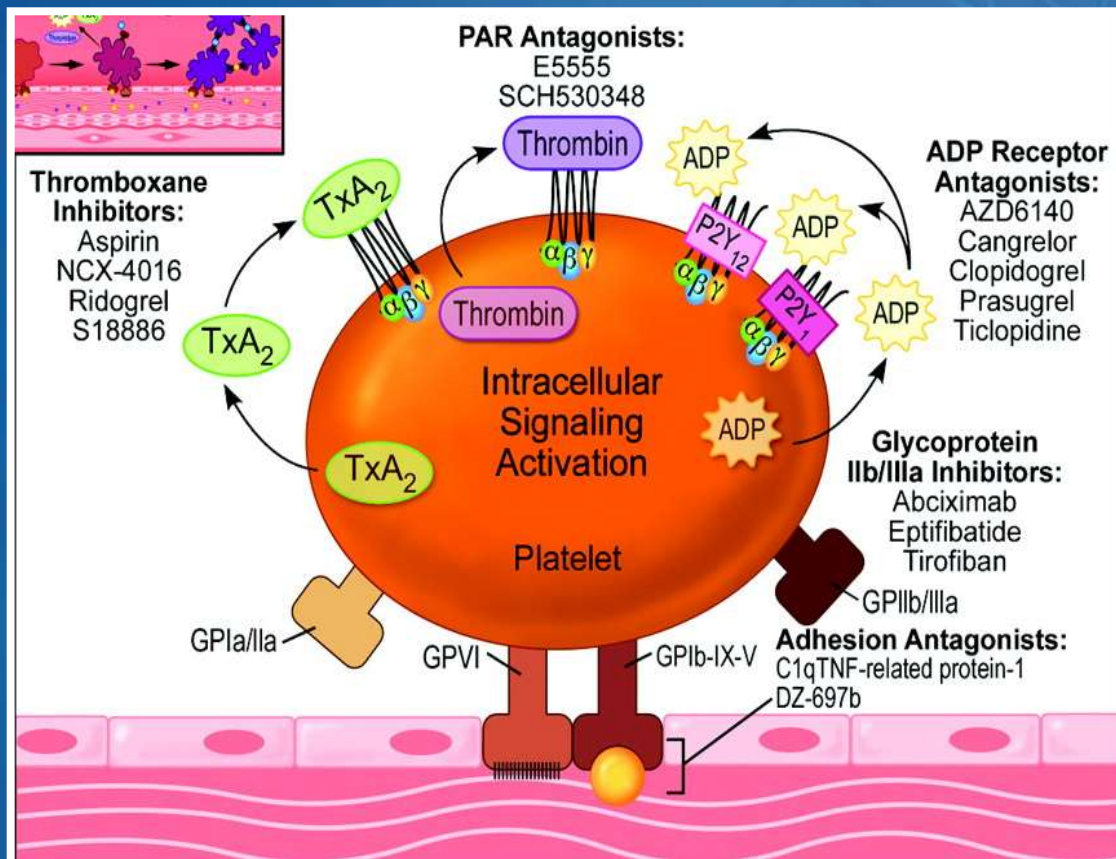


Inhibidores de los receptores P2Y12



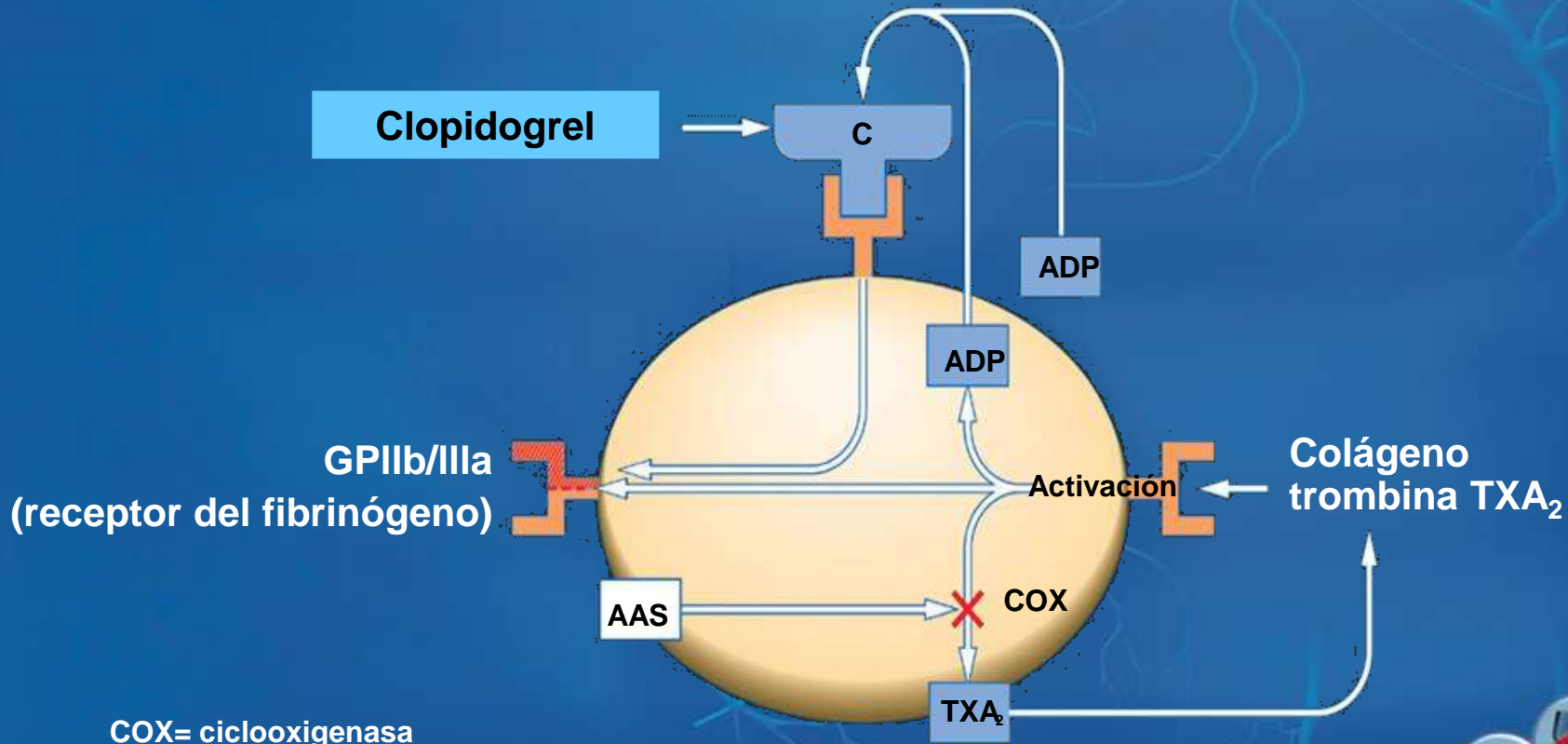
José María Ayuela Azcárate

Servicio Medicina Intensiva

Complejo Asistencial de Burgos - Hospital General Yagüe

Antiagregantes plaquetarios orales : Mecanismo de acción

El clopidogrel bloquea de forma selectiva e irreversible la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina, mediante la inhibición del receptor P2Y₁₂



COX= ciclooxigenasa
ADP= difosfato de adenosina
TXA₂= tromboxano A₂

Dolor torácico No cardíaco Angina estable Angina inestable No ST-Elev. IM ST-Elevado-IM

Hallazgo Clínico

Dolor Atípico

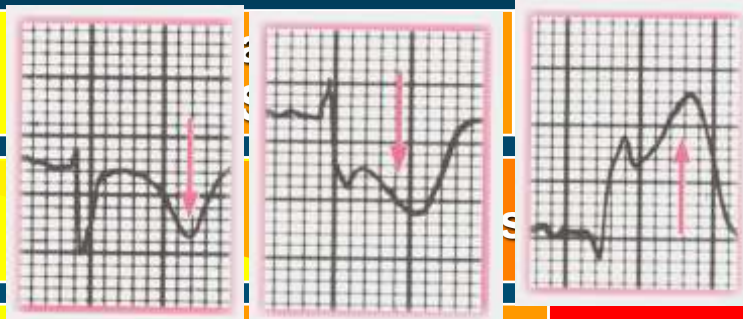
Dolor esfuerzo

Dolor reposo, Post-IM, DM, Prior ASA

Dolor ↑

ECG

Negativo



Marcadores

Negativos

Valoración Riesgo

Baja Probabilidad

Bajo Riesgo

Riesgo Medio-Alto

IAM ST ↑



ASA, Clopidogrel
Heparin/HBPM +
Tx Anti-isquémico
Precoz Conservador.

