

PREVENCION SECUNDARIA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO. PAPEL DE LOS ANTIAGREGANTES

Dr. José María García Acuña
Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria
Hospital Clínico y Universitario de Santiago

Beneficios del tratamiento del IAM

Restaurar flujo coronario

Limitar carga trombótica

Reducir efecto isquemia

Limitar área de infarto

Preservar función VI

Anti-
isquémicos

Anti –
trombóticos

ICP, stents

Prevención Secundaria en el SCA

- **1. Situación Actual del SCA en España.**
- 2. Control de los Factores de Riesgo Cardiovascular.
- 3. Tratamiento antitrombótico: Antiagregantes plaquetarios
- 4. Betabloqueantes.
- 5. Control de los lípidos: Estatinas.
- 6. Control del eje Renina-Angiotensina.
- 7. Antialdosterónicos.

SCA en España-2013

115,752 síndromes coronarios agudos en España en 2013

30,426 (38.7% de IAM, 26,3% de SCA)

Muertes pre-hospitalarias

85,326 (73.7%)

Pacientes hospitalizados

32,611 (38.2%)
SCA con elevación ST

47,579 (55.8%)
SCA Sin Elevación ST

5,136 (6.0%)
No-clasificable

15,929 (18.7%)
Angina inestable

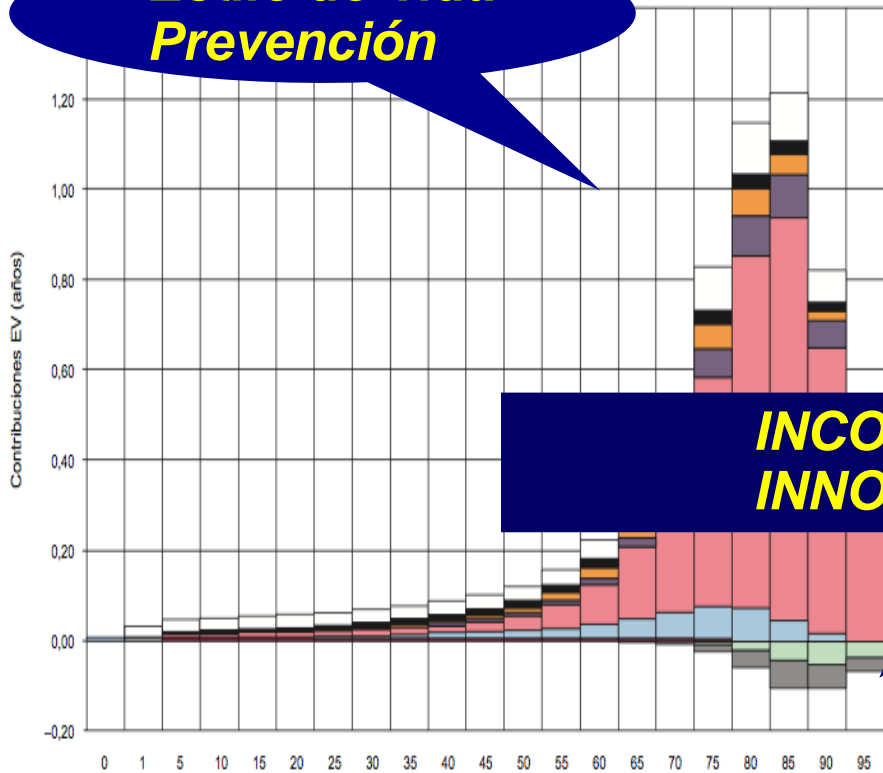
69,397 (81.3%)
Infarto de miocardio

454 (2.9%)
Muertes Intra-hospitalarias

8,206 (11.8%)
Muerte a 28-días

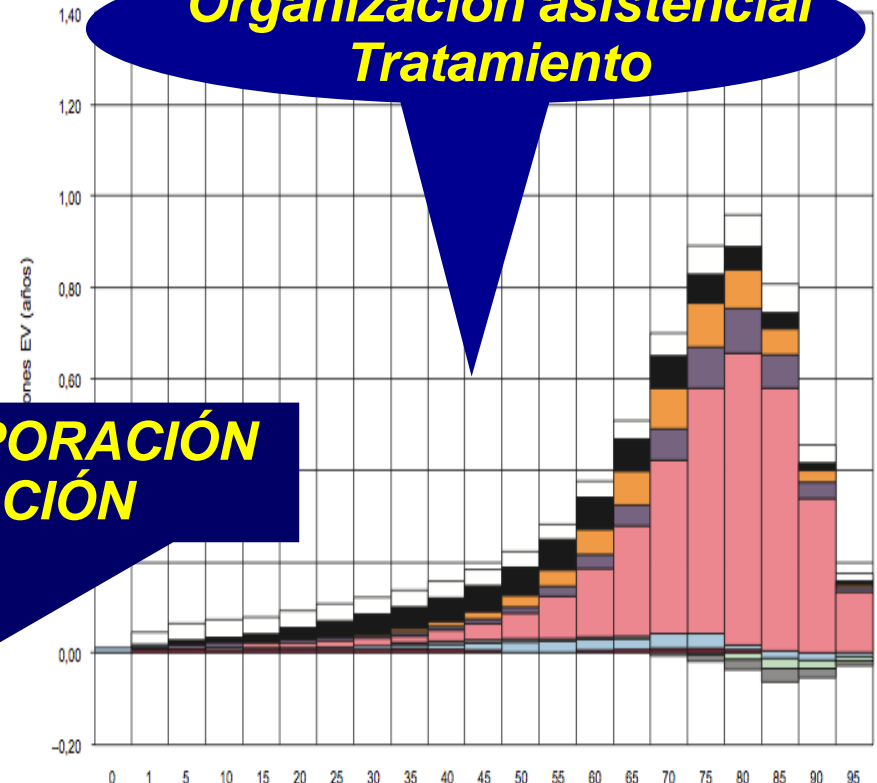
Contribución de la mortalidad CV a la esperanza de vida en España de 1980 a 2009

**Estilo de Vida
Prevención**



Mujeres 1980-2009

**Organización asistencial
Tratamiento**



Varones 1980-2009

■ Infecciosas ■ Tumores ■ Mentales ■ Nerviosas ■ Cardiovasculares ■ Respiratorias ■ Digestivas ■ Externas ■ Otras

Mortalidad por cardiopatía isquémica

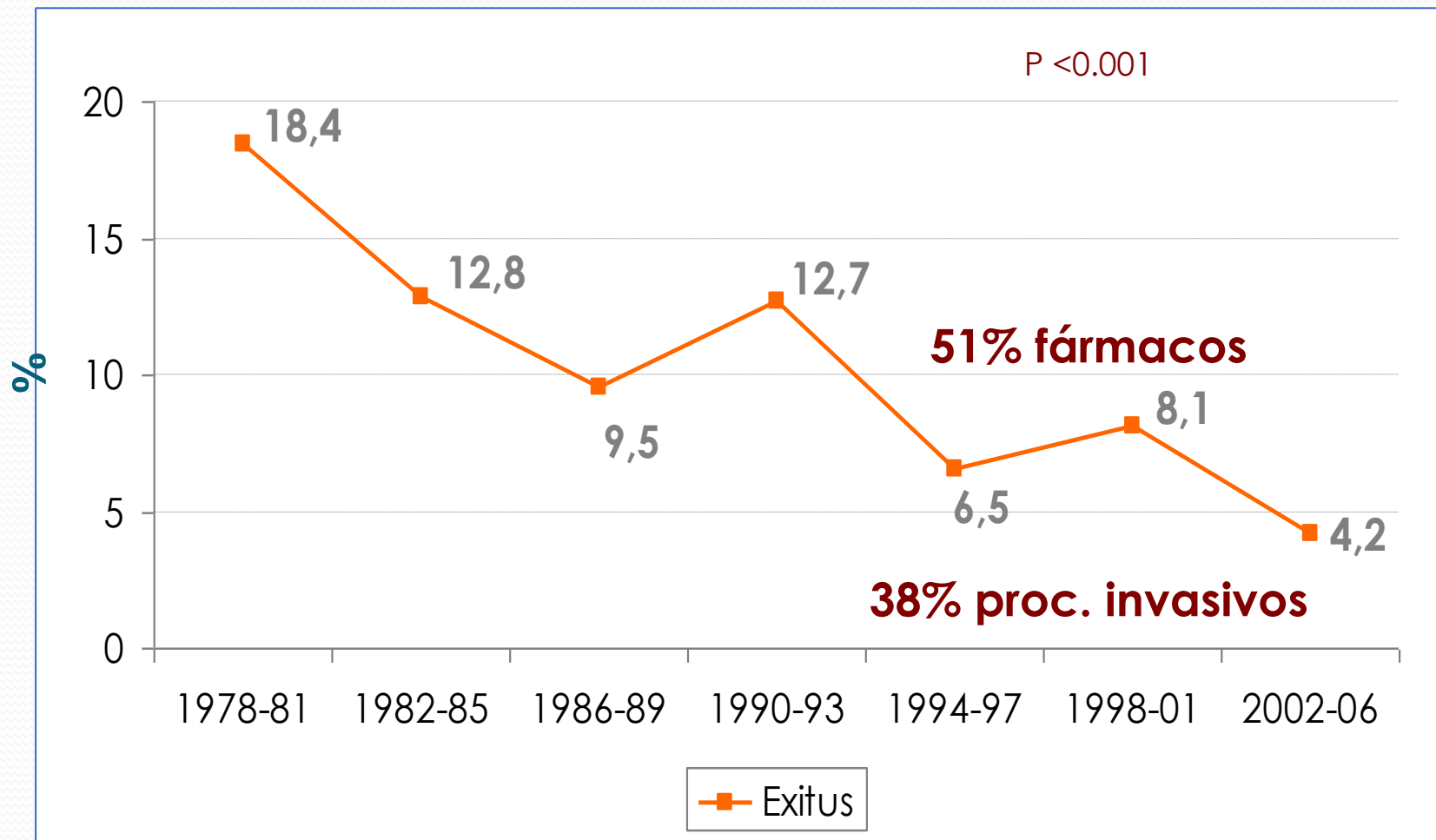
España 1950-2014



Evolución de la letalidad a 28 días.

Primer IAM con onda Q.

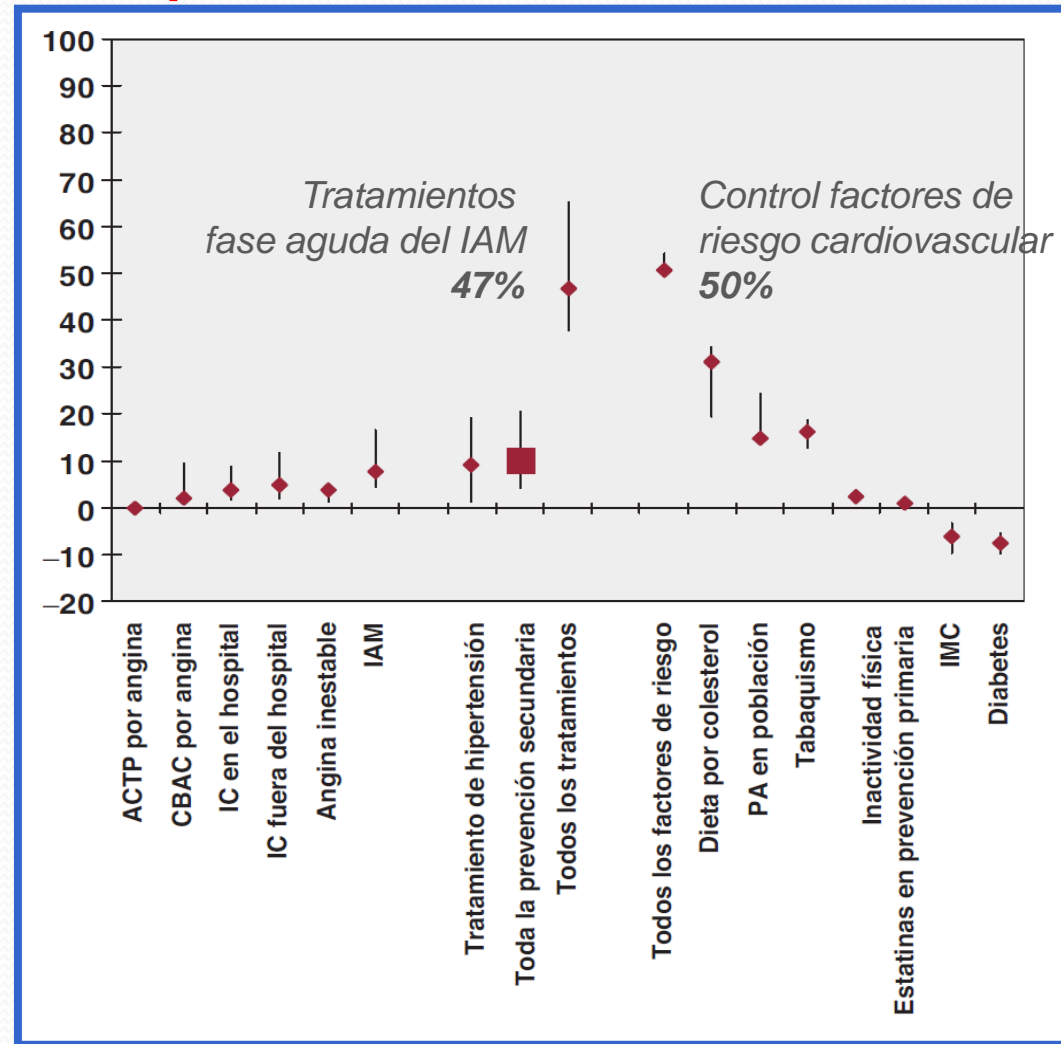
Girona 1978-2006



Mortalidad por Cardiopatía Isquémica. Modelo IMPACT en España (1988-2005)

