibidor P2Y12 endovenoso
- Vida media 3-5 minutos
- Recuperación de la función plaquetaria en menos de 1 hora



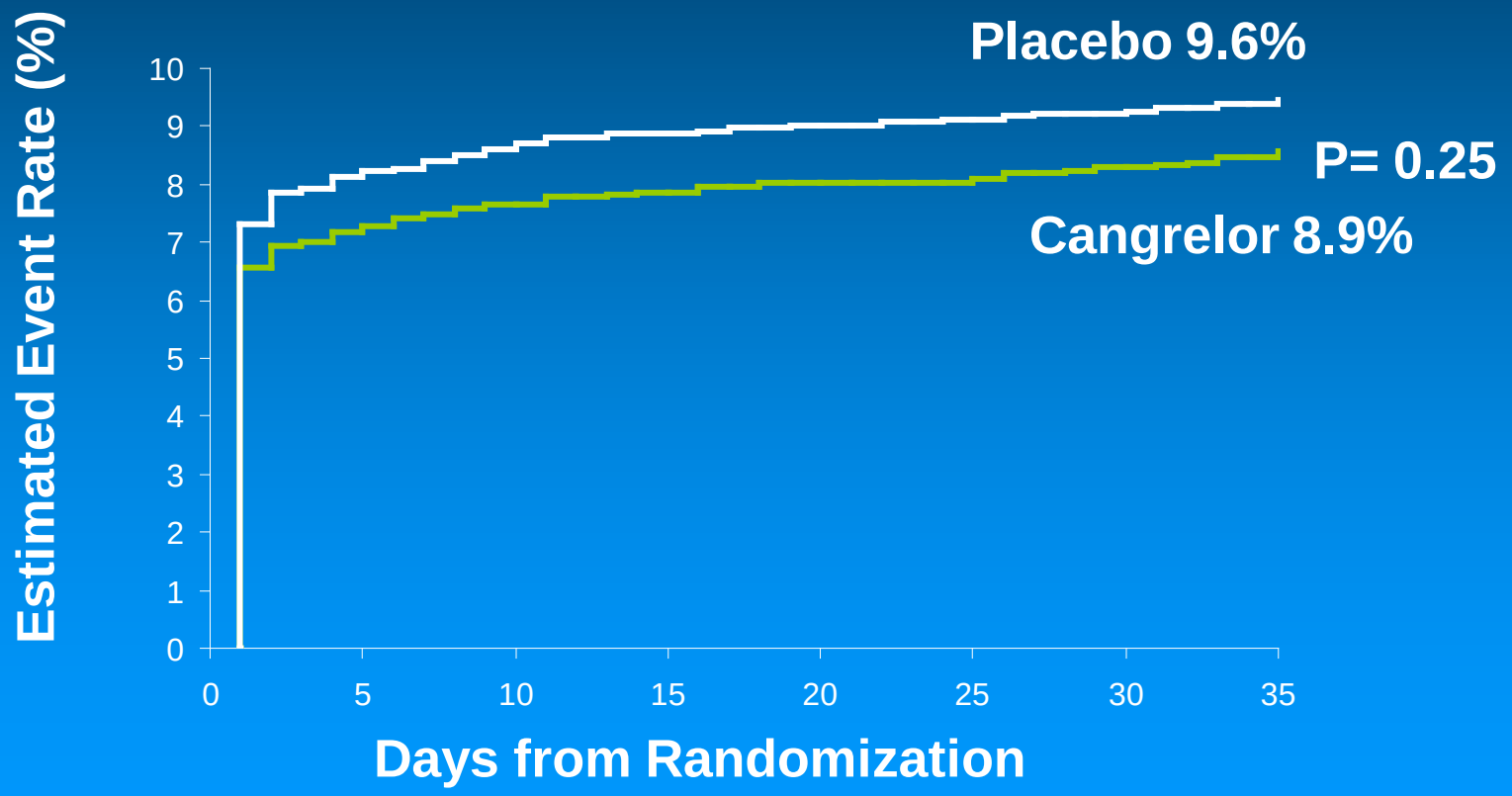


FR D#24 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Cangrelor

CHAMPION PLATFORM

Muerte, IAM, Revascularización guiada por isquemia a 30 días



FR D#25 - 2012

Bhatt. DL *N Engl J Med 2009; 361;61:2330-2341.*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Isquemia versus sangrado