ASA + GP IIb/IIIa Inhibitor
+ Heparin/HBPM +
Tx Anti-isquémico
Precoz Invasivo

Trombolisis
vs ACTP
primaria

Plan clínico de desarrollo de Clopidogrel

Más de 100.000 pacientes con enfermedad cardiovascular incluidos en ensayos clínicos con Clopidogrel

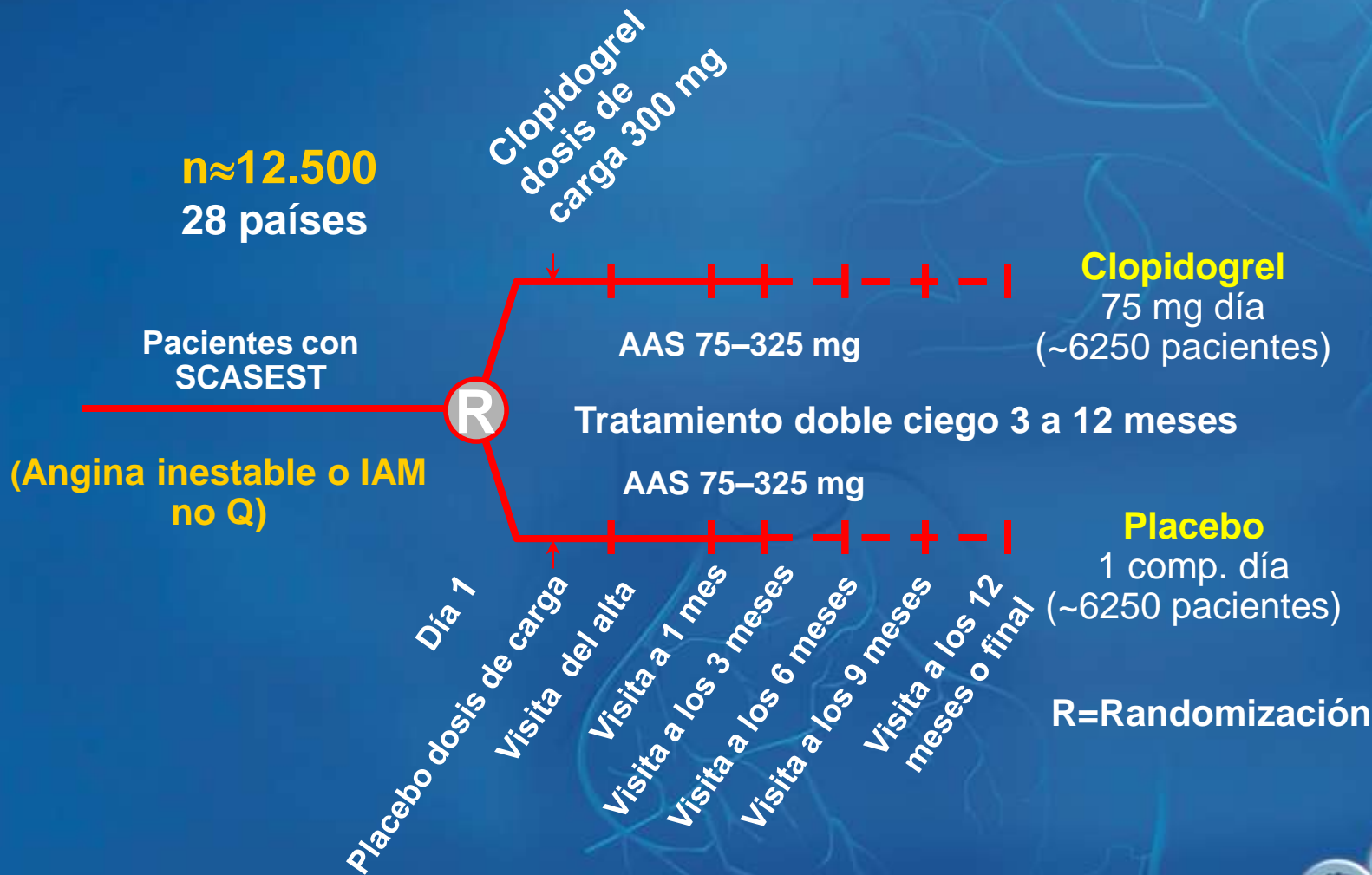




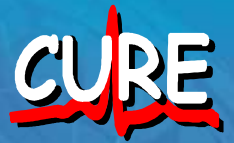
**“Clopidogrel in Unstable Angina
to Prevent Recurrent Ischemic Events”
(Clopidogrel en angina inestable para prevenir
eventos isquémicos recurrentes)**