- Contribución en el descenso de mortalidad por cardiopatía isquémica 1988-2005

- Tratamiento del infarto de miocardio 47%
- Modificación de los factores de riesgo 50%

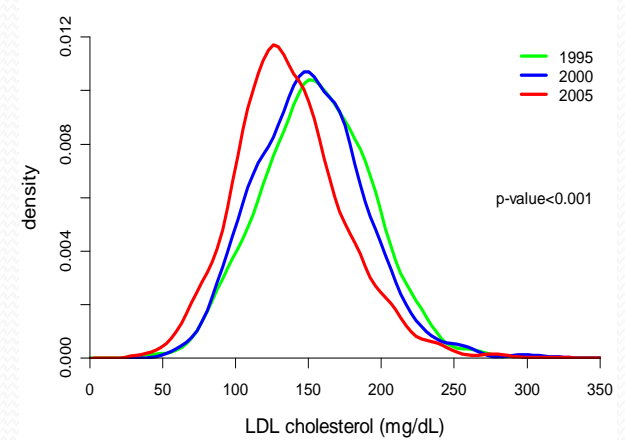


Cambios en la prevalencia de factores de riesgo de CI (1995-2010)

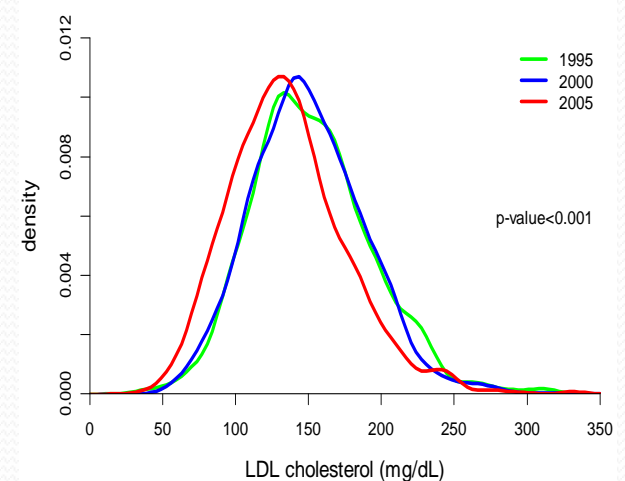
- Modificación en la prevalencia de factores de riesgo modifica la incidencia de cardiopatía isquémica
 - *Descenso colesterol LDL*
 - Incremento obesidad
 - Mejor control de hipertensión arterial

Distribución del colesterol de LDL en la población de 35-74 años de Girona

Hombres



Mujeres



Prevención Secundaria en el SCA

- 1. Situación Actual del SCA en España.
- 2. Control de los Factores de Riesgo Cardiovascular.
- 3. **Tratamiento antitrombótico: Antiagregantes plaquetarios**
- 4. Betabloqueantes.
- 5. Control de los lípidos: Estatinas.
- 6. Control del eje Renina-Angiotensina.
- 7. Antialdosterónicos.

TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO PREVENCION SECUNDARIA DEL SCA

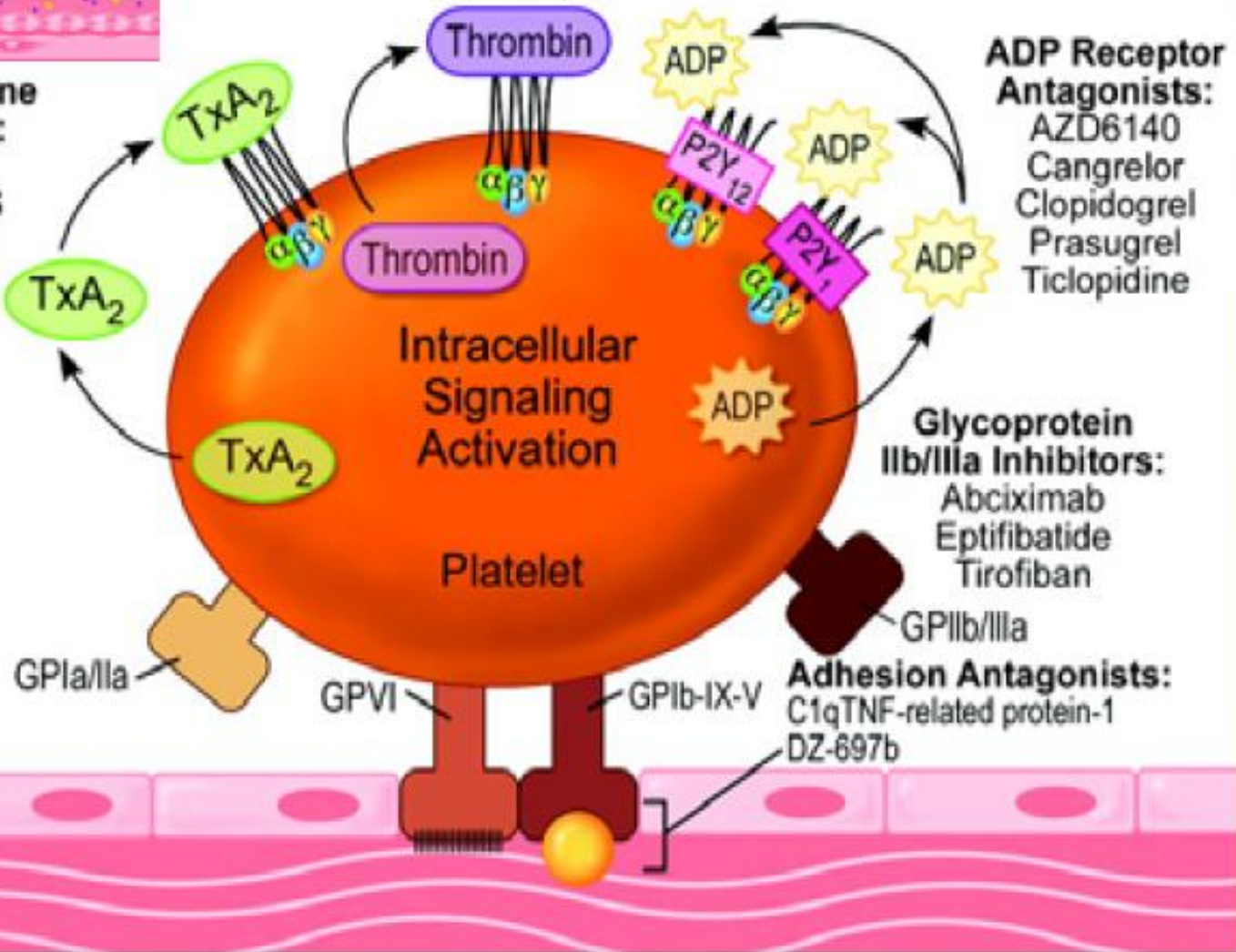
- 1. COMBINACION DE ASPIRINA Y CLOPIDOGREL.
- 2. LIMITACIONES DEL CLOPIDOGREL.
- 3. NUEVOS FARMACOS ANTITROMBOTICOS.
- 4. PROLONGACION DE LA DOBLE ANTIAGREGACION.
 - Evidencias a favor de prolongar la doble antiagregación.
 - CAPRIE
 - CHARISMA
 - TRAP 2ºP TIMI 50
 - Ensayos en marcha.



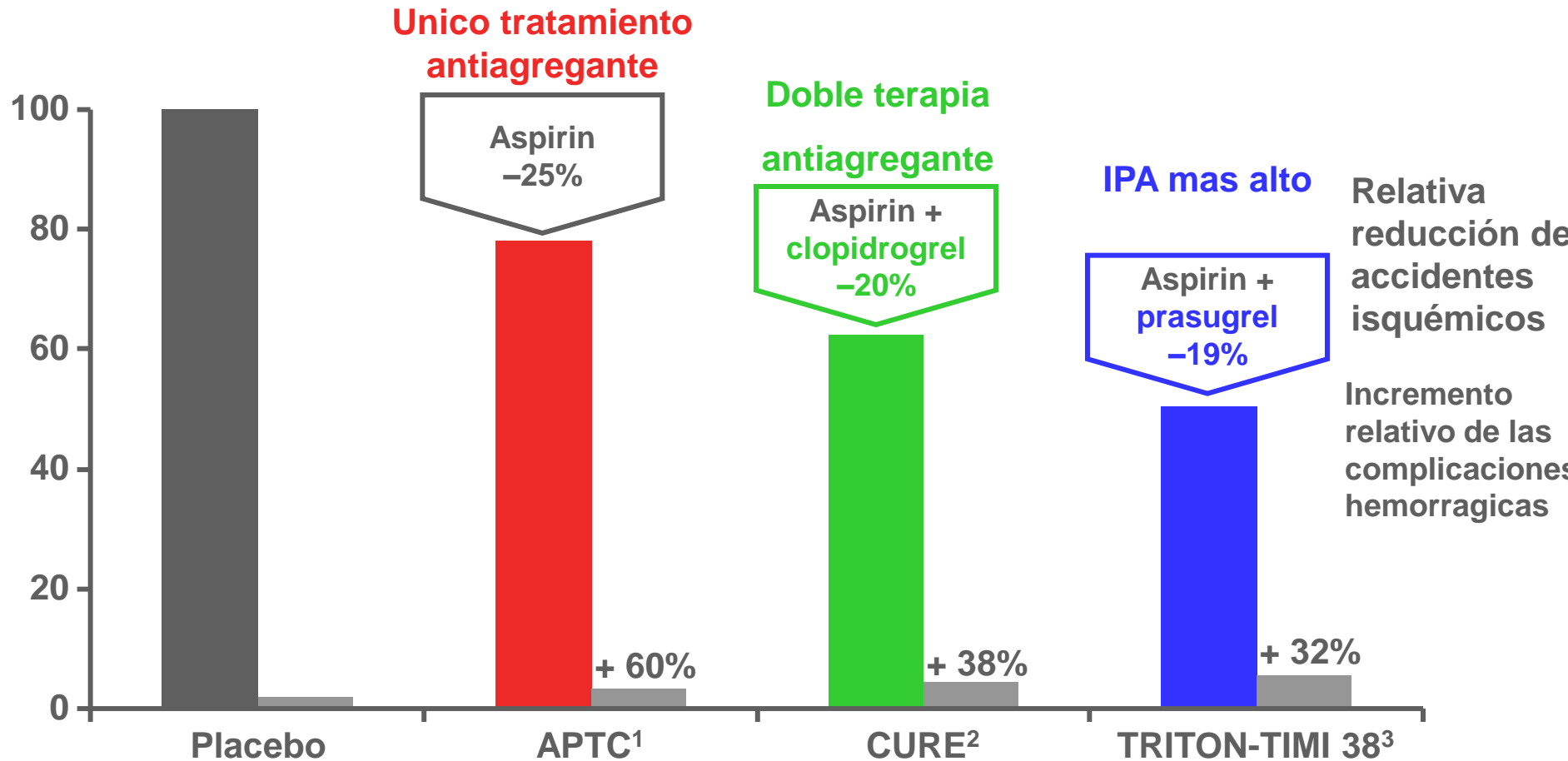
Thromboxane Inhibitors:
 Aspirin
 NCX-4016
 Ridogrel
 S18886

PAR Antagonists:
 E5555
 SCH530348

ADP Receptor Antagonists:
 AZD6140
 Cangrelor
 Clopidogrel
 Prasugrel
 Ticlopidine



La progresión del tratamiento antiplaquetario



¹Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106

²Yusuf S, et al. N Engl J Med 2001;345:494-502

³Wiviott SD, et al. N Engl J Med 2007;357:2001-15

Clopidogrel en la enfermedad cardiovascular

STEMI Agudo

UA/NSTEMI

ICP

Prevencción 2º Prevention 1ª

CLARITY*

CURE†

CREDO†

CAPRIE§
Lancet 1996

CHARISMA†

COMMIT†
(CCS-2)