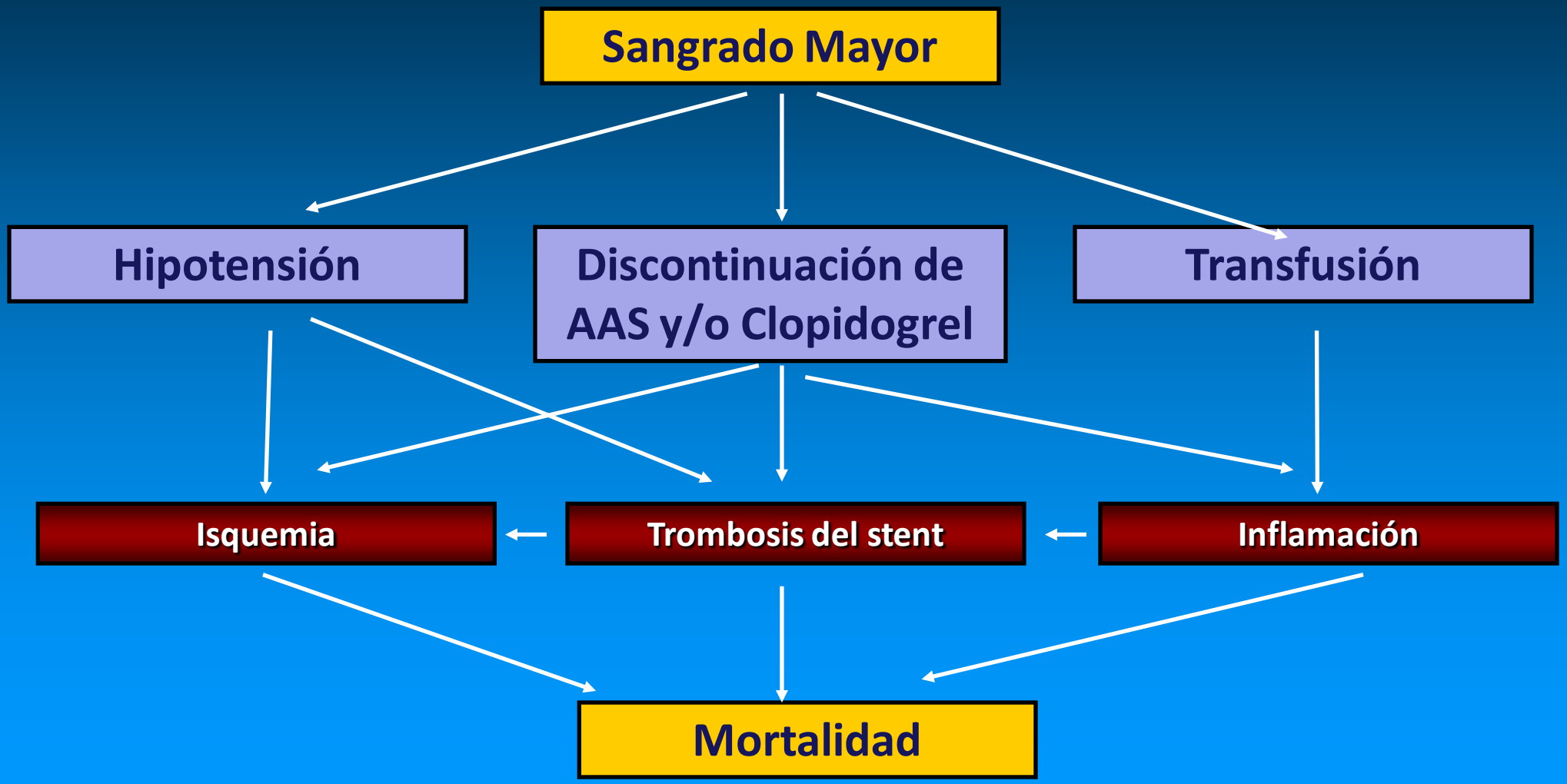
Beneficio

Aspirina (ISIS-2)	Clopidogrel (CLARITY)	Clopidogrel (COMMIT)	Prasugrel (STEMI-TRITON)	Ticagrelor (PLATO)
23% reducción en muerte vascular	36% reducción en ARI ocluida, muerte o reIAM	9% reducción en muerte, reIAM o stroke	21% reducción en muerte CV, IAM o stroke	16% reducción en muerte CV, IAM o stroke

FR D#26 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado

Posibles mecanismos que relacionan el sangrado con la mortalidad

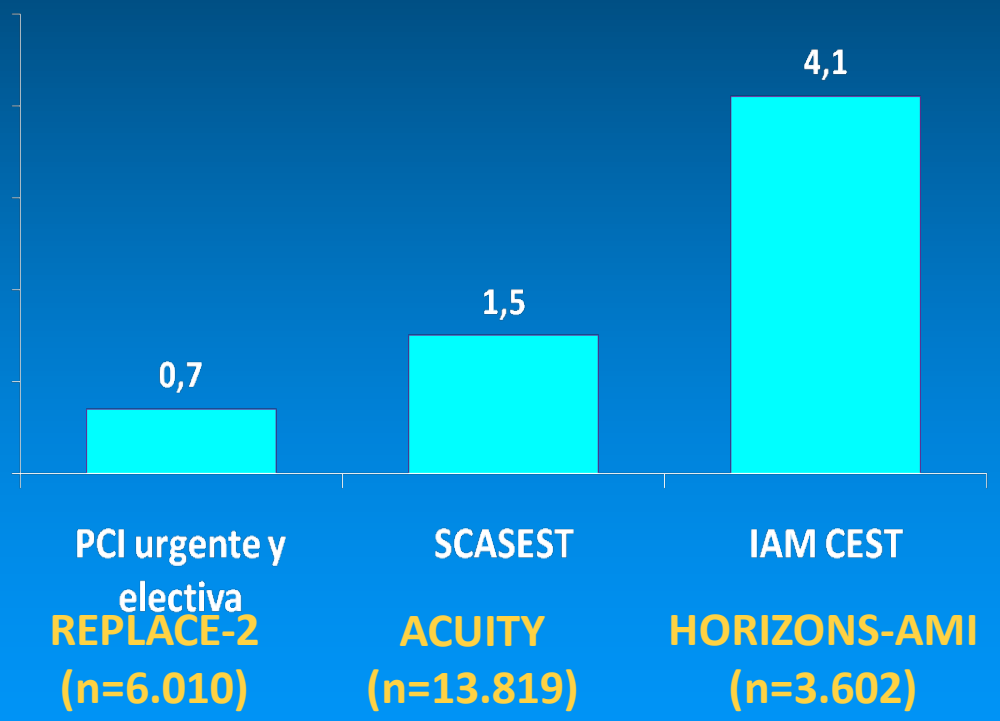


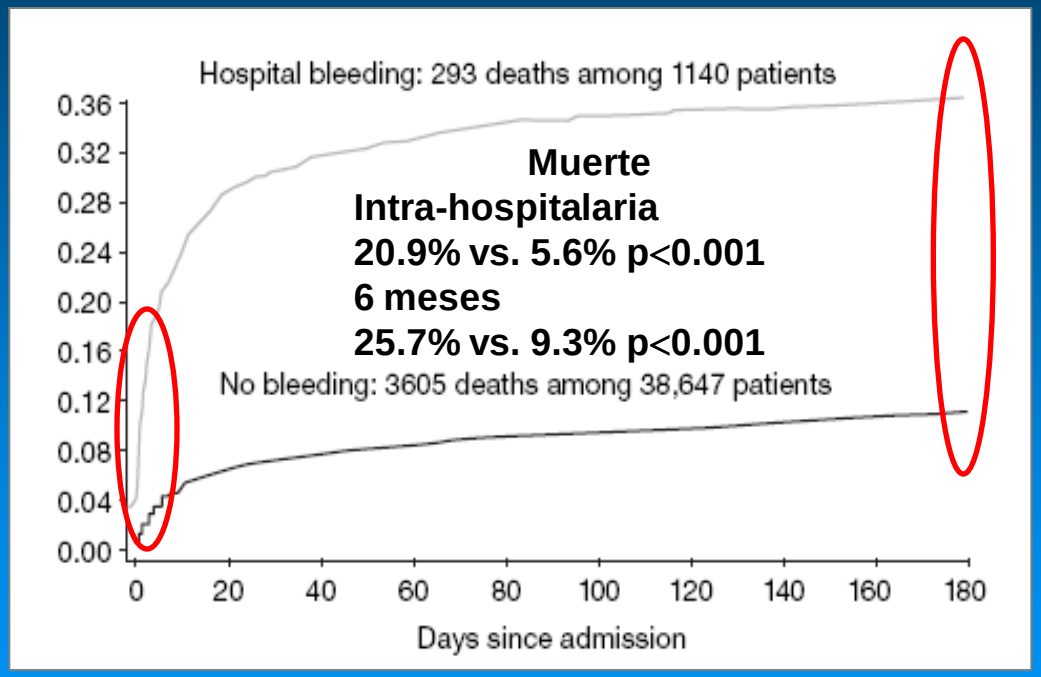
FR D#27 - 2012

Modificado de Bhatt DL et al en el libro Braunwald Hrrison's Online

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado

Sangrado: Incidencia e impacto





Registro GRACE STEMI
(n=40.087)

Manoukian SV. *J Am Coll Cardiol 2007;49:1362-1368.*
Spencer FA. *Circulation 2007;116:2793-2801.*

Impacto de sangrado
Relación entre eventos y mortalidad (modelo de Cox HORIZONS-AMI)

Evento	HR [IC 95%]	Valor de p	Muertes atribuibles*
Reinfarto	9.13 [2.62 – 31.85]	<0.001	8.9
Sangrado mayor	5.08 [3.10 – 8.35]	<0.001	20.9
Accidente cerebrovascular	2.65 [0.74 – 9.43]	0.13	1.9
TVR isquémica	1.15 [0.31 – 4.2]	0.83	1.2

* N° muertes x (HR aj – 1)/HR adj

R Mhran. ESC, Munich 2008.