CURE. New Engl J Med 2001; 345: 494-502

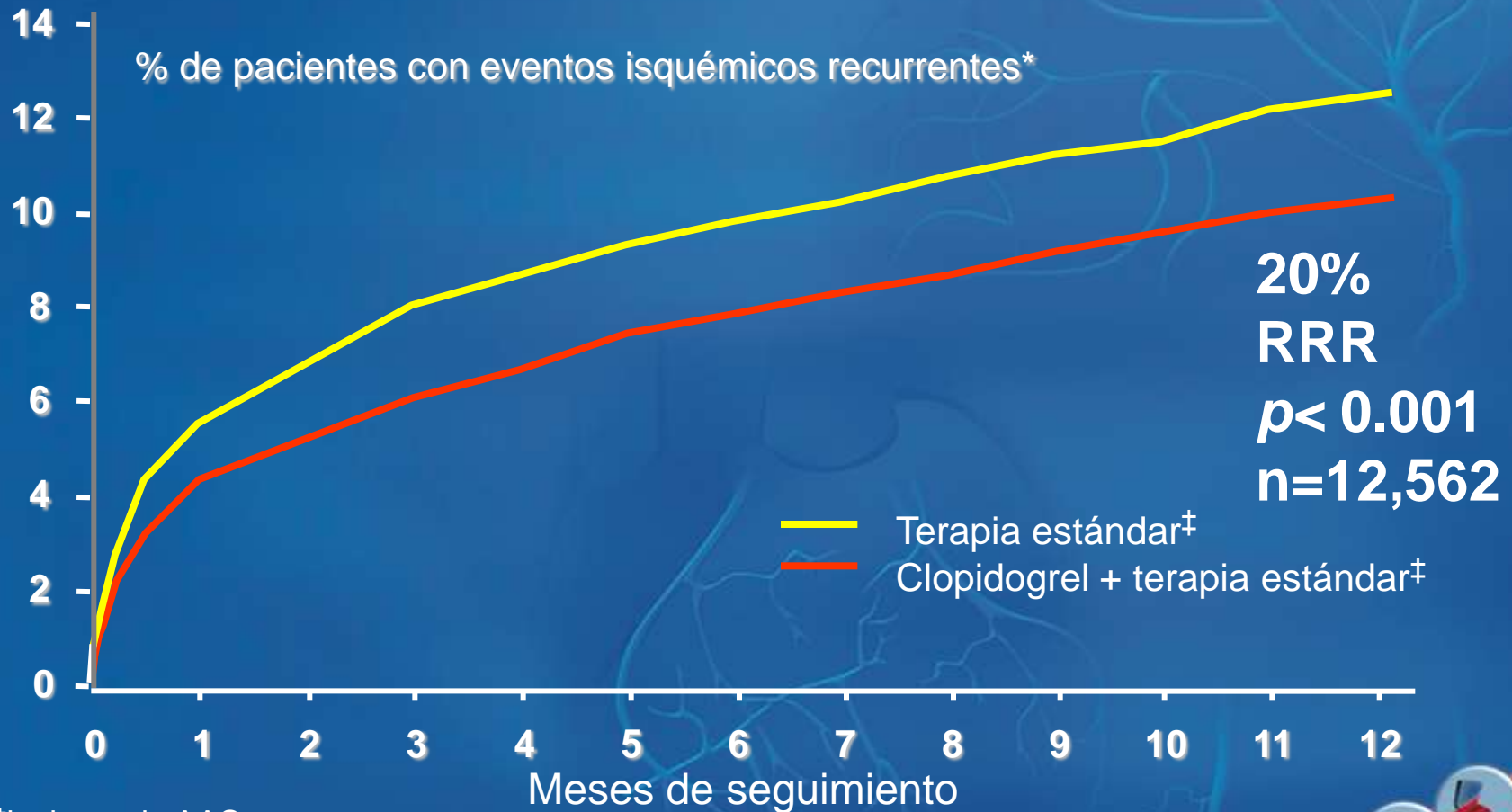
CURE: Diseño



CURE Resultados: Beneficio precoz y a largo plazo del tratamiento con Clopidogrel en pacientes con SCA



Endpoint primario

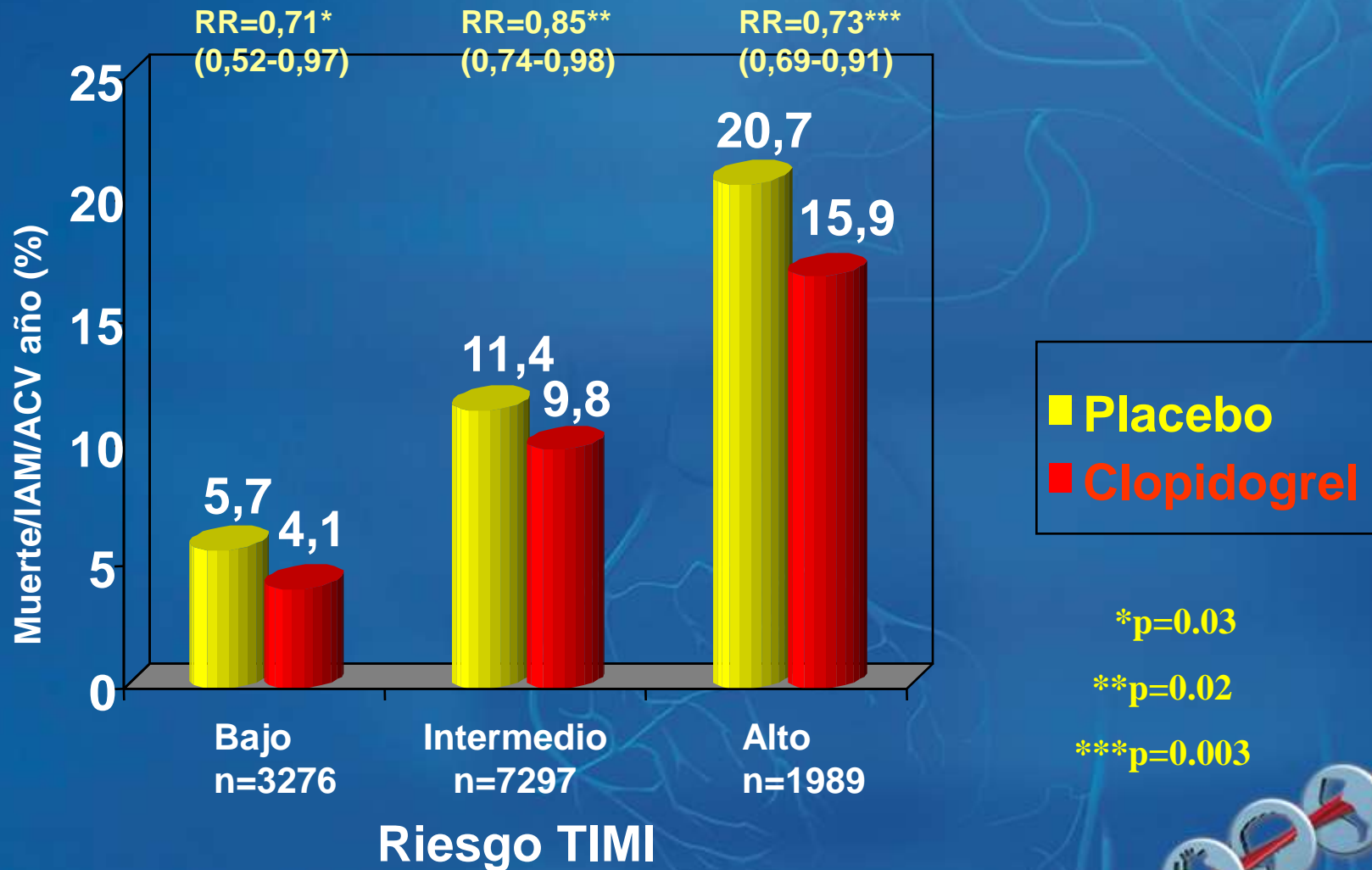


‡incluyendo AAS

*muerte cardiovascular, IM, o ictus

CURE. New Engl J Med 2001; 345: 494-502

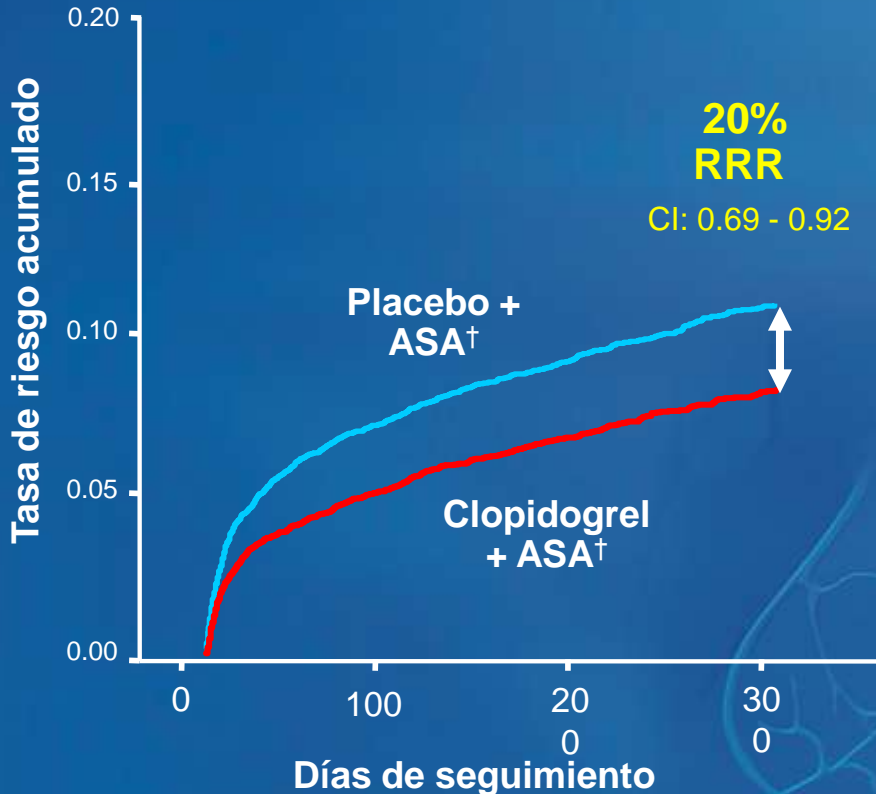
CURE Resultados. Análisis subgrupos según estratificación Riesgo TIMI (2)