CLARITY
↓20%CV death/MI/
re-isch
COMMIT
↓9%death/MI/stroke

↓18.4%CV
death/MI/
stroke

↓26.9%
death/MI/
stroke

↓8.7% risk
reduction
death/MI/
stroke

↓7%CV
death/MI/
stroke

STEMI

UA/NSTEMI

PCI

MI/Stroke/PAD

**High-Risk
Vascular Disease**

30 Días

1 Año

1 Año

1-3 Años

3.5 años

+ Beneficio

+ Beneficio

+ Beneficio

+ Beneficio

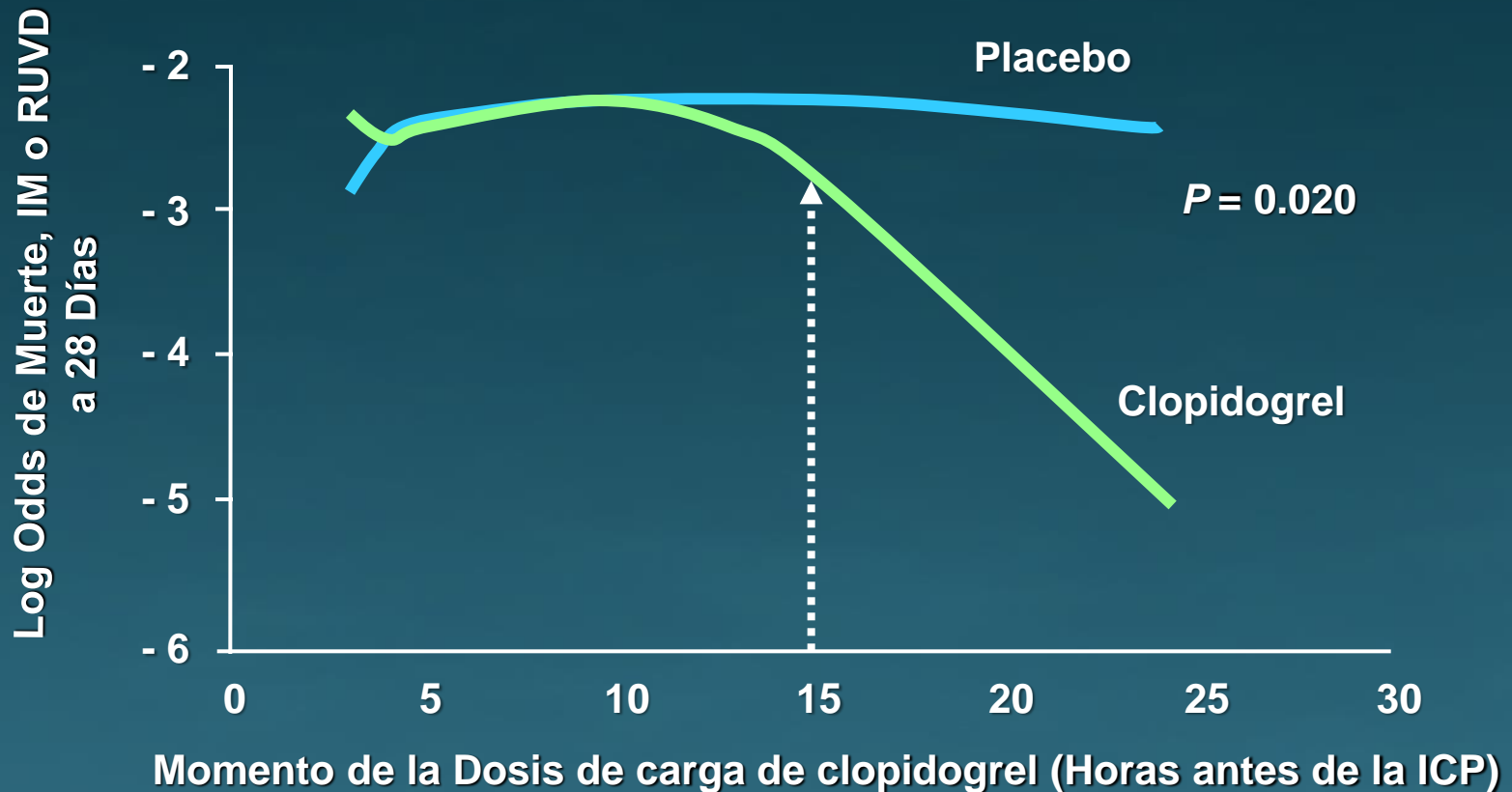
**Beneficio en pacientes
solo sintomaticos**

*Clopidogrel vs. placebo. †Clopidogrel + ASA. §Clopidogrel vs. ASA.

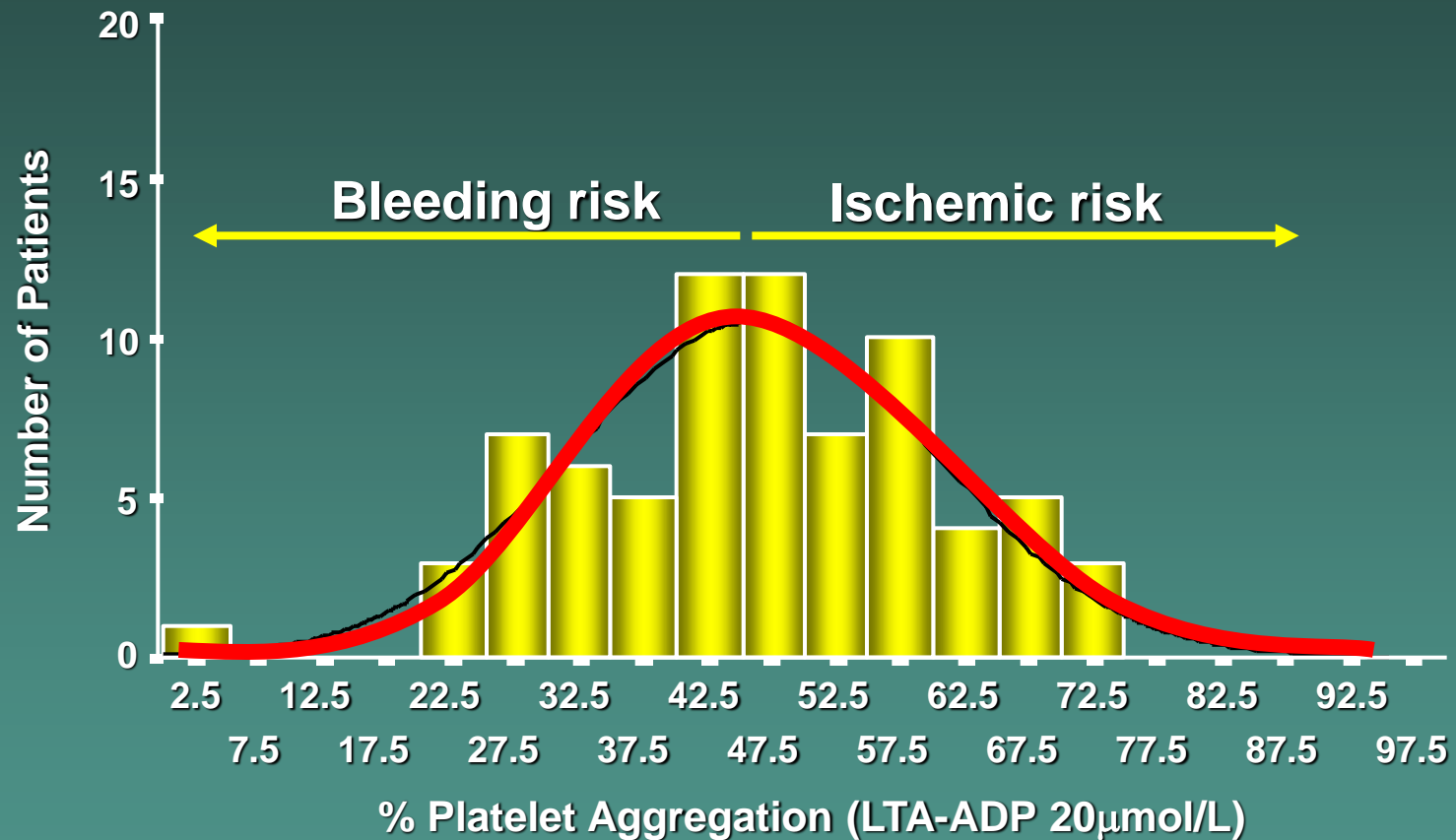
Limitaciones de las actuales Thienopiridinas

- Lento inicio y prolongado pretratamiento para ser eficaz en la PCI.
- Irreversibilidad de su efecto y el sangrado (especialmente relacionado con la CABG)
- Niveles modestos de IPA
- Respuesta variable

CREDO: Momento de Dosis de carga de Clopidogrel y riesgo de MACE



Individual Response Variability to Dual Antiplatelet Therapy in the Steady State Phase of Treatment



Métodos para medir la función plaquetaria

Chrono-log impedance
aggregometry



VerifyNow™



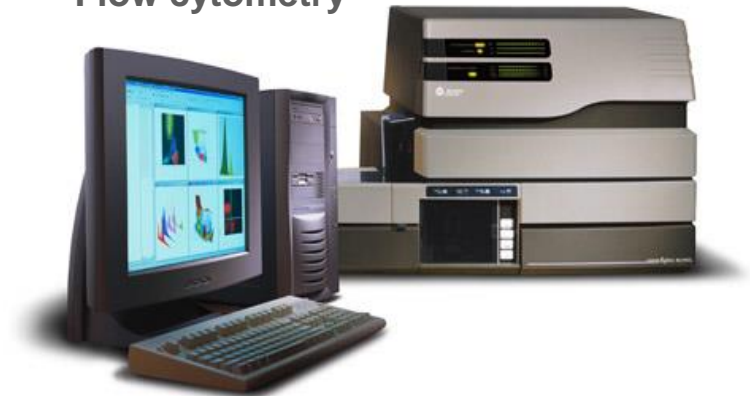
Plateletworks™



Born aggregation



Flow cytometry



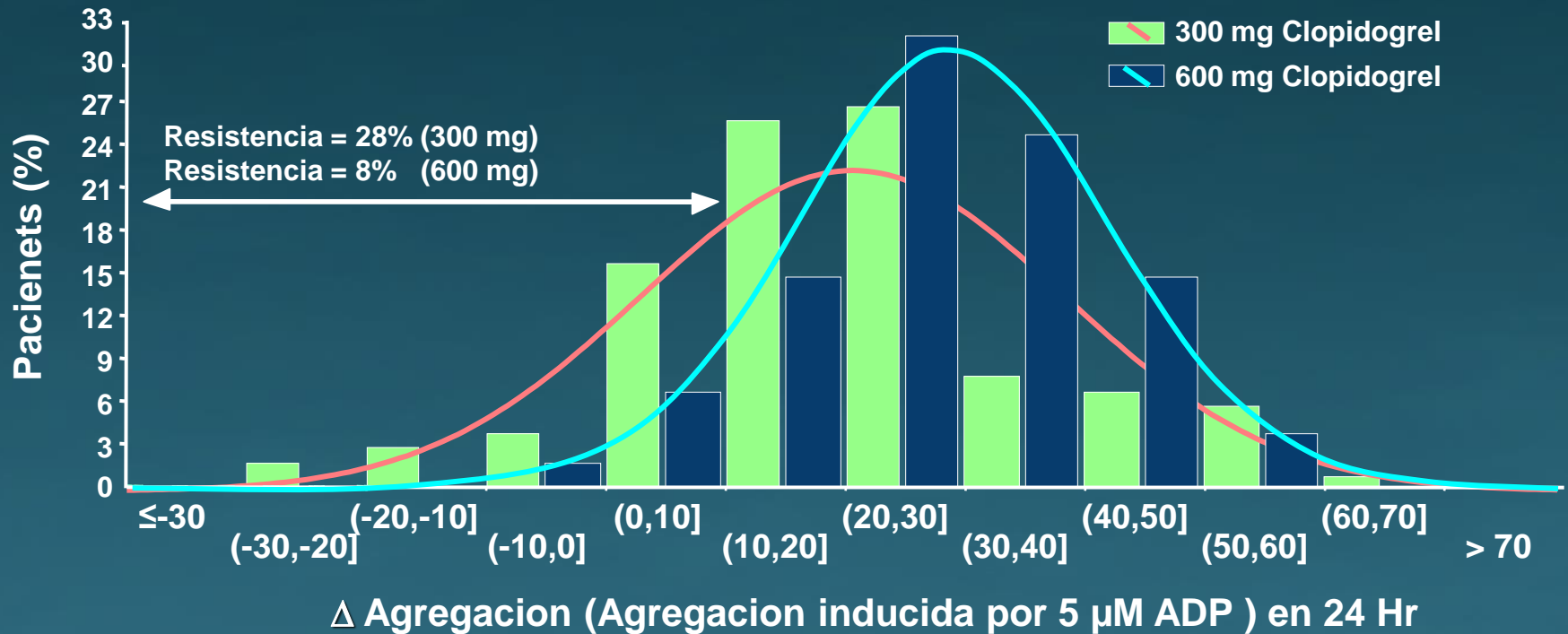
Multiplate®



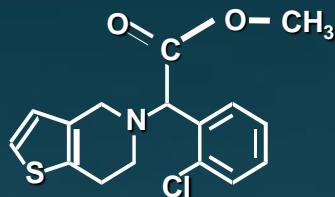
PFA-100®



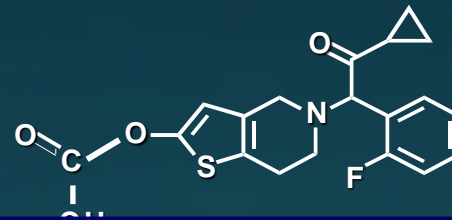
Variabilidad Respuesta Clopidogrel : Aumento de la Dosis (300 mg vs. 600 mg)