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado

Factores que influyen en la tasa de sangrado en los estudios clínicos:

- **Presentación clínica**
- **Definición de sangrado**
- **Severidad del sangrado reportado**
- **Criterios de inclusión / exclusión**
- **Tasa de empleo de procedimientos invasivos**
- **Droga antitrombótica / antiplaquetaria estudiada**

FR D#30 - 2012

Importancia de la antiagregación plaquetaria en el paciente cardiópata
El problema del sangrado

CURRENT OASIS 7 Sangrado mayor

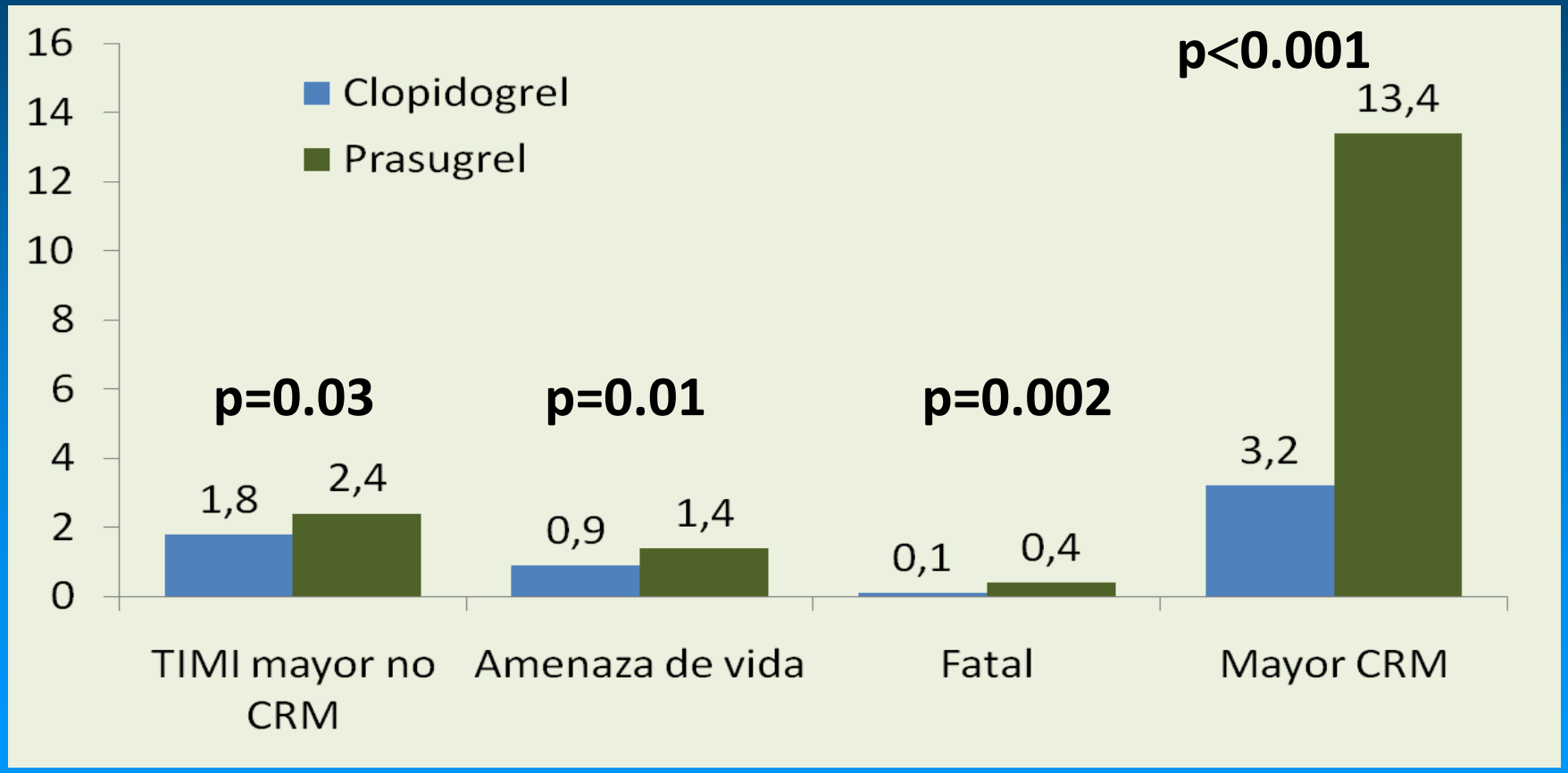
	Clopidogrel				
	Standard N=12579	Double N=12508	Hazard Ratio	95% CI	P
TIMI Major[1]	0.95	1.04	1.09	0.85-1.40	0.50
CURRENT Major[2]	2.0	2.5	1.25	1.05-1.47	0.01
CURRENT Severe[3]	1.5	1.9	1.23	1.02-1.49	0.03
Fatal	0.11	0.13	1.15	0.56-2.35	0.71
ICH	0.05	0.03	0.67	0.19-2.37	0.53
RBC transfusion ≥ 2U	1.76	2.21	1.26	1.06-1.51	0.01
CABG-related Major	0.9	1.0	1.10	0.85-1.42	0.48

[1]ICH, Hb drop ≥ 5 g/dL (each unit of RBC transfusion counts as 1 g/dL drop) or fatal
[2]Severe bleed + disabling or intraocular or requiring transfusion of 2-3 units
[3]Fatal or ↓Hb ≥ 5 g/dL, sig hypotension + inotropes/surgery, ICH or txn of ≥ 4 units

Wiviott SD. *N Engl J Med 2010;363:930-942.*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado