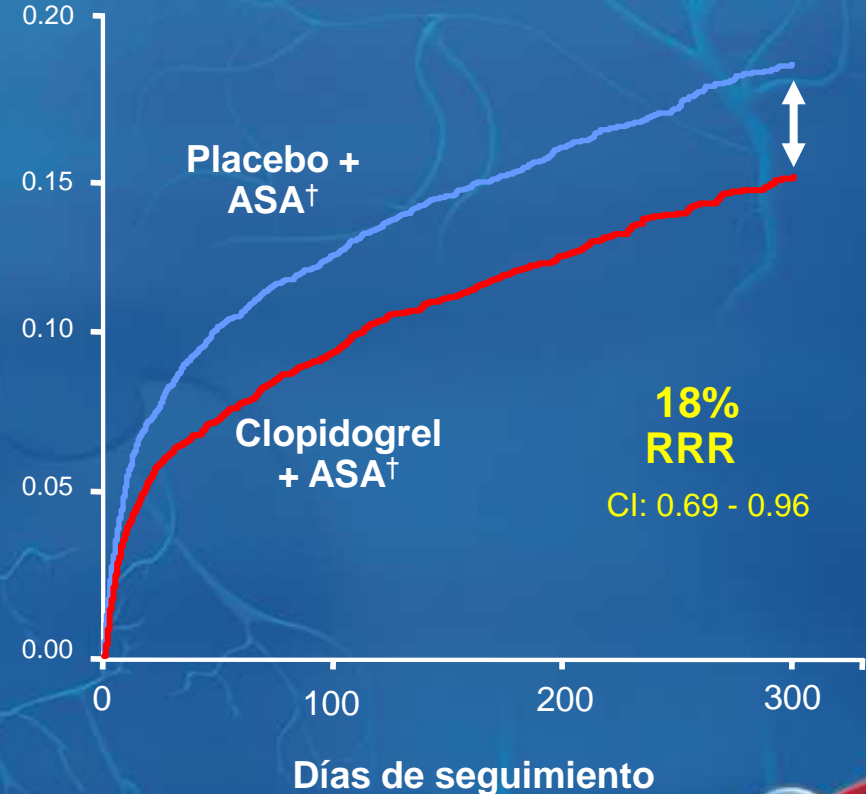
Pacientes tratados médicamente vs ICP y/o CDAC



Tratamiento Médico



ICP* y/o CDAC



En pacientes a los que se planea cirugía de bypass, clopidogrel debe retirarse entre los 5 y 7 días anteriores a la intervención.

* ICP también referido como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA).

† Se utilizaron otros tratamientos estándar cuando estaban indicados.

Fox KAA et al. *Circulation*. 2004;110:1202-1208.

CURE: Conclusiones



En el estudio CURE con más de 12.500 pacientes incluidos por Angina Inestable e IM no Q:

- Clopidogrel demuestra una RRR 20% en eventos isquémicos graves en tratamiento a largo plazo.
- La curva de Kaplan-Meier empieza a separarse a las pocas horas y continúa separándose a lo largo de los 12 meses de seguimiento de los pacientes.
- La combinación de Clopidogrel + AAS se demuestra segura y bien tolerada a largo plazo.

Clopidogrel en SCASEST

Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (2007)

- En todos los pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST se recomiendan el uso de antiagregantes desde el inicio de los síntomas y de forma indefinida:
 - Iniciar el tratamiento con AAS dosis de inicio: 160-325 mg y de mantenimiento: 75-100 mg (Clase I. Nivel evidencia A) y mantenerlo a largo plazo (Clase I. Nivel de evidencia A).
 - Clopidogrel con dosis de carga de 300 mg, seguido de dosis de mantenimiento de 75 mg/d durante al menos 1 año (Clase I. Nivel de evidencia A), a menos que haya un excesivo riesgo de sangrado.
 - Para todos los pacientes con contraindicación a AAS, administrar clopidogrel (Clase I. Nivel de evidencia B).
 - Administrar 600 mg de Clopidogrel como dosis de carga en pacientes que van a ser sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP) (Clase IIa. Nivel evidencia B). No postponer a ver anatomía coronaria.
 - En los pacientes que hayan recibido pretratamiento con clopidogrel y vayan a someterse a cirugía de bypass coronario, debe retirarse el clopidogrel 5 días antes de la intervención. (Clase IIa. Nivel de evidencia B).

Clopidogrel en ICP

Guías ESC en Intervencionismo Coronario Percutáneo (ICP)

Indicación	Duración	Clase y Recomendación	Estudios aleatorizados para nivel A o B
Pretratamiento de ICP Programada	Dosis de carga de 300 mg 6 horas antes ICP	IC	CREDO
Después de todo Stent no recubierto	3-4 semanas	IA	CLASSICS, Topps, Bad, Krozingen, Bhatt
Después de braquiterapia	12 meses	IC	--
Tras stent liberador de fármaco	6-12 meses	IC	
SCASEST	inmediatamente	IB	CURE, PCI-CURE, CREDO



**CLopidogrel as Adjunctive
Reperfusion Therapy.**

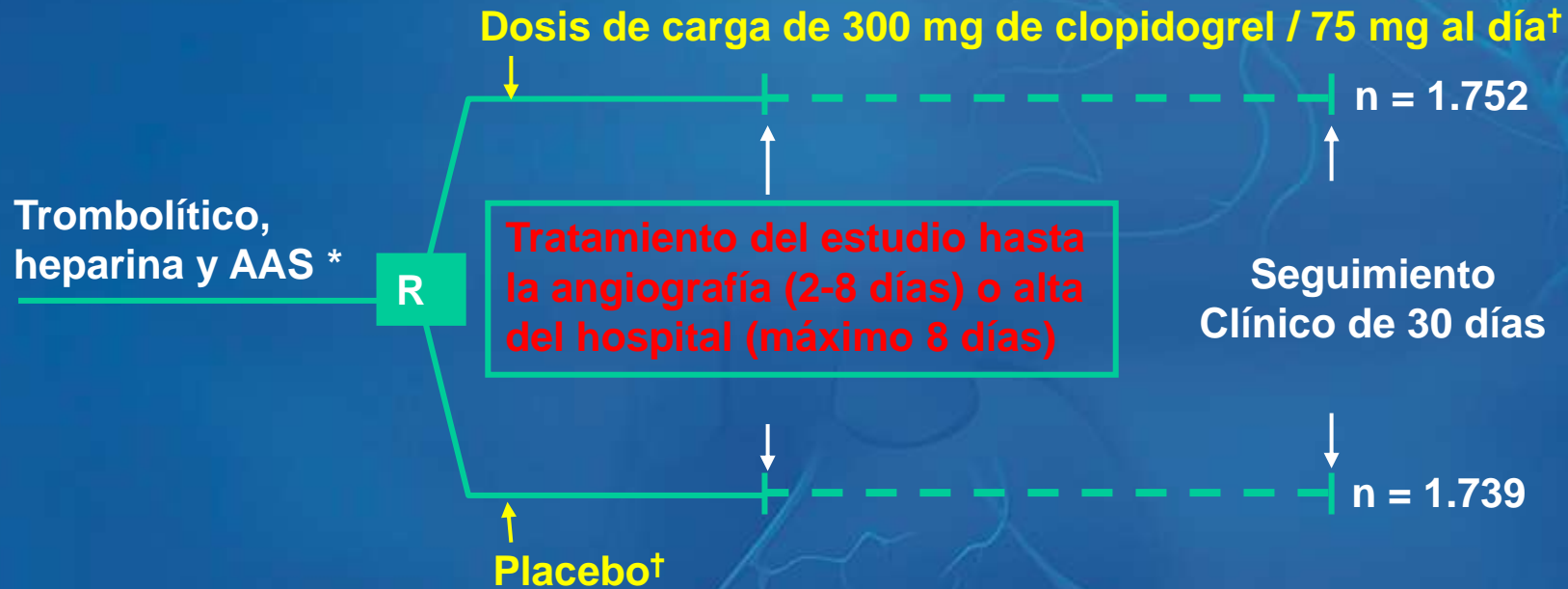
Resultados del estudio TIMI 28¹

Sabatine MS et al. *New Engl J Med* 2005; 352

Diseño del estudio CLARITY¹



Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes de 18-75 años con SCACEST <12 horas.