Otra Respuesta a la Variabilidad del Clopidogrel: Cambiar el agente

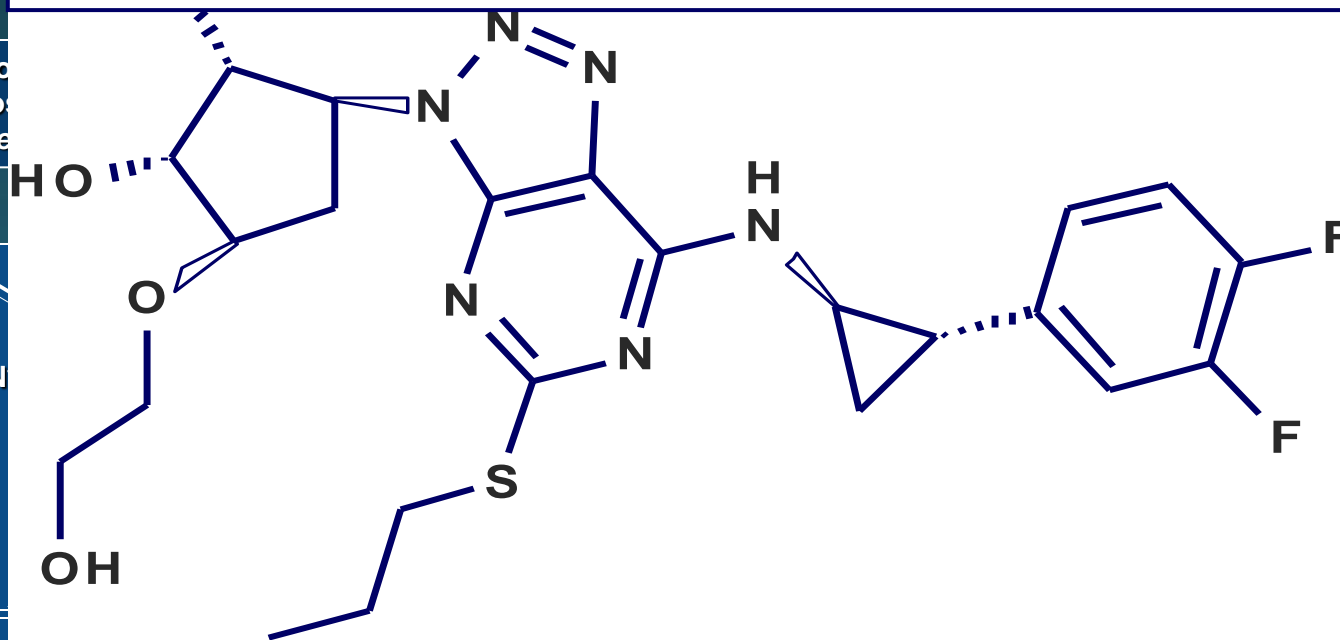


Pro-droga



Ticagrelor es una ciclo-pentil-triazolo-pirimidina (CPTP)

85% Metabo
Inactivo
Esterase



Metabolito Activo

Metabolito Activo

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

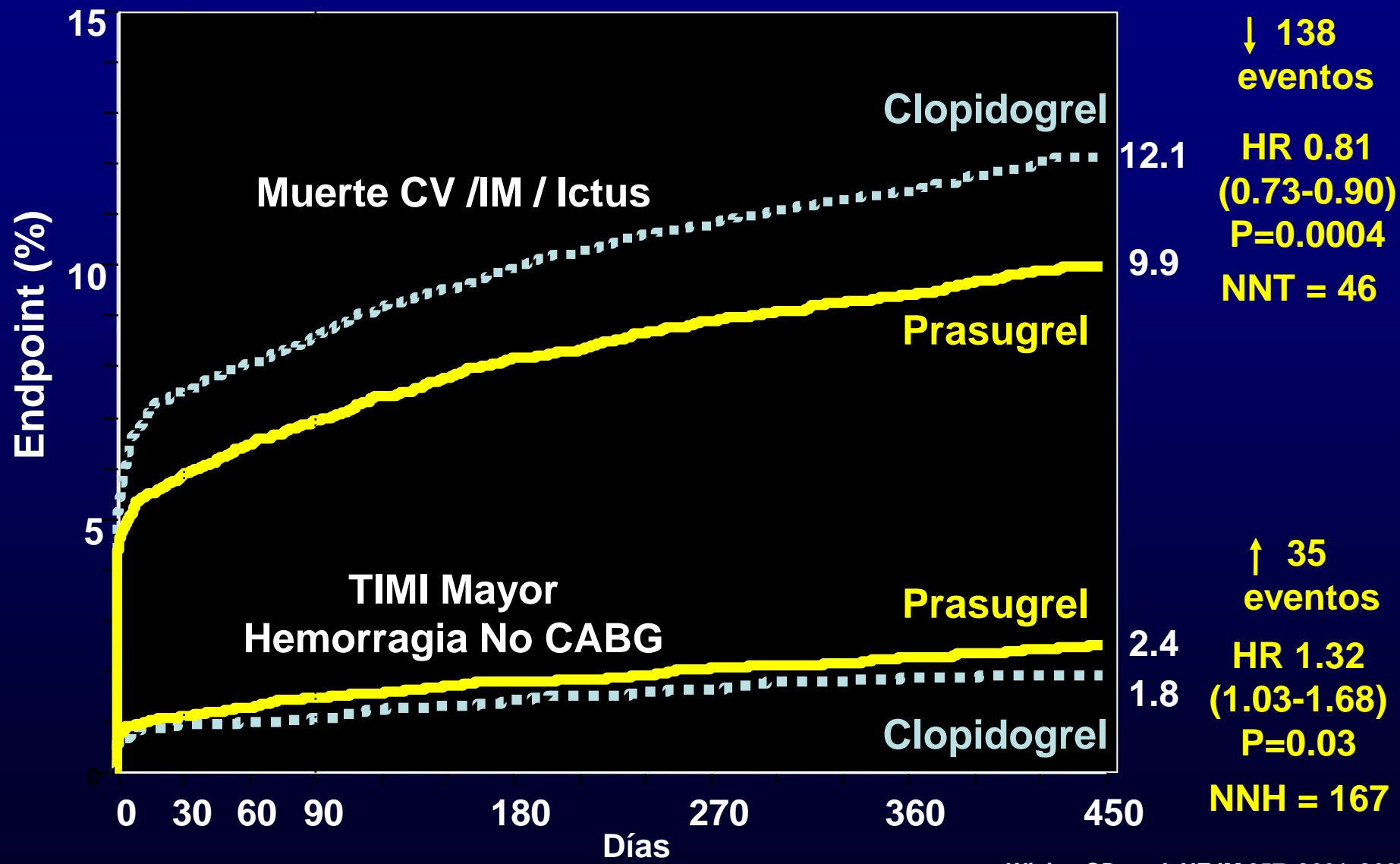
1° endpoint: CV death, MI, Stroke

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

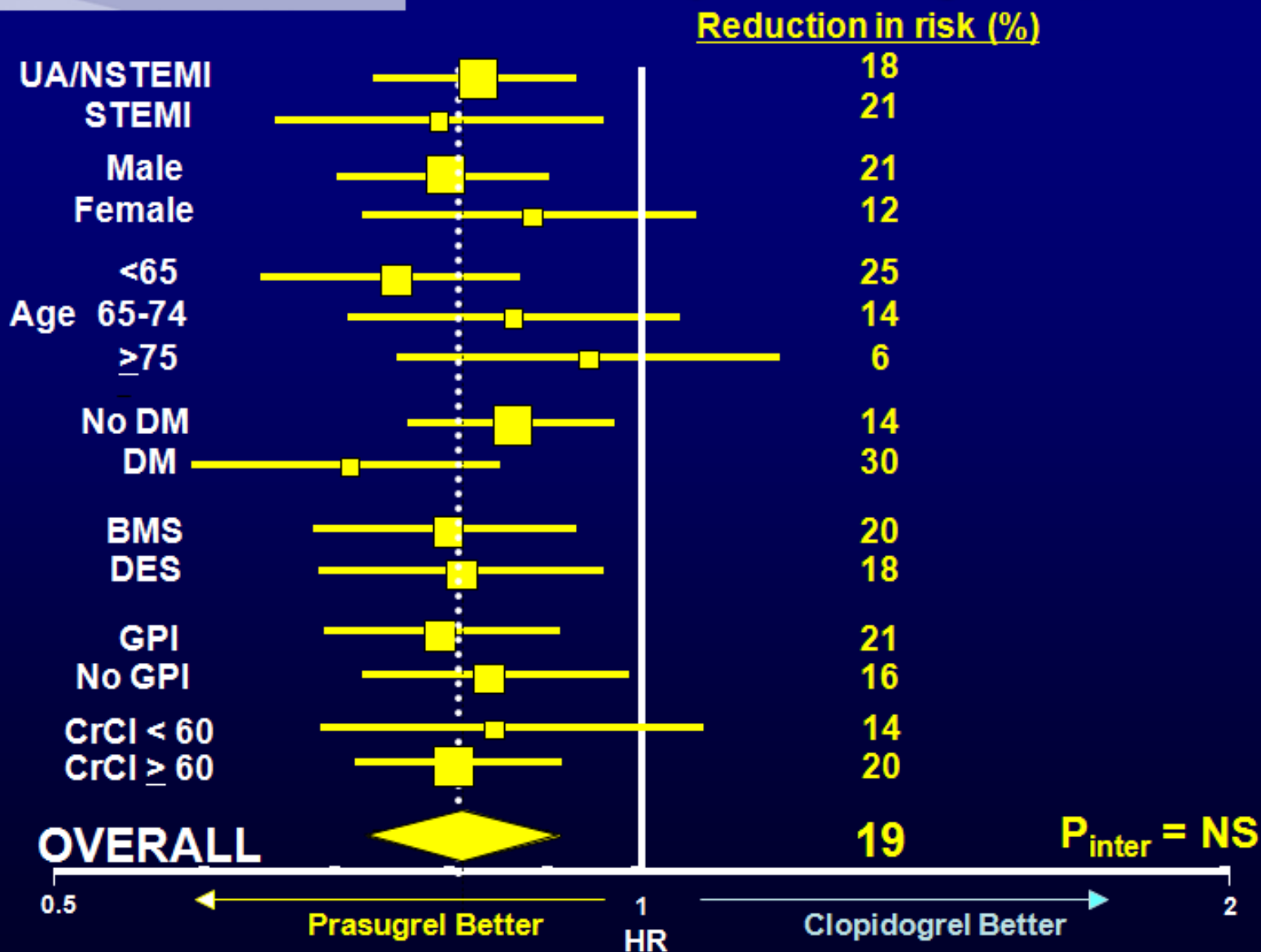
Safety endpoints: TIMI major bleeds, Life-threatening bleeds