TRITON TIMI 38 Sangrado

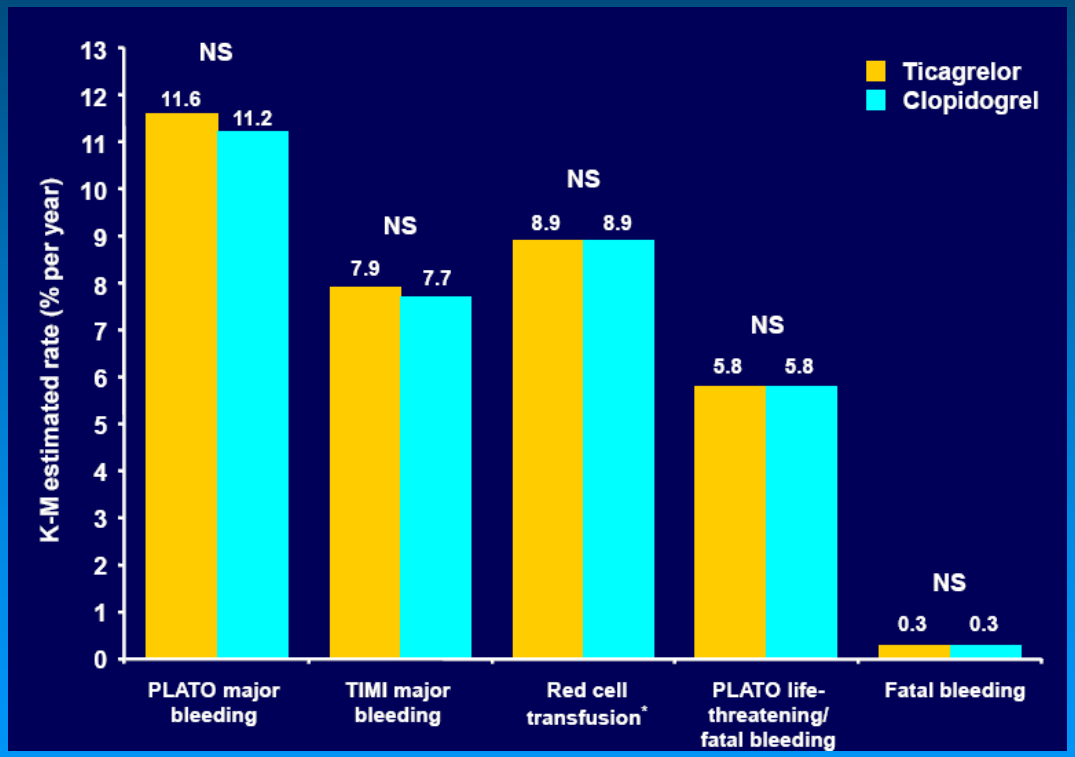


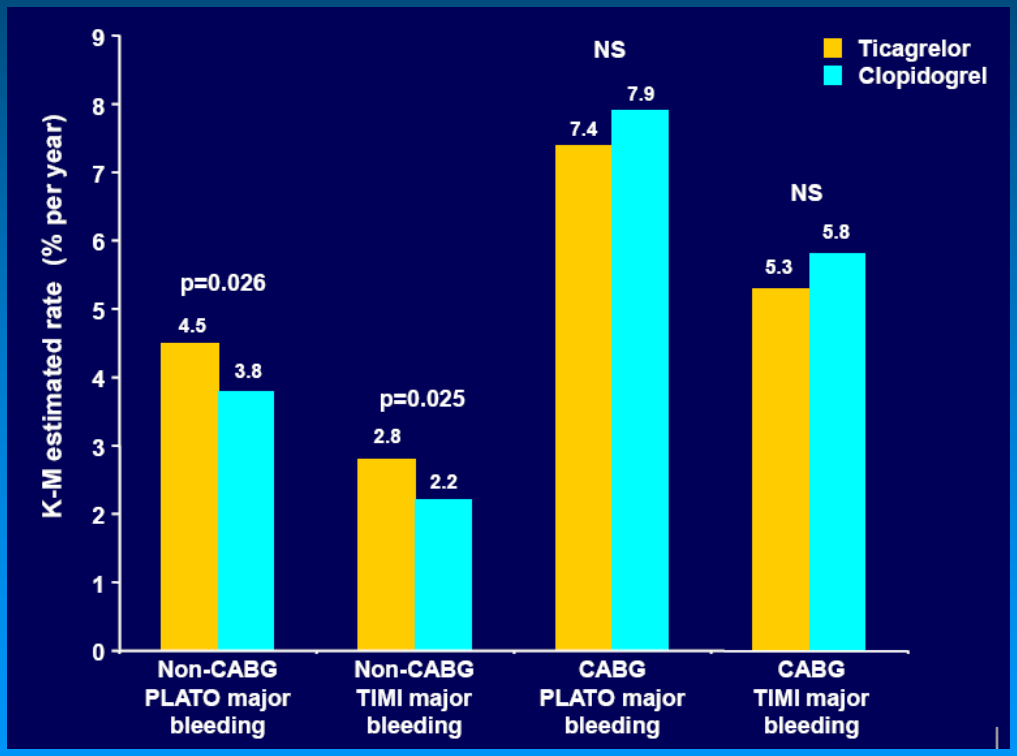
FR D#32 - 2012

Wiviott SD. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado

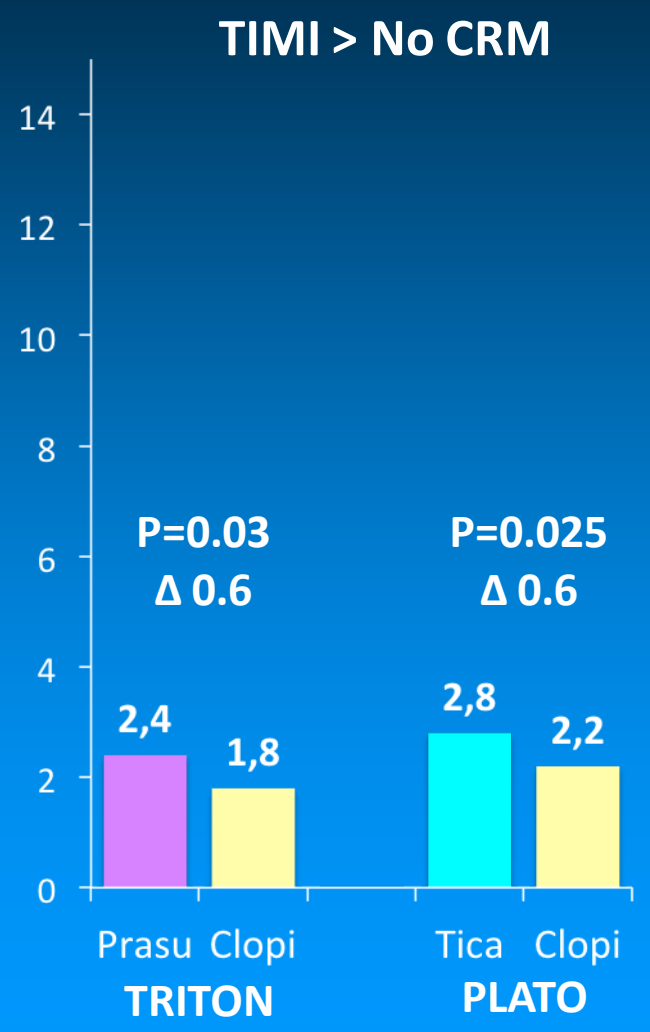
PLATO – Sangrado mayor