Variable primaria: arteria ocluida (flujo de grado TIMI [TFG] 0/1), muerte / IM en el momento de la angiografía.

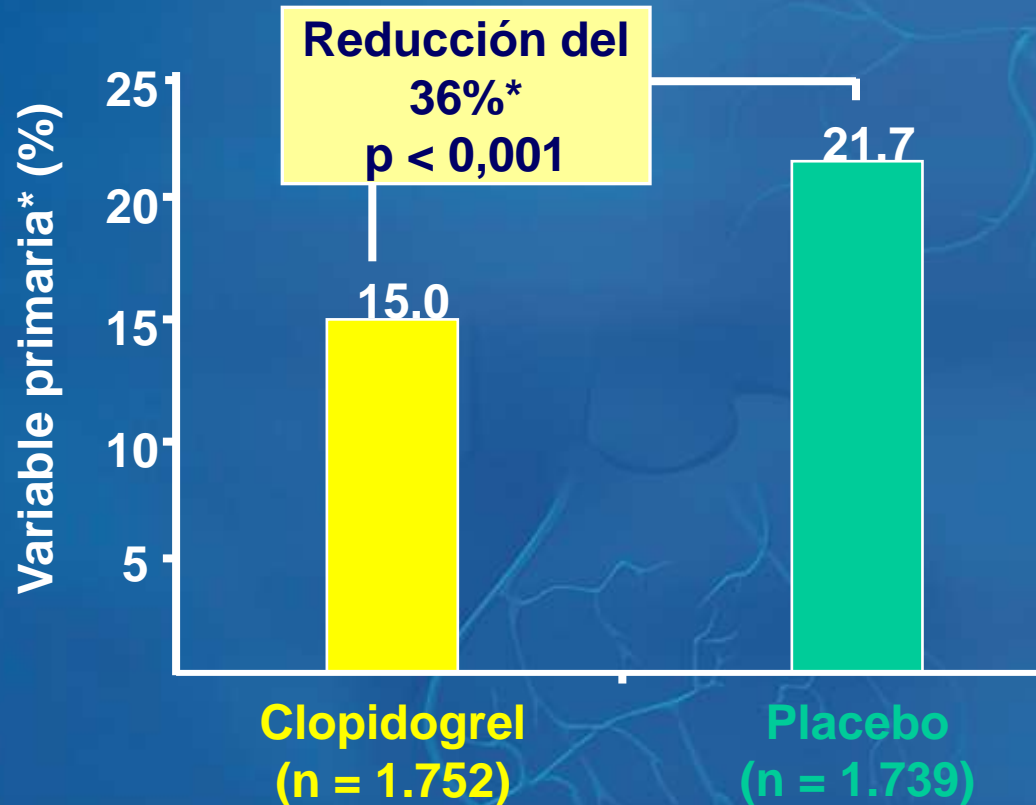
*AAS = 150-325 mg (si no recibió AAS dentro de las 24 horas previas) como dosis de carga. Los pacientes recibieron heparina si recibían un trombolítico específico.

[†] Todos los pacientes recibieron 75-162 mg/día de AAS más otro tratamiento estándar.

RESULTADOS



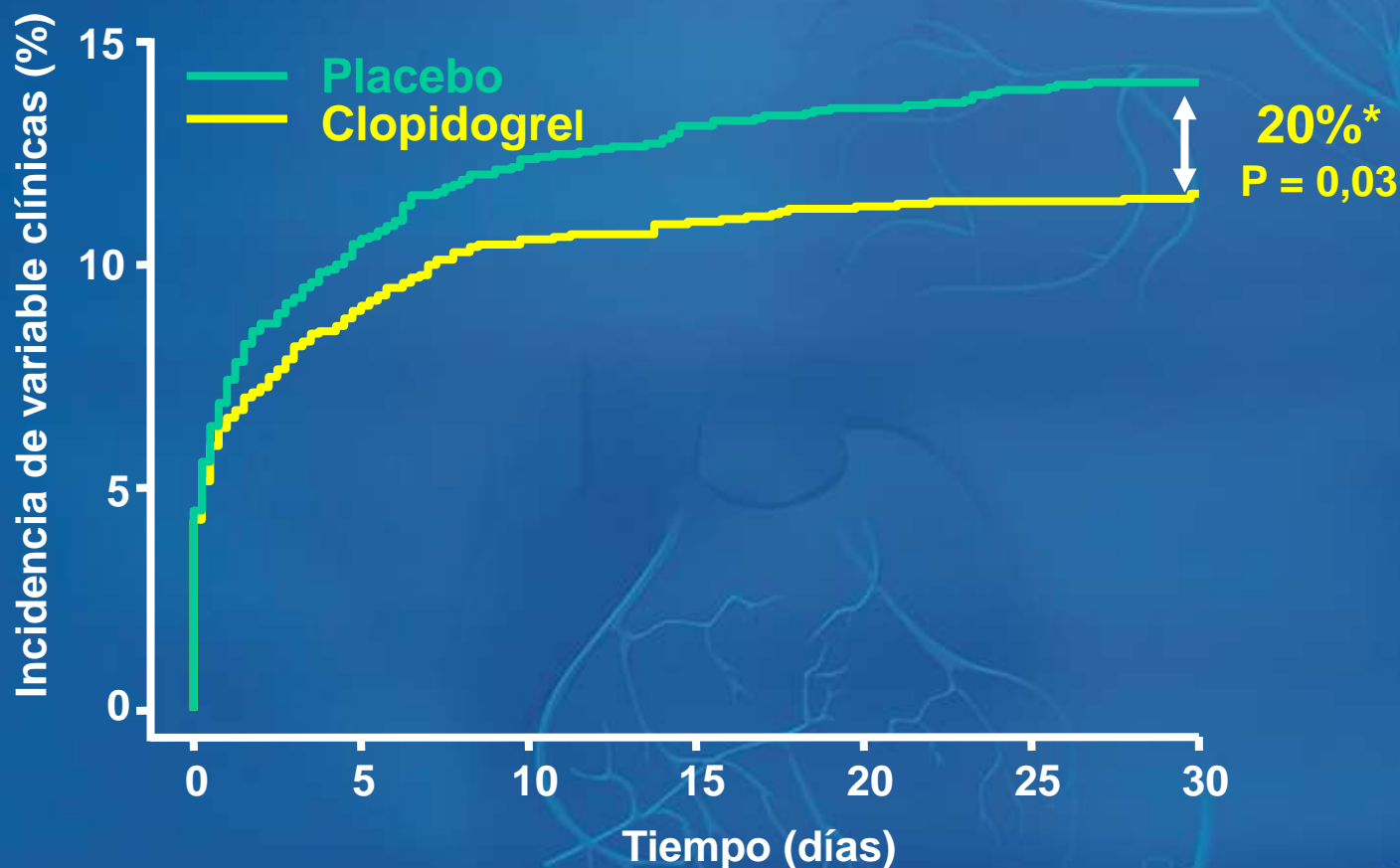
Clopidogrel mejoró la perfusión coronaria¹



* Basado en los riesgos de arteria ocluida causante del infarto (TFG 0/1), muerte o IM en el momento de la angiografía, para clopidogrel frente a placebo (OR: 0,64 [0,53 a 0,76]; p <0,001)