Key Substudies: Pharmacokinetic, Genomic

Balance de Eficacia y Seguridad



CV Death, MI, Stroke Major Subgroups

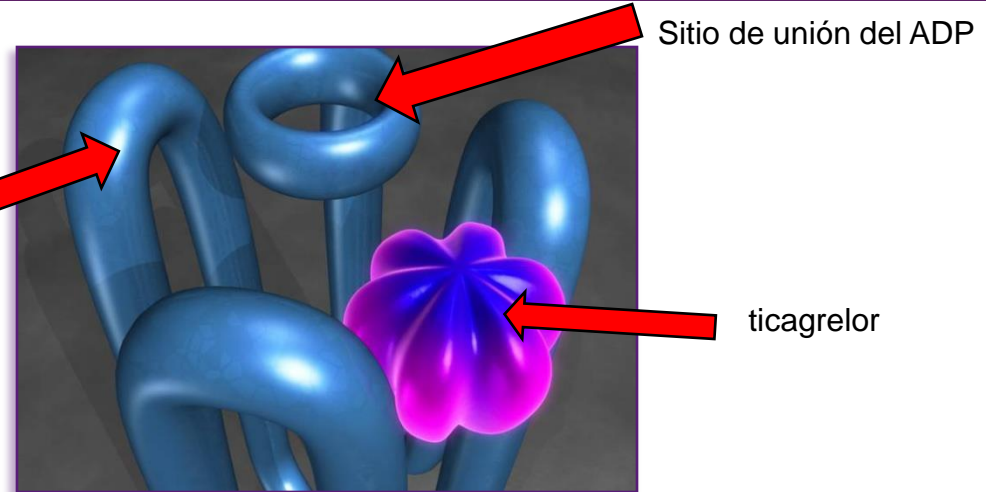


Ticagrelor: Propiedades farmacodinámicas

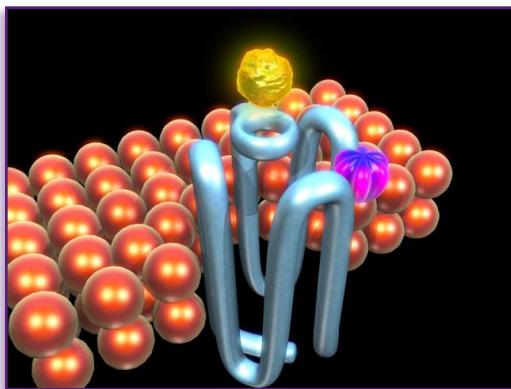
Mecanismo de acción

Receptor P2Y₁₂ de la plaqueta

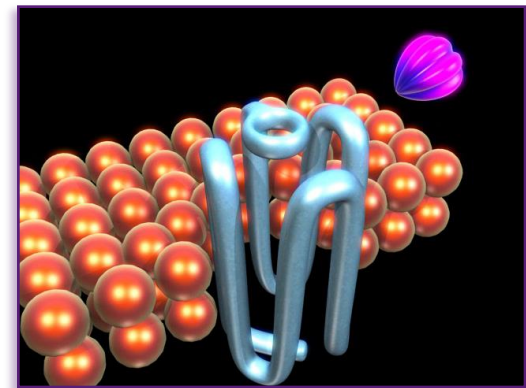
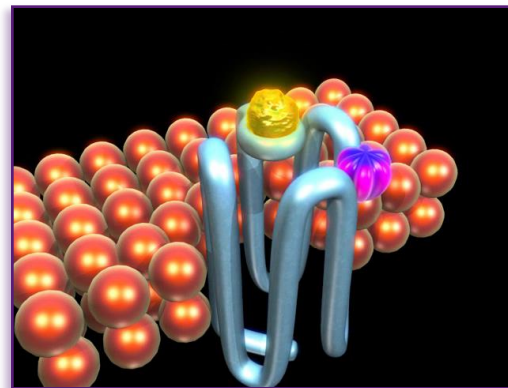
- Se une directamente al receptor P2Y₁₂ e interacciona reversiblemente con el receptor, para prevenir la activación y agregación plaquetaria (las tienopiridinas se unen covalentemente al sitio de unión del receptor P2Y₁₂ del ADP para el resto de la vida de la plaqueta).



Ticagrelor se une a un área distinta del sitio de unión del ADP

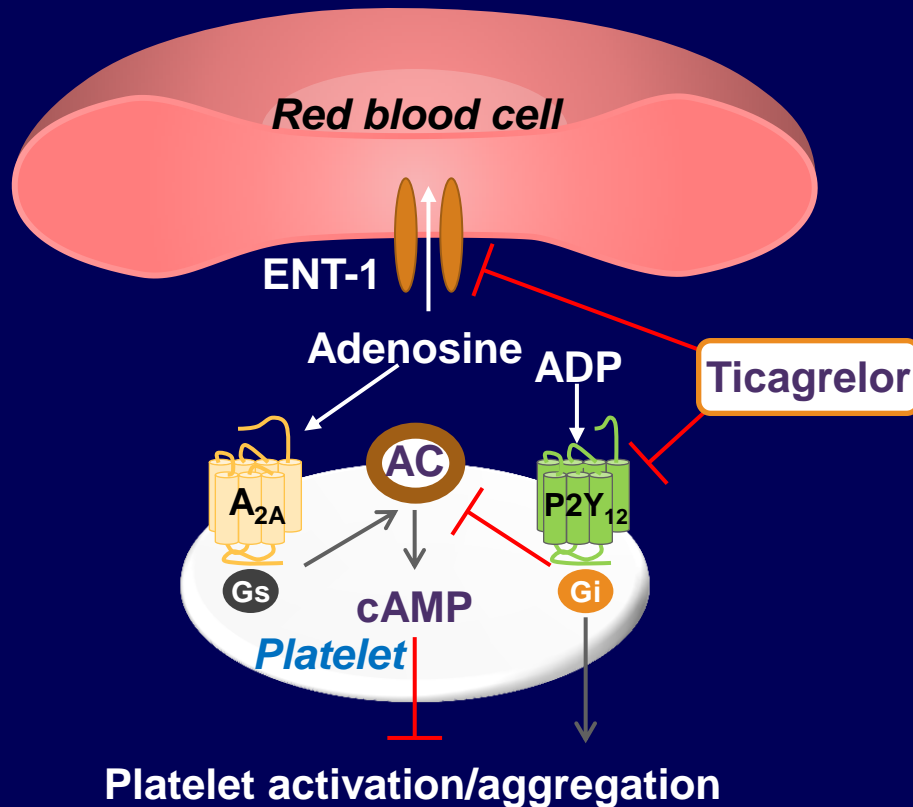


ADP se une pero no activa el receptor



Receptor permanece intacto tras la disociación

Ticagrelor inhibits adenosine uptake via the nucleoside transporter ENT-1



- In addition to its antiplatelet effects via the P2Y₁₂ receptor, ticagrelor also enhances local adenosine response by inhibition of the ENT-1 transporter¹⁻⁵
- Enhanced local adenosine response may result in:
 - Additional inhibition of platelet aggregation/activation^{*3}
 - Cardioprotection⁶
 - Vasodilation^{5,7,8}
 - Modulation of inflammation
 - Dyspnoea⁷

*See figure. Figure adapted from Nylander S, et al. (2013).

AC, adenylyl cyclase; ADP, adenosine diphosphate; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; ENT, equilibrative nucleoside transporter.

References in slide notes.

Estudio PLATO

El estudio **PLATO** analizó la hipótesis de que...
ticagrelor estaría asociado a un riesgo menor de recurrencia de
acontecimientos trombóticos en una amplio espectro de pacientes con SCA en
comparación con clopidogrel y que esto se lograría con una tasa de
hemorragia clínica y un perfil de seguridad global aceptables

Estudio PLATO:

- 43 países
- 862 centros
- 18.624 pacientes

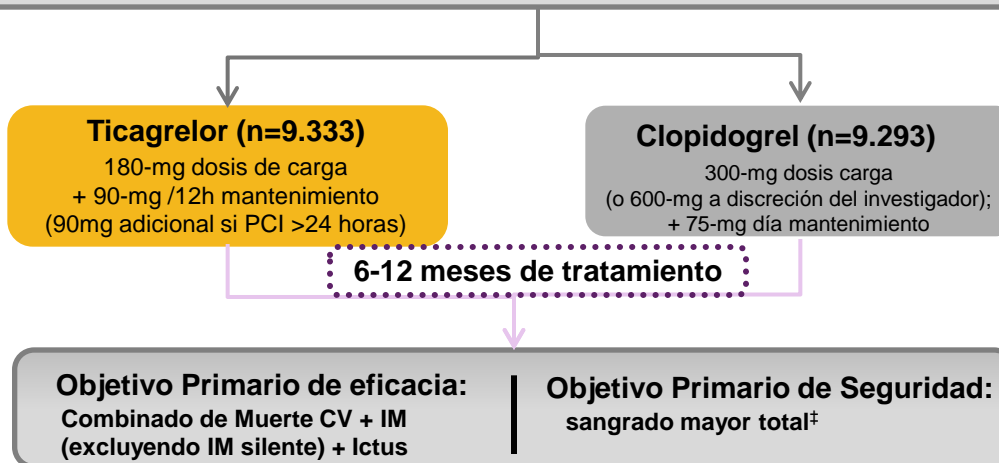


PLATO: Diseño del estudio

**SCASEST (riesgo moderado/alto) y SCACEST (si PCI primaria).
Todos recibiendo AAS. Pre-tratados con Clopidogrel o no.
Aleatorizados en <24 horas desde evento índice (N=18.624)**

Estrategia de tratamiento inicial:

- Manejo farmacológico (n=5.216 — 28,0%)
- Manejo invasivo (n=13.408 — 72,0%)

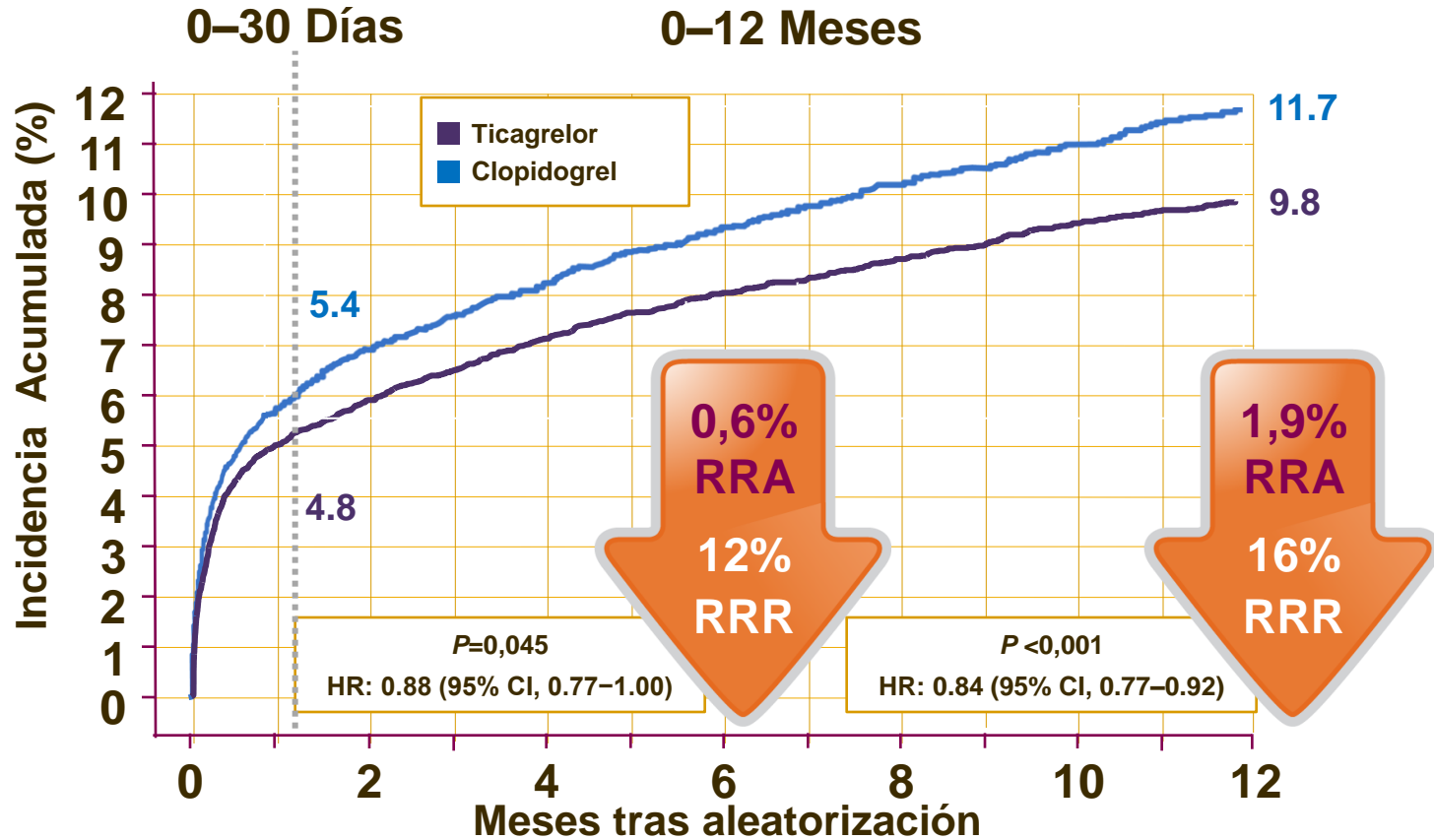


* Se aleatorizarán pacientes con IMCEST programados para ICP primaria; sin embargo, podían no haber sido sometidos a ICP.