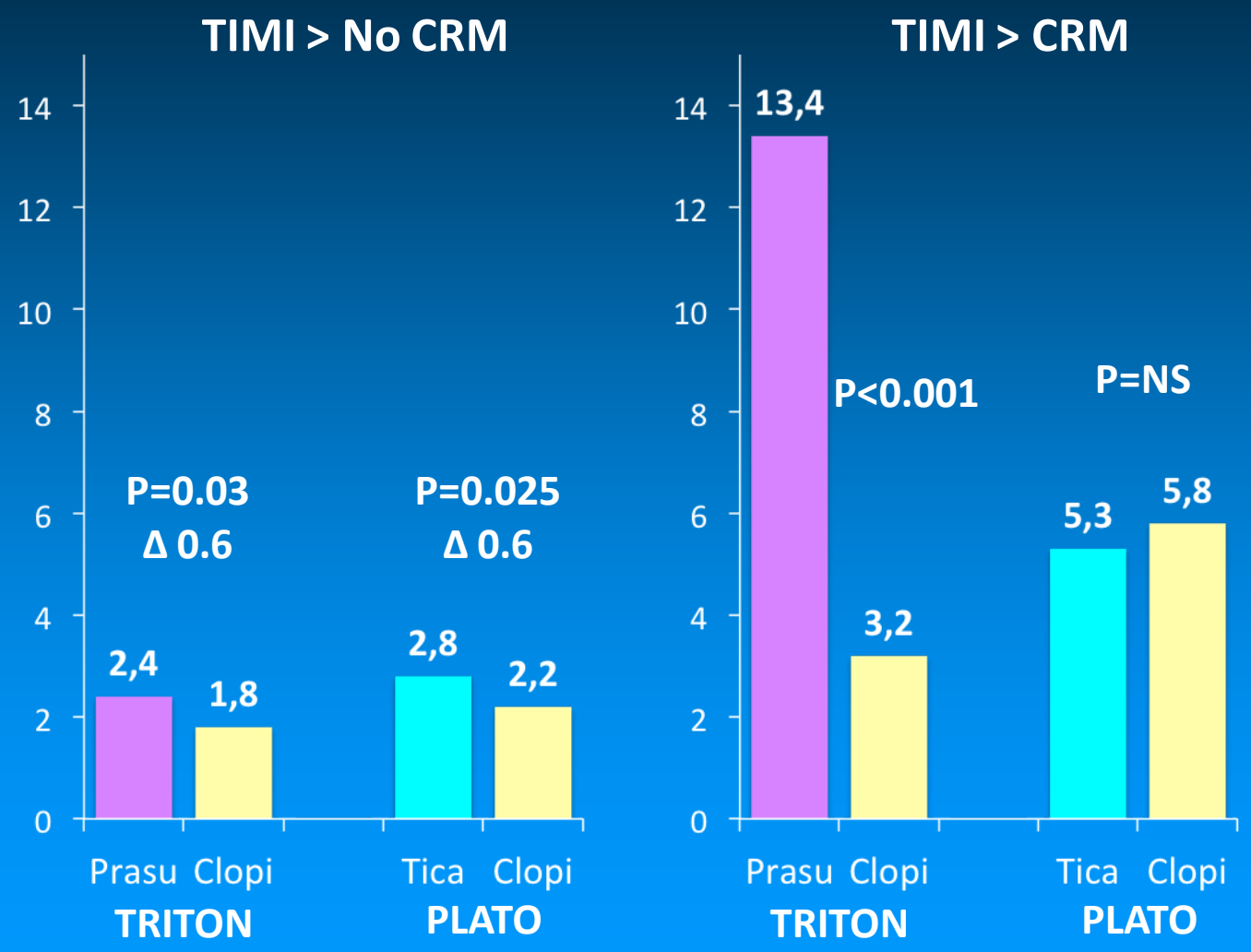
Wallentin L. *N Engl J Med 2009;361:1045-1057.*

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado



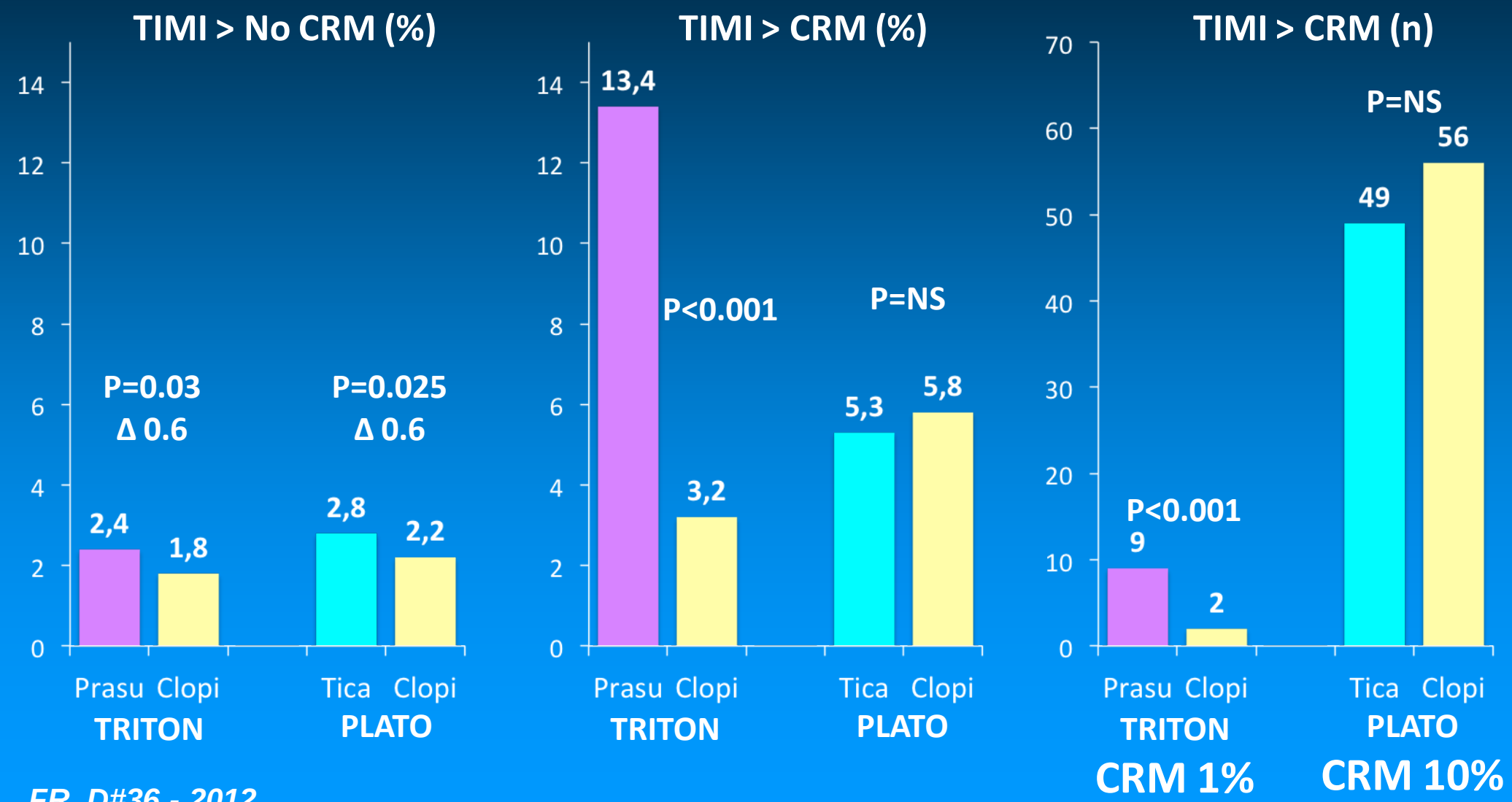
FR D#34 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado



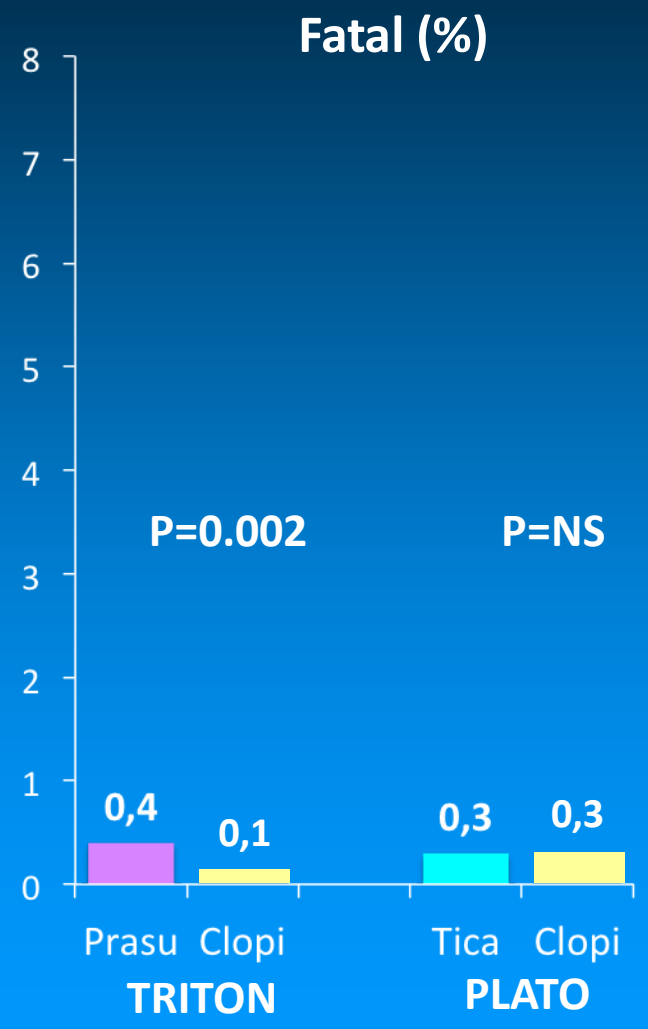
FR D#35 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado



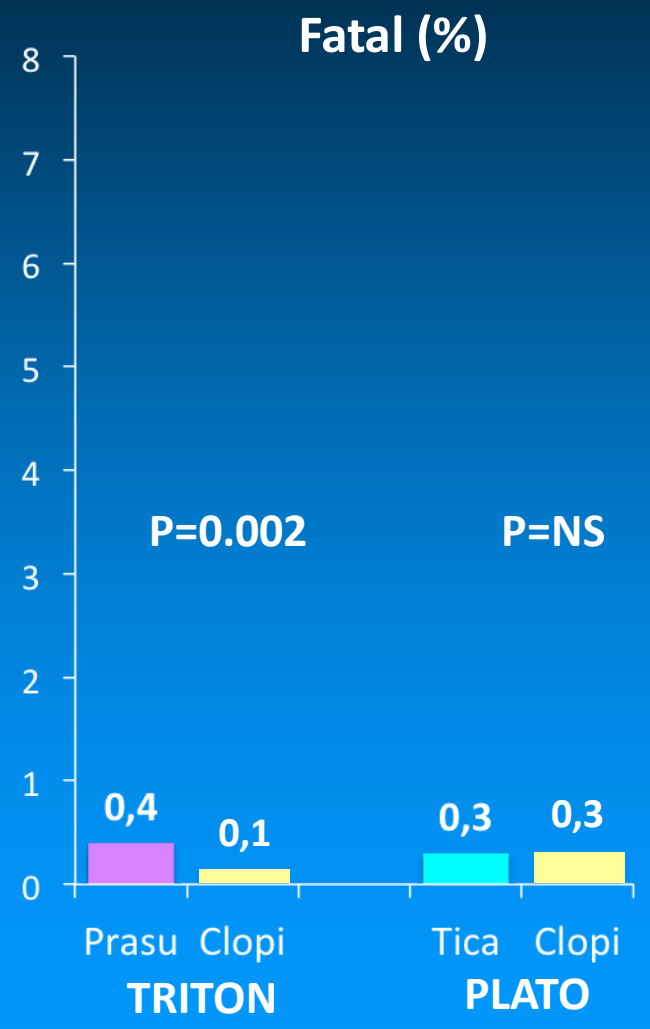
FR D#36 - 2012

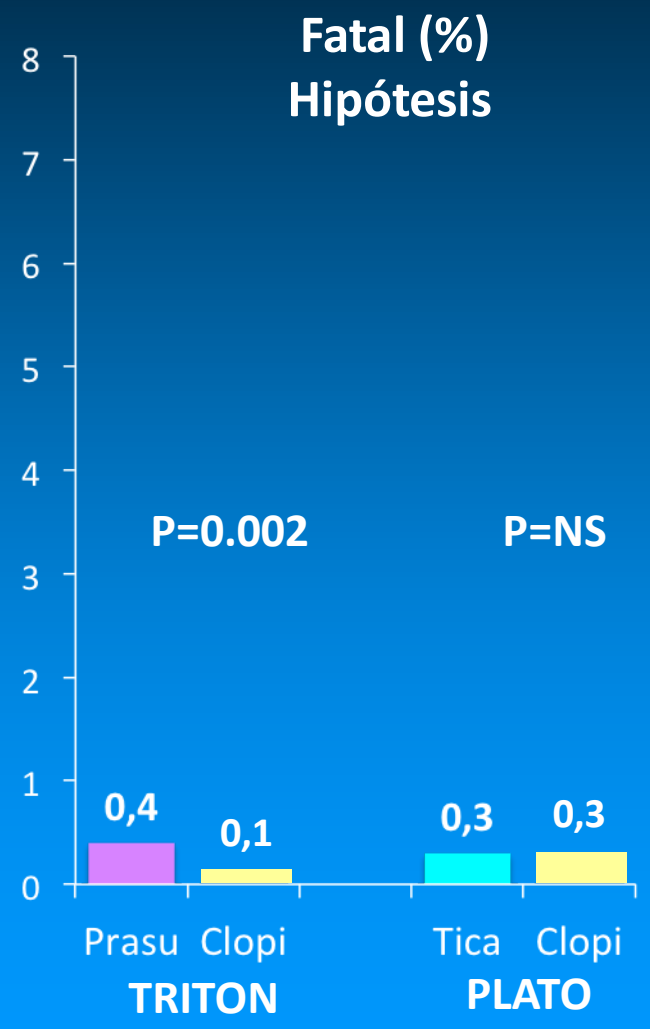
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado



FR D#37 - 2012

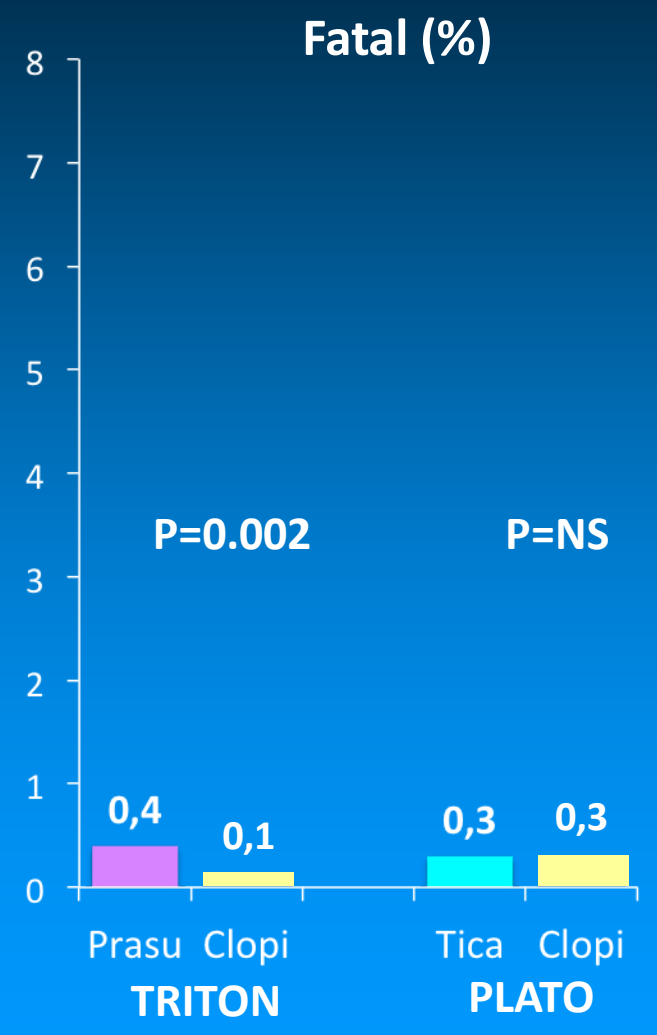
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado

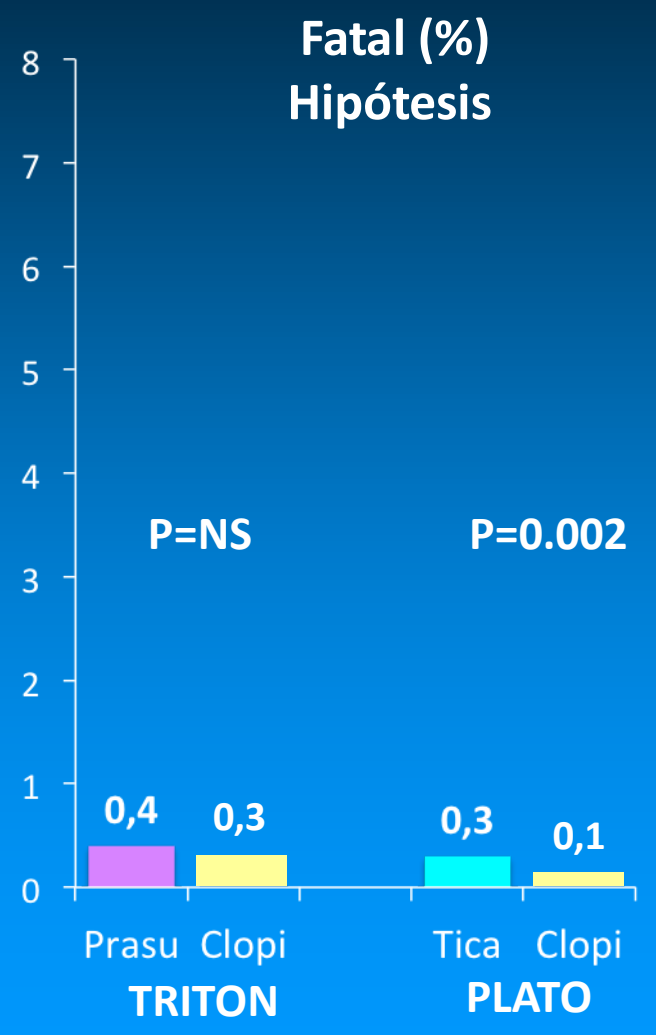


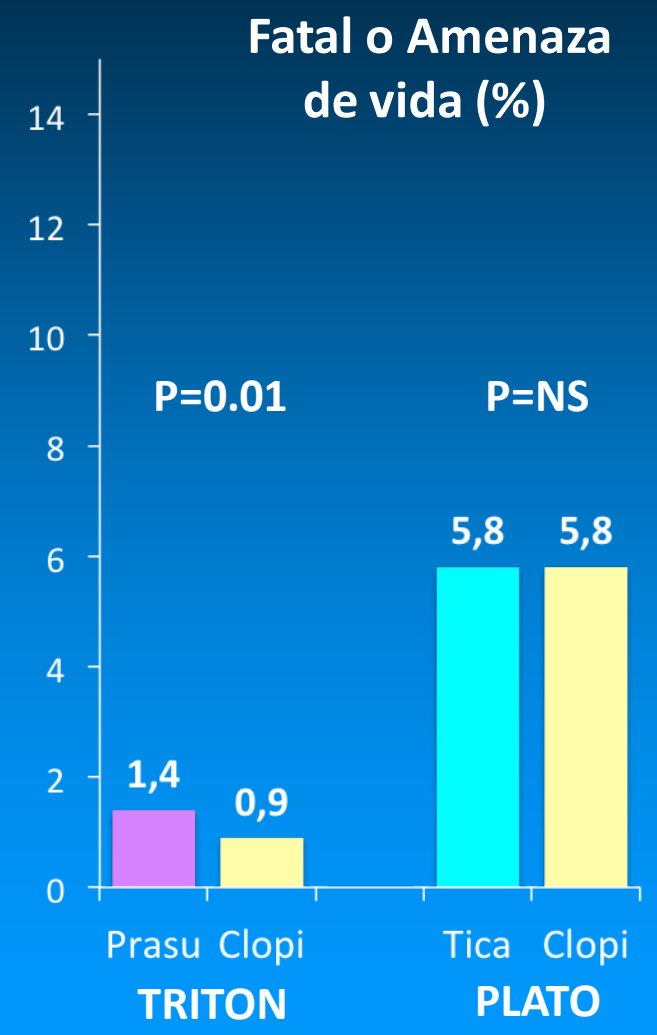


FR D#38 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado







FR D#39 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Isquemia versus sangrado

Riesgo

Beneficio

Aspirina (ATT)	Clopidogrel (CLARITY)	Clopidogrel (COMMIT)	Prasugrel (TRITON)	Ticagrelor (PLATO)
1-2 sangrados extracraneales adicionales	0.2% aumento en sangrado mayor (p=0.64)	0.03% aumento en sangrado mayor (p=0.59)	0.6% aumento en sangrado no CRM-relacionado	0.6% aumento abs solo en sangrado no-CRM relacionado
38 eventos vasculares menos por 1000 pts tratados	36% reducción en ARI ocluida, muerte o reIAM	9% reducción en muerte, reIAM o stroke	21% reducción en muerte CV, IAM o stroke	16% reducción en muerte CV, IAM o stroke