1. Sabatine MS et al. *New Engl J Med* 2005; 352 (disponible en www.nejm.org)

Resultados a los 30 días Clopidogrel redujo los eventos clínicos un 20%¹



* Razón de riesgos (OR) de muerte CV, IM o isquemia recurrente que conduce a una revascularización urgente

1. Sabatine MS et al. *New Engl J Med* 2005; 352 (disponible en www.nejm.org)

Resumen de los Resultados¹



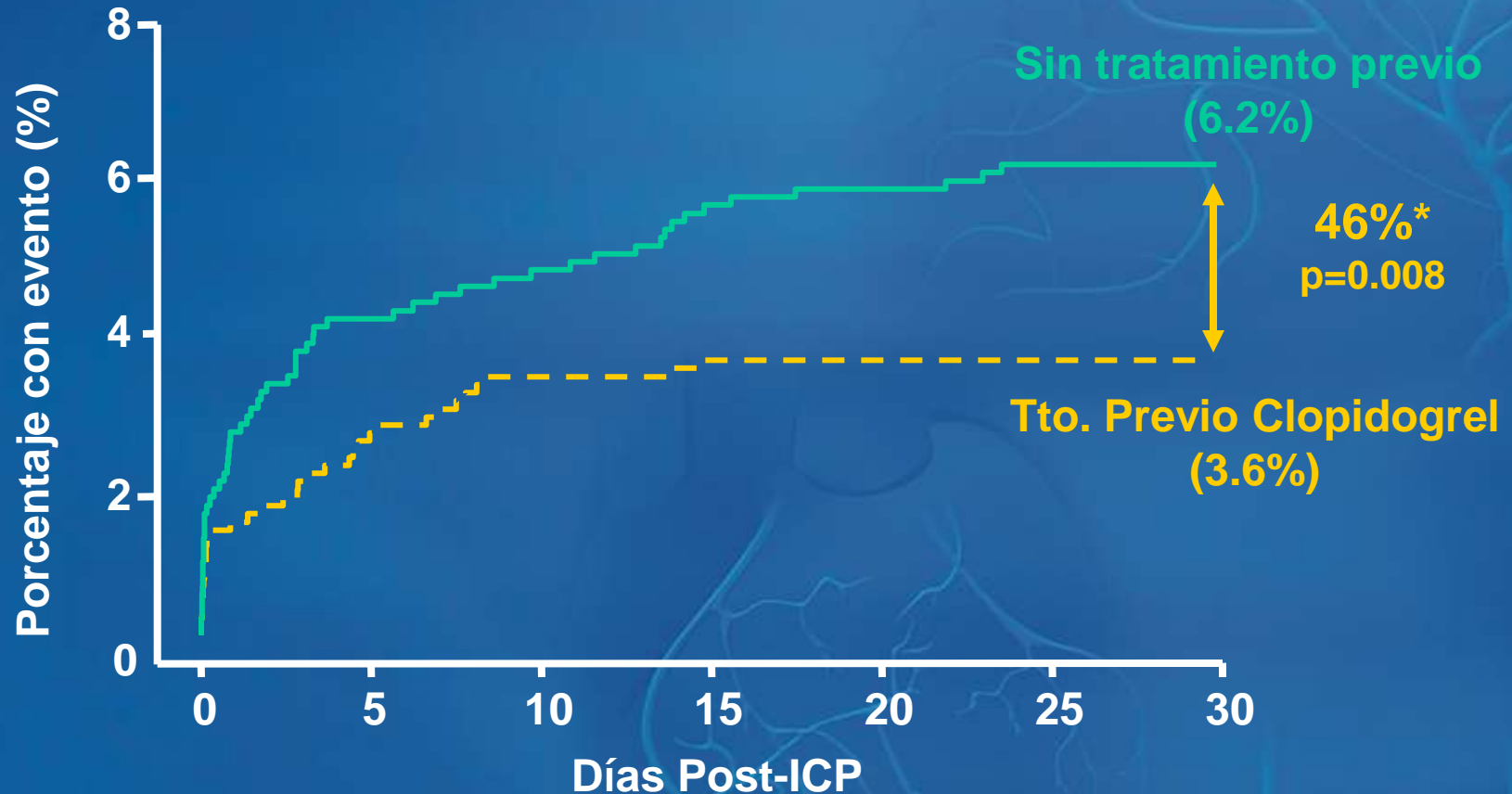
- En los pacientes de edad ≤ 75 años con SCACEST, que reciben AAS y terapia fibrinolítica estándar, una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de 75 mg diarios dio como resultado:
 - Una reducción del 36% ($p < 0,001$) del riesgo de oclusión de la arteria causante del infarto o muerte o IM en el momento de angiografía previa al alta del hospital o al alta hospitalaria (máximo 8 días)
 - Resultados consistentes en todos los subgrupos
 - A los 30 días, una reducción del 20% ($p = 0,03$) de muerte CV, IM o isquemia recurrente que conduce a revascularización urgente
 - Sin aumento significativo del sangrado mayor TIMI o HIC

PCI-CLARITY



- El **PCI-CLARITY** fue diseñado para evaluar la hipótesis de que en los pacientes con IM con elevación del segmento ST (STEMI), sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) tras el tratamiento farmacológico inicial, el tratamiento previo con clopidogrel (horas-días antes del ICP) es superior al tratamiento con clopidogrel iniciado en el momento del ICP para la prevención de eventos cardiovasculares mayores.

PCI-CLARITY: Reducción de Eventos CV desde ICP a los 30 Días



*Reducción en odds ratio de muerte CV, IM o ictus tras ICP a lo largo de 30 días.