† Se permitía una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en pacientes no tratados previamente con Clopidogrel, permitiéndose una dosis adicional de 300 mg más a discreción del investigador.

‡ El estudio PLATO amplió la definición de hemorragia mayor para ser más completa comparada con los estudios previos realizados en los pacientes con SCA. El criterio principal de valoración de la seguridad fue la primera ocurrencia de cualquier acontecimiento hemorrágico mayor.

Ticagrelor en el Estudio PLATO redujo significativamente la variable combinada de mortalidad CV, IM e ictus comparado con clopidogrel

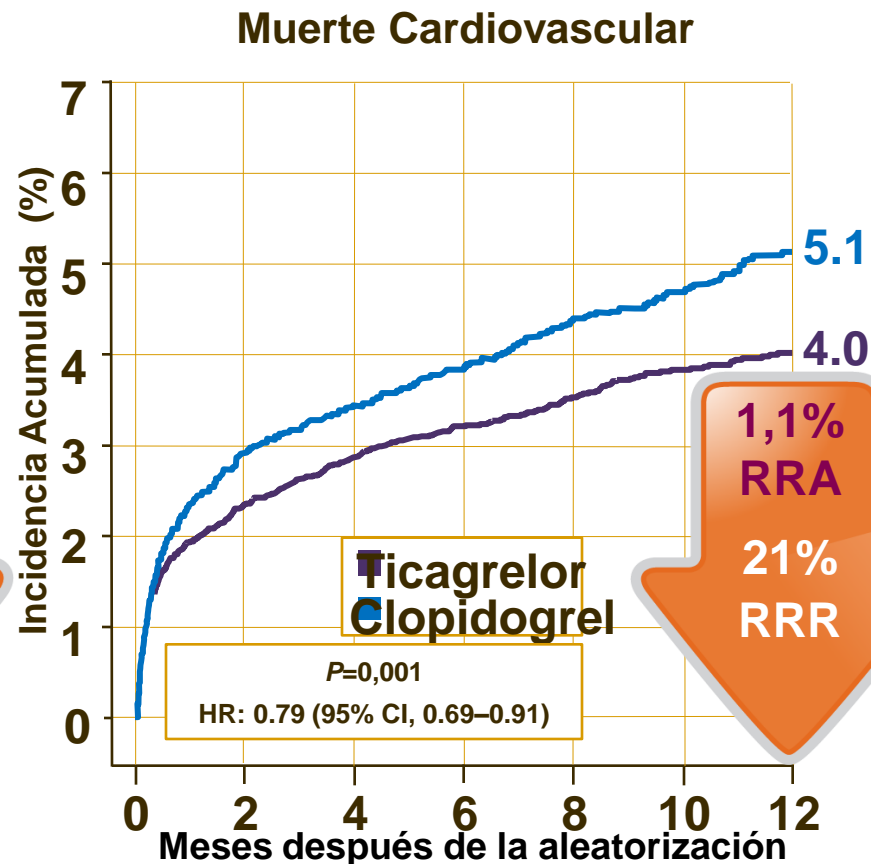
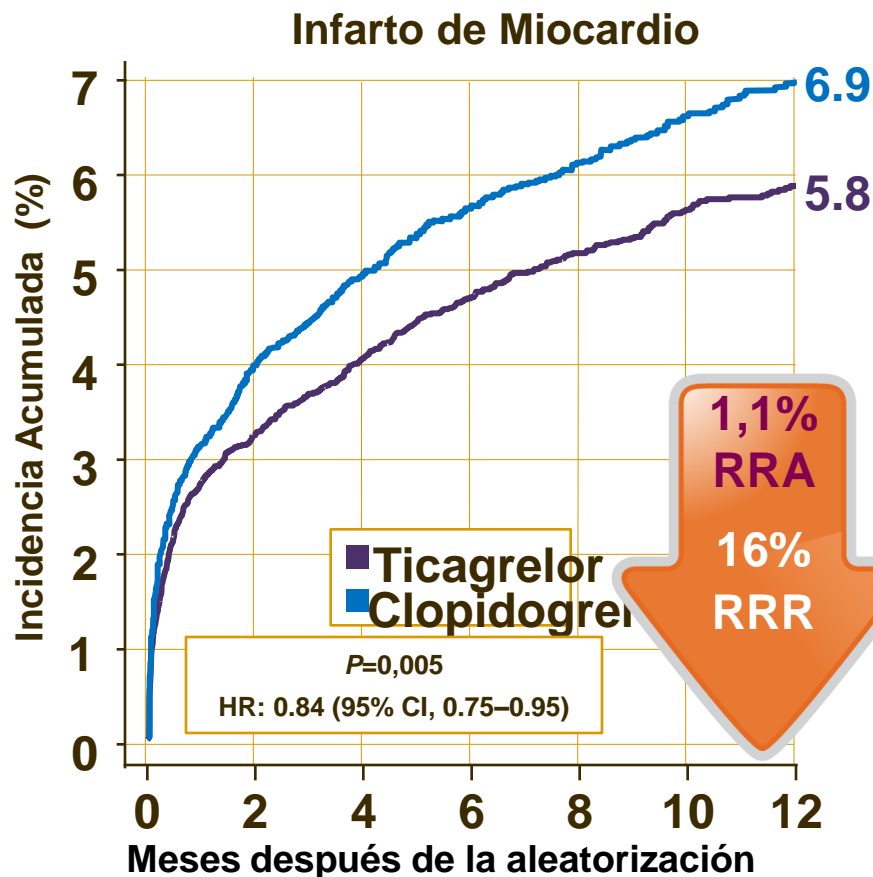


Ticagrelor	9.333	8.628	8.460	8.219	6.743	5.161	4.147
Clopidogrel	9.291	8.521	8.362	8.124	6.650	5.096	4.047

Ambos grupos incluían AAS.

PLATO

Ticagrelor redujo además los criterios secundarios de valoración de la eficacia la incidencia de IM y muerte CV



La tasa de ictus de Ticagrelor no fue significativamente diferente de Clopidogrel (1,5% frente a 1,3%), $P=0,225$.

Ambos grupos incluían AAS

PLATO: Sangrados según criterios del estudio

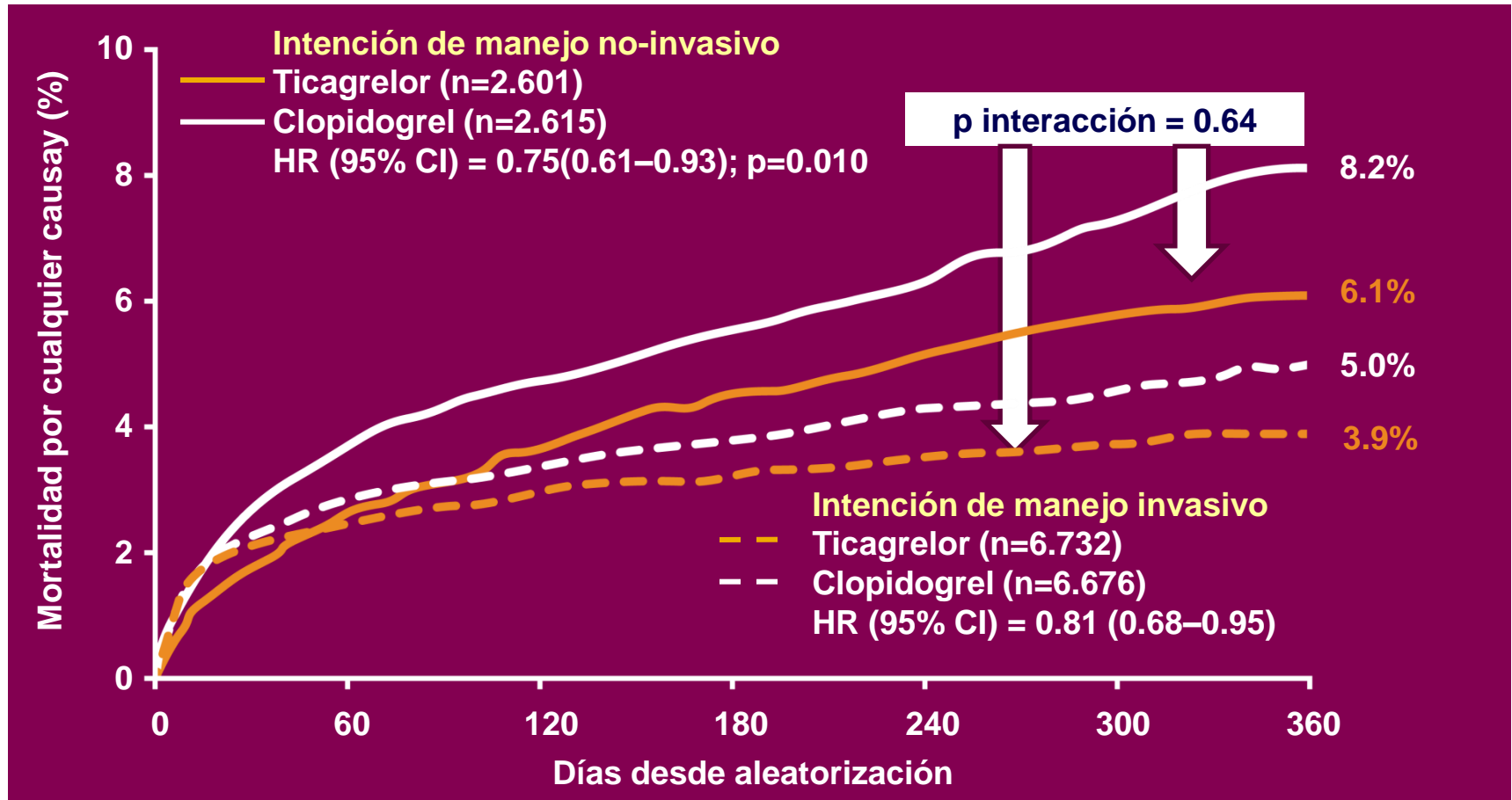
Criterio de valoración	Grupo de ticagrelor	Grupo de clopidogrel	Razón de riesgo o razón de posibilidades, del grupo de ticagrelor (IC 95%) [†]	Valor de p
Criterios de seguridad principales — n°/n° total (%)				
Criterio de valoración	Grupo de ticagrelor	Grupo de clopidogrel	Razón de riesgo o razón de posibilidades, del grupo de ticagrelor (IC 95%) [†]	Valor de p
Hemorragia grave, criterios del estudio	961/9235 (11,6)	929/9186 (11,2)	1,04 (0,95–1,13)	0,43
Hemorragia que exigió una transfusión de concentrado hematíes	818/9235 (8,9)	809/9186 (8,9)	1,00 (0,91–1,11)	0,96
Hemorragia con riesgo de muerte o mortal, criterios del estudio	491/9235 (5,8)	480/9186 (5,8)	1,03 (0,90–1,16)	0,70
Hemorragia mortal	20/9235 (0,3)	23/9186 (0,3)	0,87 (0,48–1,59)	0,66
Hemorragia mortal no intracraneal	9/9235 (0,1)	21/9186 (0,3)		0,03
Hemorragia intracraneal	26/9235 (0,3)	14/9186 (0,2)	1,87 (0,98–3,58)	0,06
Mortal	11/9235 (0,1)	1/9186 (0,01)		0,02
No mortal	15/9235 (0,2)	13/9186 (0,2)		0,69
Hemorragia grave relacionada con bypass aortocoronario, criterios del TIMI	619/9235 (7,4)	654/9186 (7,9)	0,95 (0,85–1,06)	0,32
Hemorragia grave relacionada con bypass aortocoronario, criterios del estudio	446/9235 (5,3)	476/9186 (5,8)	0,94 (0,82–1,07)	0,32
Hemorragia grave o leve, criterios del estudio	1339/9235 (16,1)	1215/9186 (14,6)	1,11 (1,03–1,20)	0,008
Hemorragia grave o leve, criterios del TIMI [‡]	946/9235 (11,4)	906/9186 (10,9)	1,05 (0,96–1,15)	0,33

[†] Se muestran la razón de riesgo de todos los criterios de seguridad, excepto las hemorragias que requirieron una transfusión de concentrados de eritrocitos, para las que se muestran los cocientes de probabilidad. La p calculada con el test exacto de Fisher.