FR D#40 - 2012

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
El problema del sangrado

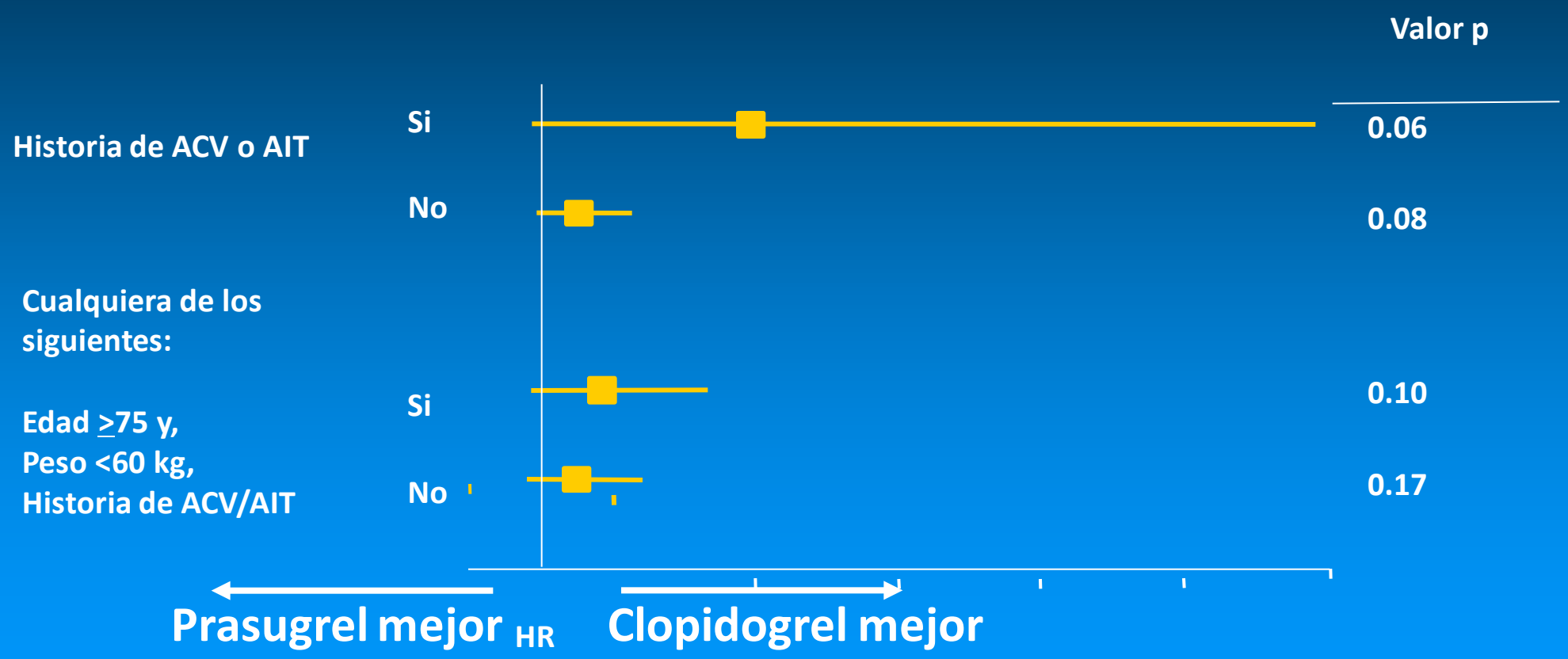
¿Cómo reducir el riesgo de sangrado?

1. Adecuada evaluación de riesgo hemorrágico
2. Evitar sobredosis
3. Emplear la terapia antitrombótica el menor tiempo posible
4. Protección gástrica
   a. Interacción clopidogrel – inhibidores bomba protones aún controversial
   b. Pacientes con alto riesgo de HDA (añosos, HDA previa, H. Pylori + , uso de ACO o corticoides)

4. Prevención sangrado sitio de punción
   a. Acceso radial (RRR 63%, RIVAL Trial, ACC 2011)
   b. Menor tamaño posible del introductor
   c. Pronto retiro de introductor

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª
Prasugrel

TRITON TIMI 38 – Subgrupos Sangrado mayor no CRM



FR D#42 - 2012

Wiviott SD. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Ticagrelor

PLATO

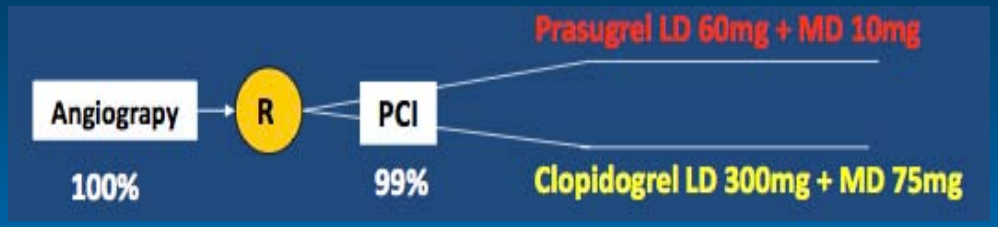
All patients	Ticagrelor (n=9,235)	Clopidogrel (n=9,186)	p value*
Dyspnoea, %			
Any	13.8	7.8	<0.001
With discontinuation of study treatment	0.9	0.1	<0.001
Neoplasms arising during treatment, %			
Any	1.4	1.7	0.17
Malignant	1.2	1.3	0.69
Benign	0.2	0.4	0.02
% increase in creatinine from baseline			
At 1 month	10 ± 22	8 ± 21	<0.001
At 12 months	11 ± 22	9 ± 22	<0.001
Follow-up visit	10 ± 22	10 ± 22	0.59
% increase in uric acid from baseline			
At 1 month	14 ± 46	7 ± 44	<0.001
At 12 months	15 ± 52	7 ± 31	<0.001
Follow-up visit	7 ± 43	8 ± 48	0.56

- EPOC
- Disfunción renal
- Hiperuricemia

Wallentin L. *N Engl J Med 2009;361:1045-1057.*

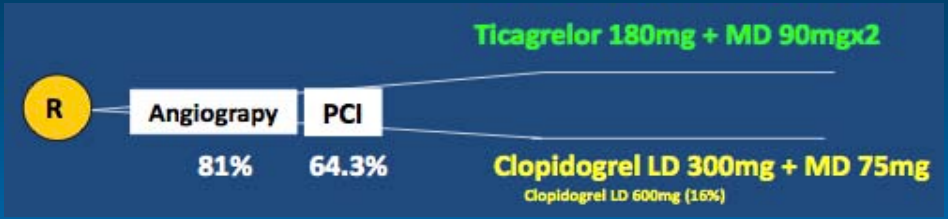
Doble antiagregación plaquetaria en el paciente con Angioplastia 1ª Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor?

Prasugrel vs. Clopidogrel (TRITON)



- TRITON: PCI en SCA
- Màs rápido inicio de acción
- Irreversible
- Más sangrado no CRM
- Más sangrado CRM (conocer anatomia?)
- Contraindicaciones: ACV
- Warning: alto riesgo de sangrado, < 60 kg, > 75 años (ajuste dosis)

Ticagrelor vs. Clopidogrel (PLATO)



- PLATO: SCA con PCI, TM, CRM
- SCA TM o CRM: ticagrelor, clopidogrel
- Más rápido inicio y FIN de acción
- Más sangrado no CRM
- Compliance
- Claritromicina, ketoconazol
- Warning: alto riesgo de sangrado, EPOC, asma, bloqueo AV, bradicardia, gota

Muchas gracias

Dra. Florencia Rolandi

Florencia.rolandi@gmail.com

Cost per day ($)	5.80	5.37	6.92 (3.46 x 2)
Cost per 4.5-day ACS admission	69.60 (600 mg loading dose, 12 tabs)	53.70 (10 tabs)	34.60 (10 tabs)
Estimates ACS cases per year (334 patients)	$23,246.40	$17,935.80	$11,556.40