PCI-CLARITY: Conclusiones



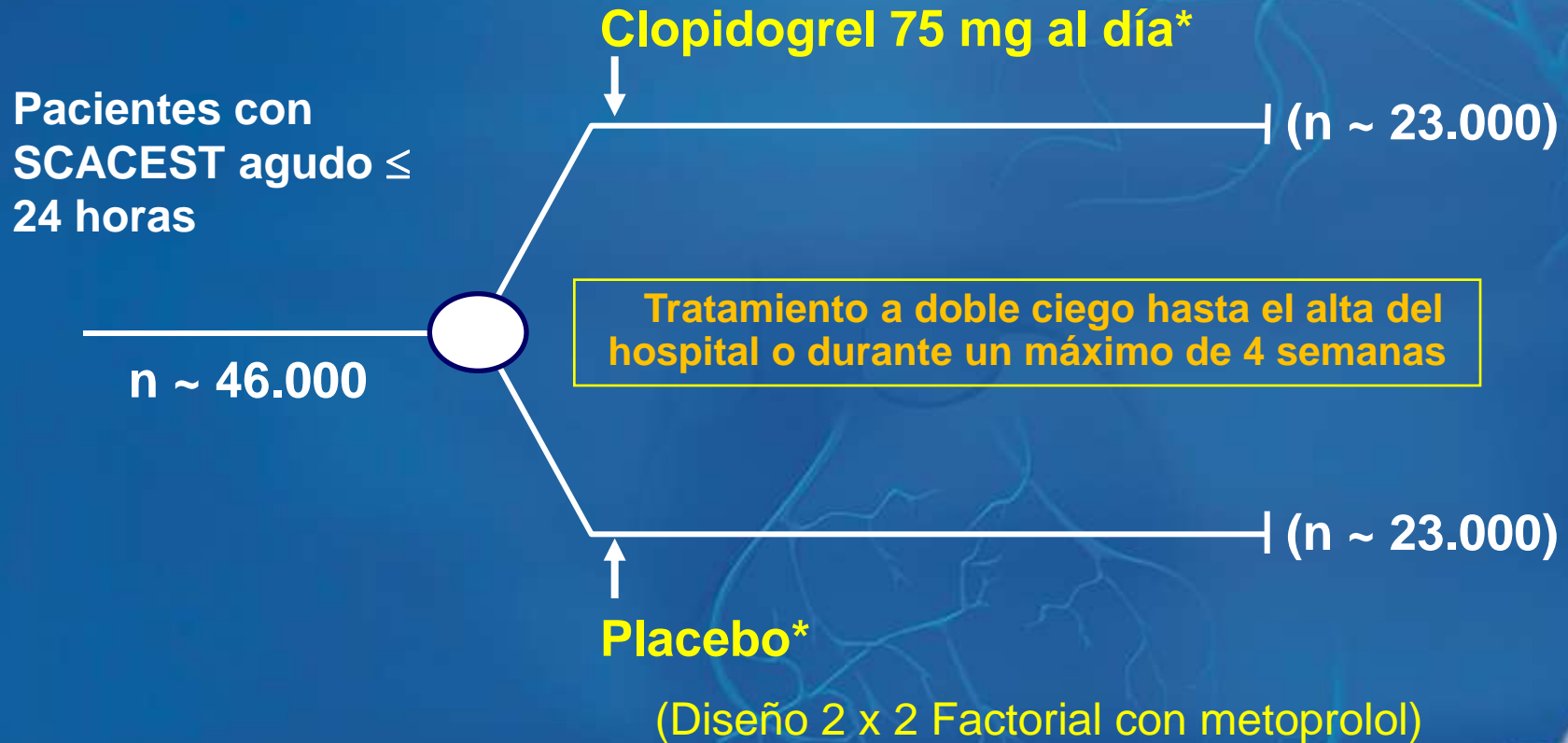
- El tratamiento previo con Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de muerte CV o complicaciones isquémicas tanto antes como después del ICP
 - 46% de reducción en la odds ratio de muerte CV, IM, o ictus tras la ICP durante 30 días ($p=0.008$)
 - 41% de reducción en la odds ratio de muerte CV, IM, o ictus tras la aleatorización y durante 30 días ($p=0.001$)
- Sin diferencias significativas en sangrado TIMI mayor o menor
- Estos datos añaden mayor evidencia sobre el uso precoz de clopidogrel en SCACEST así como sobre la estrategia del tratamiento previo con clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a ICP.

COMMIT / CCS-2

CLOpidogrel and METoprolol in MYocardial INFARction TRIal¹.

Diseño del estudio COMMIT

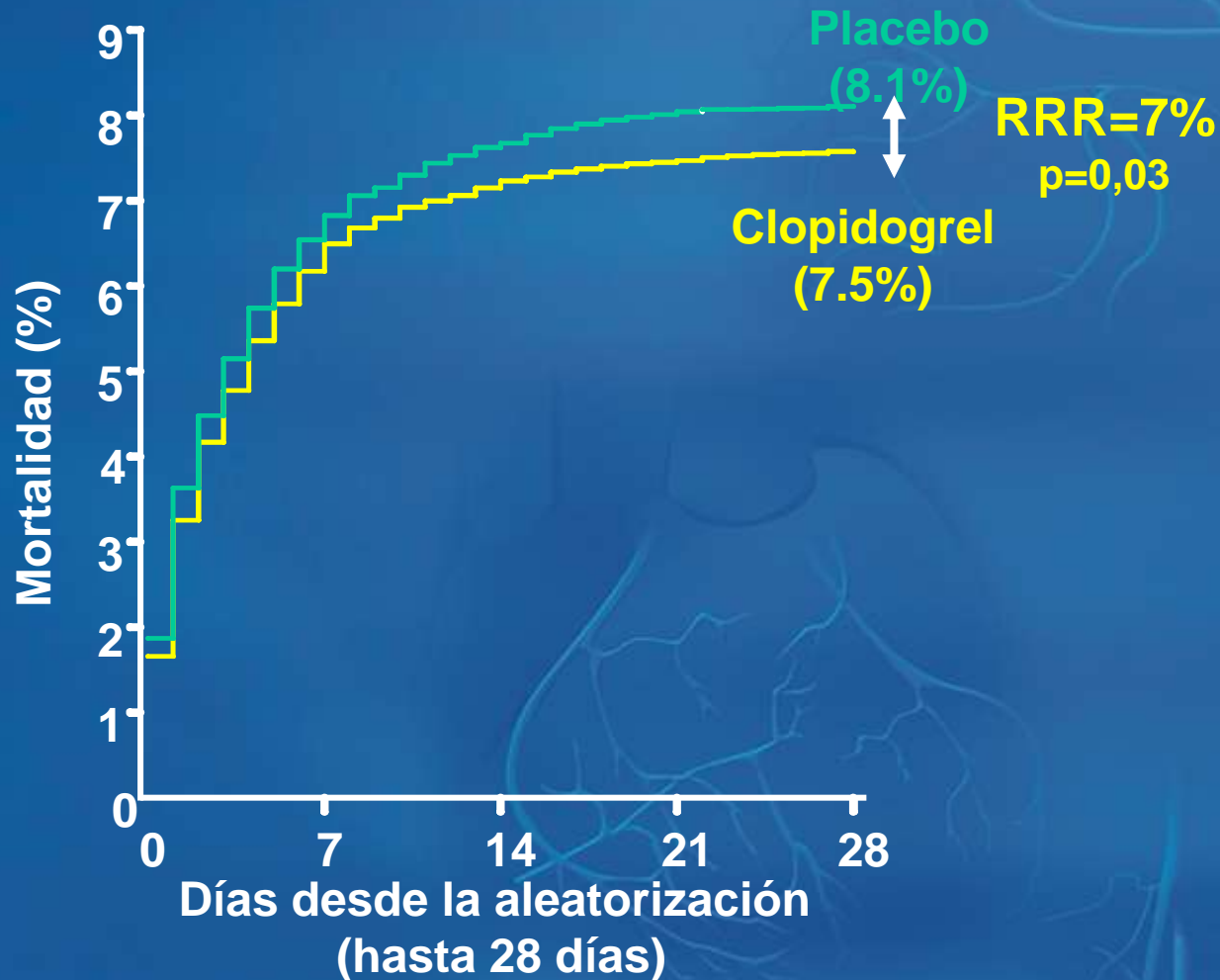
Estudio diseñado para evaluar si el tratamiento **precoz** con clopidogrel añadido al tratamiento estándar con AAS* administrado durante 4 semanas en pacientes con IAM, produce una mayor **REDUCCIÓN** del riesgo de eventos vasculares mayores y **MORTALIDAD** comparado con el tratamiento estándar.



- Durante el estudio todos los pacientes recibieron un tratamiento de base de AAS de 162 mg/día