PLATO - No Invasivo

El beneficio con ticagrelor en la variable principal de eficacia, es consistente para todos los pacientes, independientemente del tipo de manejo

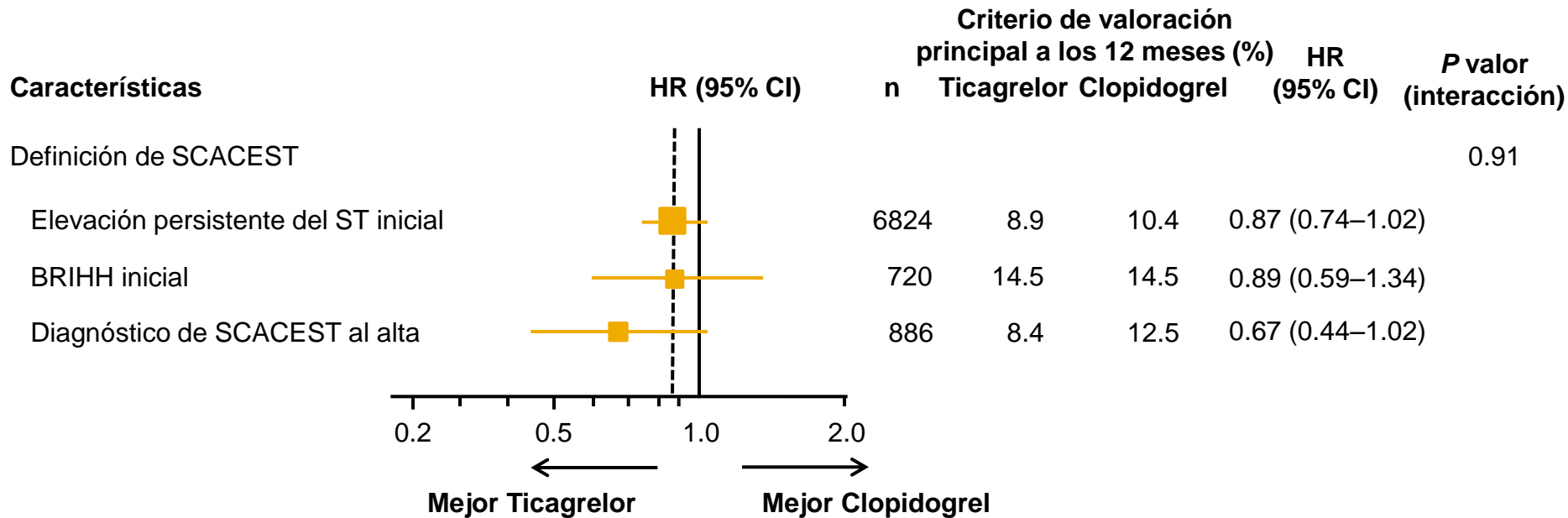
Mortalidad por cualquier causa



PLATO SCACEST

Análisis de sensibilidad en pacientes diagnosticados con SCACEST

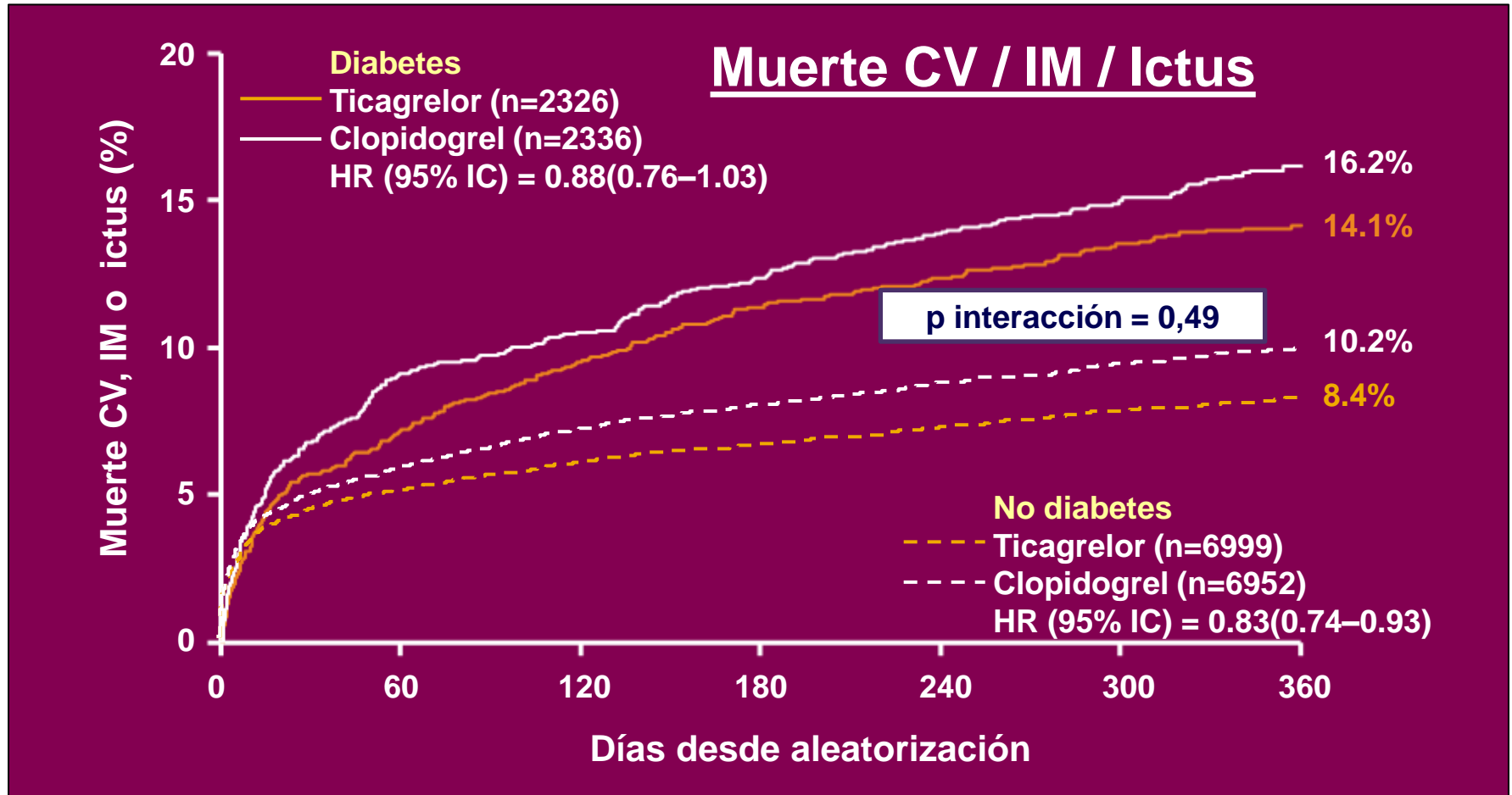
- El análisis de sensibilidad se llevó a cabo para buscar consistencia en los resultados utilizando definiciones diferentes de la población SCACEST/IAMCEST total.
 - Además de los 7.544 pacientes con un diagnóstico inicial de SCACEST (incluyendo BRIHH), otros 886 pacientes fueron diagnosticados con SCACEST/IAMCEST al alta.



“Cuando cualquiera de estos 3 criterios fueron utilizados para definir el IAMCEST (n= 8.430), ticagrelor redujo la variable principal en forma significativa (HR 0.85; 95% IC, 0.74-0.97; P=0.02)”

PLATO - Diabetes

Objetivo Primario según presencia de DM

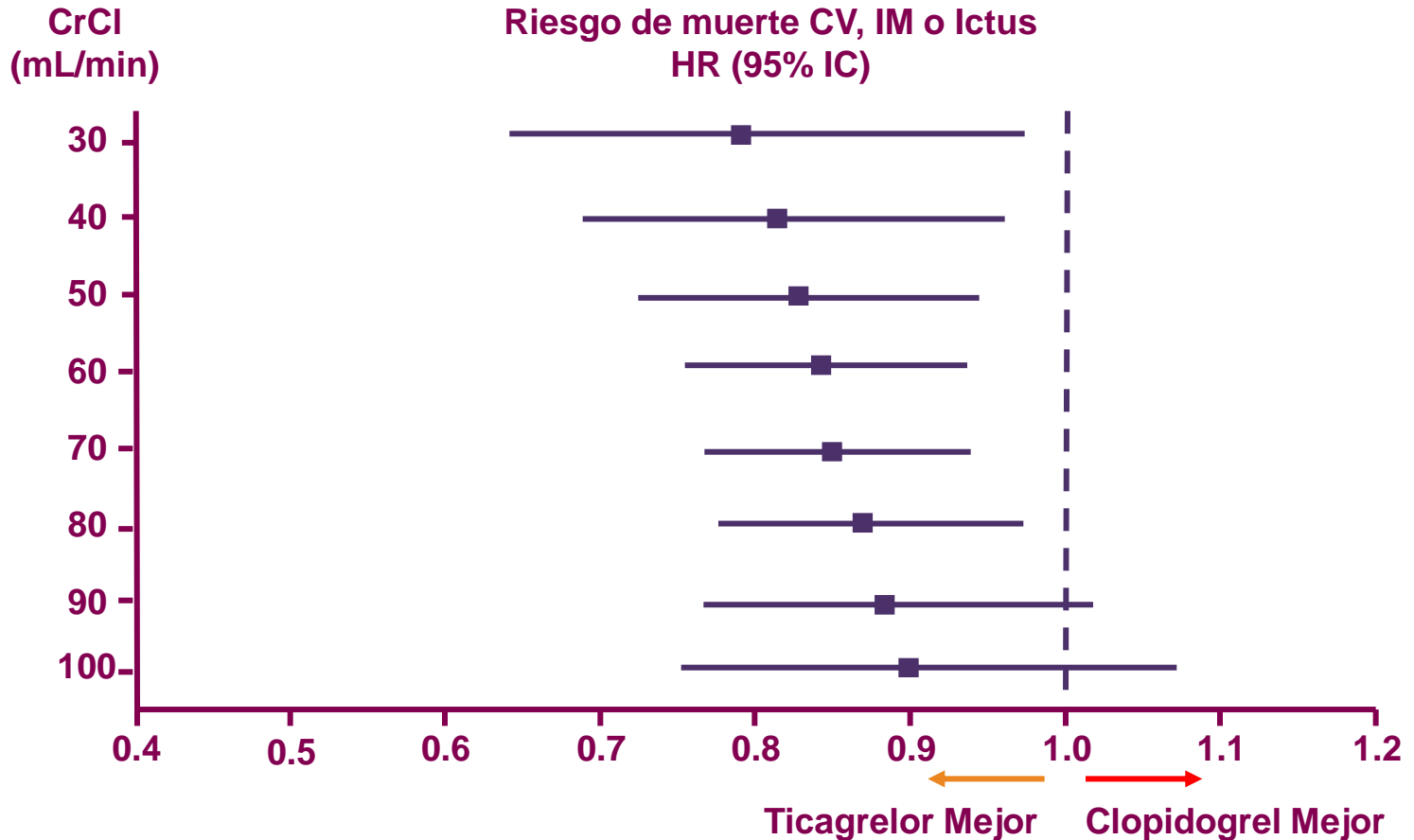


El beneficio del tratamiento con ticagrelor se apreció independientemente del diagnóstico de diabetes (p=0,49)

PLATO Renal

Objetivo Primario de Eficacia según CrCl

Muerte CV / IM / Ictus



En la medida en que empeora la función renal, se incrementa la eficacia de ticagrelor

CrCl: Aclaramiento de creatinina

Estudio PLATO

Resumen resultados

- En el Estudio PLATO, ticagrelor redujo significativamente el criterio compuesto de muerte CV, IM o ictus frente a clopidogrel a 1 año (1,9% RRA, 16% RRR, $P<0,001$, NNT=54).
- Ticagrelor redujo significativamente el IM frente a clopidogrel (16%).
- Ticagrelor redujo significativamente la mortalidad CV frente a clopidogrel (1,1% RRA, 21% RRR, $p=0,001$).
- En el Estudio PLATO, por cada 91 pacientes con SCA tratados con ticagrelor durante 1 año, en lugar de con clopidogrel, se evitaba 1 muerte CV (NNT=91).
- La reducción del riesgo absoluto con ticagrelor frente a clopidogrel empieza pronto y se mantiene durante el año que dura el régimen de tratamiento del estudio.
- El beneficio de ticagrelor respecto a clopidogrel se refleja de forma consistente en los sub-análisis realizados.
- No hubo diferencias en los sangrados graves (excepto en los no relacionados con CABG)

SCACEST: ANTIAGREGACION

	COR	LOE	References
Antiplatelet therapy			
Aspirin			
• 162- to 325-mg load before procedure	I	B	(251–253)
• 81- to 325-mg daily maintenance dose (indefinite)*	I	A	(254,255,257)
• 81 mg daily is the preferred maintenance dose*	IIa	B	(253,254,263,264)
P2Y₁₂ inhibitors			
Loading doses			
• Clopidogrel: 600 mg as early as possible or at time of PCI	I	B	(253,258,259)
• Prasugrel: 60 mg as early as possible or at time of PCI	I	B	(260)
• Ticagrelor: 180 mg as early as possible or at time of PCI	I	B	(261)
Maintenance doses and duration of therapy			
<i>DES placed: Continue therapy for 1 y with:</i>			
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B	(260,262)
• Prasugrel: 10 mg daily	I	B	(262)
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B	(261)
<i>BMS† placed: Continue therapy for 1 y with:</i>			
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B	(260,262)
• Prasugrel: 10 mg daily	I	B	(262)
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B	(261)
<i>DES placed:</i>			
• Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor* continued beyond 1 y	IIb	C	N/A
• Patients with STEMI with prior stroke or TIA: prasugrel	III: Harm	B	(260)

Recommendations for oral antiplatelet agents (1)

Recommendations	Class	Level
Aspirin should be given to all patients without contraindications at an initial loading dose of 150-300 mg, and at a maintenance dose of 75-100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A
A P2Y ₁₂ inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	I	A
A proton pump inhibitor (preferably not omeprazole) in combination with DAPT is recommended in patients with a history of gastrointestinal haemorrhage or peptic ulcer, and appropriate for patients with multiple other risk factors (<i>H. elicobacter pylori</i> infection, age ≥ 65 years, concurrent use of anticoagulants or steroids).	I	A
Prolonged or permanent withdrawal of P2Y ₁₂ inhibitors within 12 months after the index event is discouraged unless clinically indicated.	I	C
Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pre-treated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is commenced).	I	B
Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) is recommended for P2Y ₁₂ -inhibitor-naïve patients (especially diabetics) in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI unless there is a high risk of life-threatening bleeding or other contraindications.	I	B

TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO PREVENCION SECUNDARIA DEL SCA

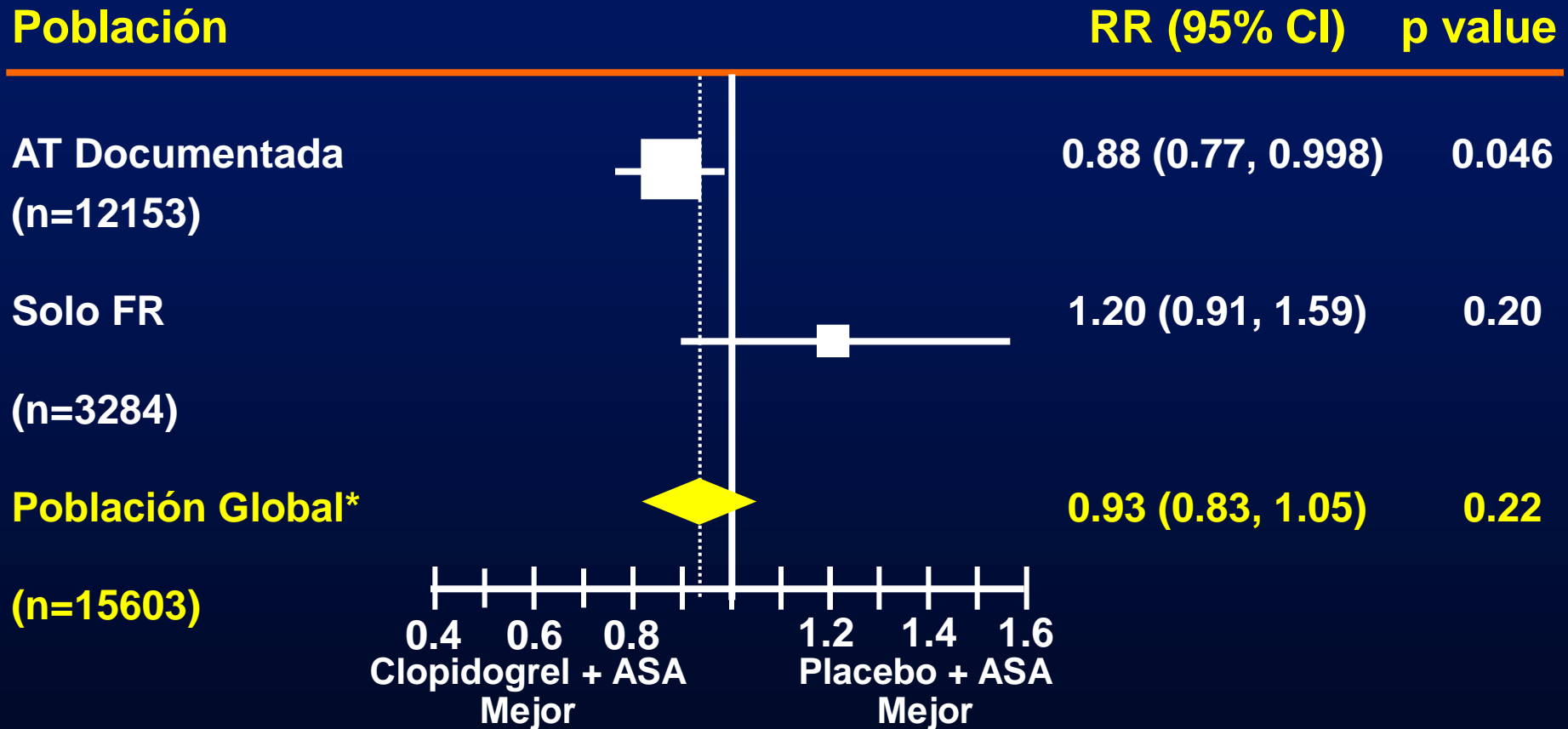
- 1. COMBINACION DE ASPIRINA Y CLOPIDOGREL.
- 2. LIMITACIONES DEL CLOPIDOGREL.
- 3. NUEVOS FARMACOS ANTITROMBOTICOS.
- **4. PROLONGACION DE LA DOBLE ANTIAGREGACION.**
 - Evidencias a favor de prolongar la doble antiagregación.
 - CAPRIE
 - CHARISMA
 - TRAP 2ºP TIMI 50
 - Ensayos en marcha.

Evidence for clinical benefit of extended DAPT

- CAPRIE^[CAPRIE steering committee 1996]
 - Clopidogrel monotherapy significantly reduced the risk of CV death, MI or stroke in patients with recent MI, recent stroke or symptomatic PAD compared with ASA after a mean follow-up of 1.9 years
- CHARISMA: *Post-hoc* subgroup analysis^[Bhatt 2007]
 - Clopidogrel + ASA continued to reduce the risk of CV events beyond 1 year of treatment in patients with symptomatic CV disease
- TRA2°P-TIMI 50: Pre-specified subgroup analysis^[Scirica 2012]
 - Vorapaxar added to ASA ± a thienopyridine reduced the risk of CV events after 3 years of treatment in patients with a prior MI
 - Bleeding was increased but a significant overall net clinical benefit was observed

Estudio CHARISMA.

Objetivo Primario (IM/Ictus/Muerte CVC). Grupos Pre-especificados

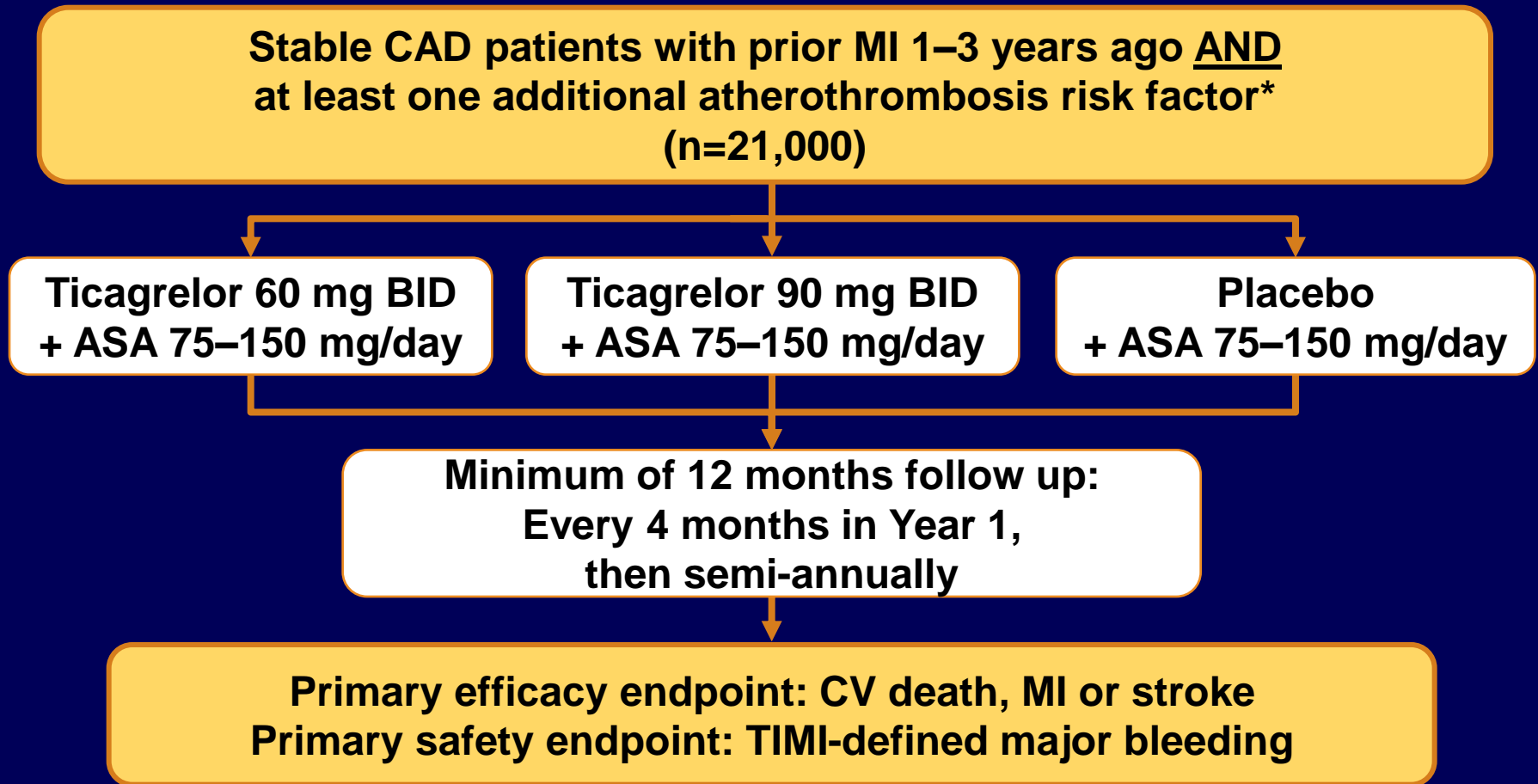


* Test de heterogenicidad (p=0.045) in análisis de subgrupos pre-especificados (AT Documentada y FR).
AT=Aterotrombosis

PEGASUS-TIMI 54: Rationale and study aim

- The use of DAPT has been shown to further reduce the risk of ischaemic events versus ASA alone in patients with ACS^[Yusuf 2001; Sabatine 2005]
- However, the optimal duration of DAPT remains to be determined
- Although landmark trials showed a continued accrual of benefit beyond the immediate period following the ACS, the approximate duration of trials was only 1 year^[Antman 2008; Yusuf 2001; Wallentin 2009]
- The PEGASUS-TIMI 54 study was designed to:^[Bonaca In press]
 - Investigate the efficacy and safety of ticagrelor in patients with a history of MI (within 1–3 years) and at least one additional thrombotic risk factor

PEGASUS-TIMI 54: Study design



*Age ≥65 years, diabetes, second prior MI, multivessel CAD or chronic non-end stage renal disease.
ASA, acetylsalicylic acid; BID, twice daily; CAD, coronary artery disease; CV, cardiovascular;
MI, myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.
Bonaca MP, et al. *Am Heart J* 2014;In press.

**All-Comers PCI Population
ACS and Elective/Stable patients
(n=16,000)**

Biolimus-eluting stent (BES)
BioMatrix Flex™

1:1 Randomization, Open-Label Design

ASA Ticagrelor



Study Treatment Strategy

1-month
ASA + Ticagrelor

23-months
monotherapy Ticagrelor

Reference Treatment Strategy

12-months DAPT
ACS pts (ASA + Ticagrelor)
Elective pts (ASA + Clopidogrel)

12-months
monotherapy ASA

ASA Ticagrelor Clopidogrel



[Not allowed in elective pts]

[Only in elective pts]

Primary Endpoint

Study treatment strategy superior to reference treatment strategy on cumulative 2 year composite of all cause mortality and new Q-wave MI

Tratamiento del SCA: Un peligroso equilibrio

- **Beneficio clínico de la droga**
 - Reduce la mortalidad

- **Complicaciones Hemorrágicas**

Aumenta la mortalidad



- **Selección cuidadosa del paciente**
 - Edad, Sexo, Historia de hemorragias, bajo peso, Insuficiencia renal