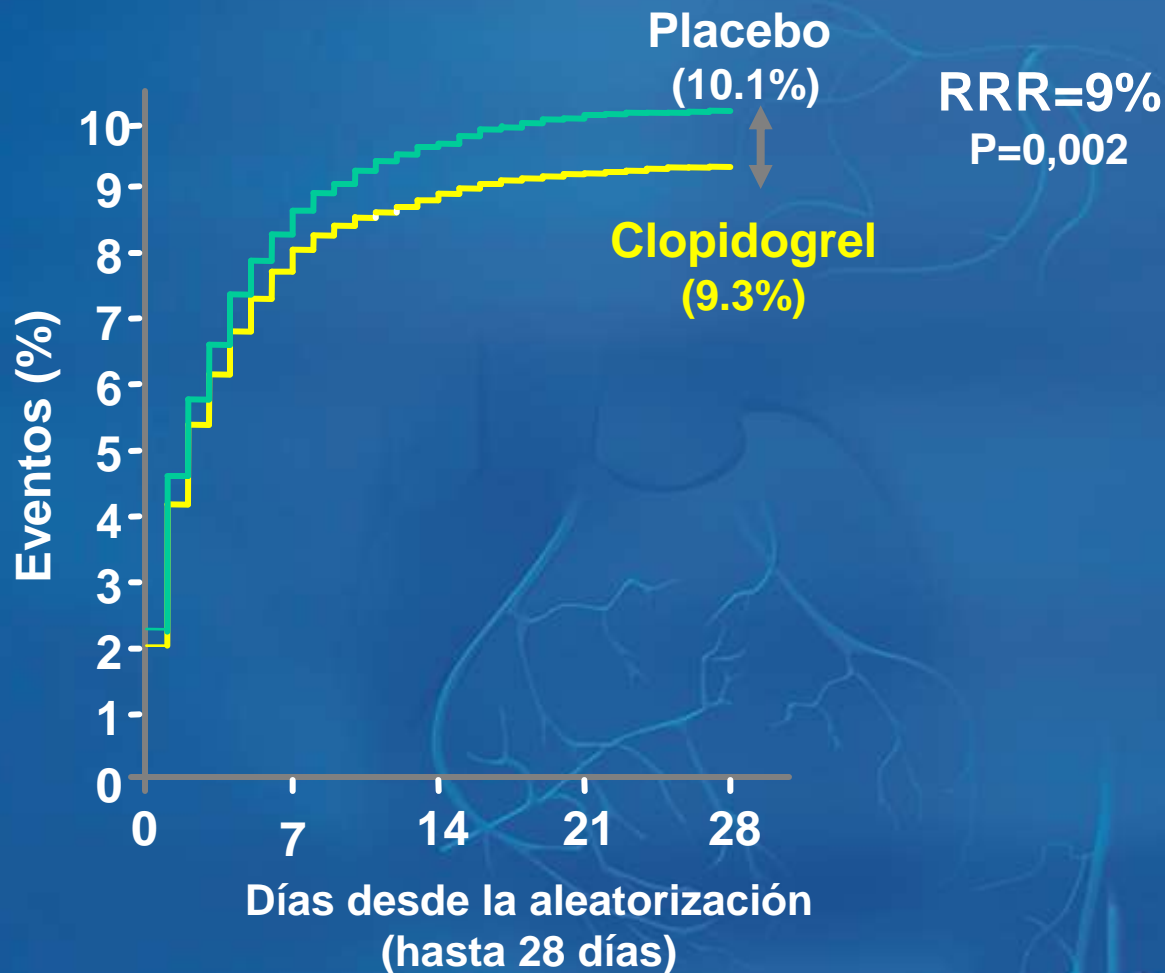
RESULTADOS

Clopidogrel redujo la mortalidad un 7%



RESULTADOS

Clopidogrel redujo la variable combinada de muerte, IM no mortal o infarto cerebral no mortal en un 9%



Conclusiones del estudio COMMIT

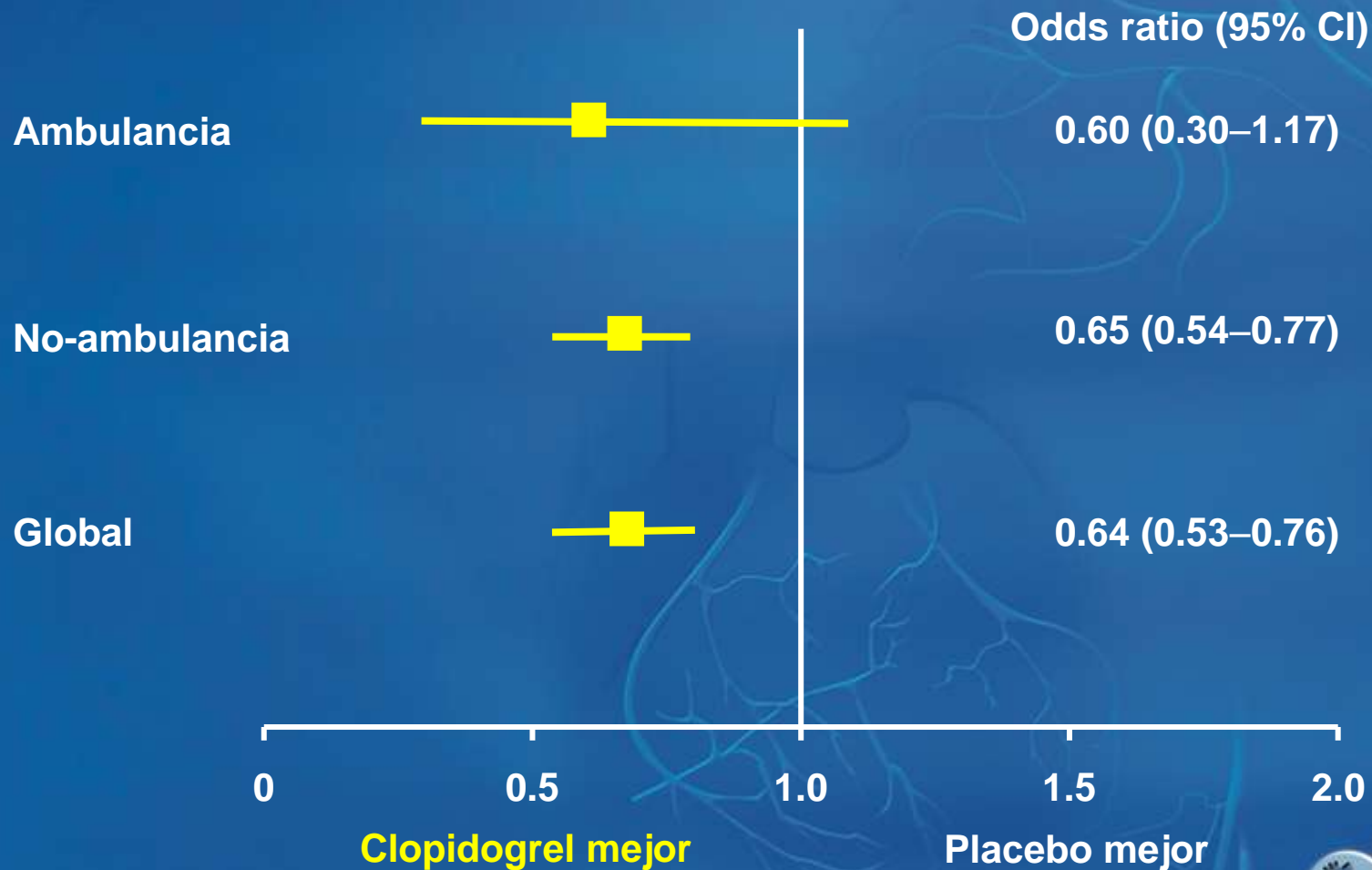
- Clopidogrel (75 mg al día) añadido al tratamiento estándar que incluye AAS fue beneficioso en una amplia variedad de pacientes con IMEST agudo.
 - Clopidogrel redujo el riesgo de muertes en el hospital un 7% ($p=0,03$).
 - Clopidogrel redujo el riesgo de muerte, IM no mortal o infarto cerebral no mortal en un 9% ($p=0,002$).
- No aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor (mortal o que precisó transfusión).
- **Por cada millón de IM tratados en el hospital durante 2-3 semanas, clopidogrel pudo salvar 5.000 vidas y evitar otros 5.000 eventos vasculares mayores.**



Tratamiento fibrinolítico prehospitalario con doble terapia antiagregante en Infarto de Miocardio con elevación del segmento:

The Clarity Ambulance Substudy

Resultado Primario Flujo TIMI Grado 0/1, IM o Muerte



Seguridad: Complicaciones hemorrágicas



Complicaciones hemorrágicas	Tasa Eventos (%)		p
	Ambulancia	No-ambulancia	
Sangrado mayor TIMI el día después de la angiografía	1.0	1.2	NS
HIC	1.0	0.6	NS
Sangrado mayor TIMI a los 30 días	3.4	1.7	NS
	Clopidogrel	Placebo	
Sangrado mayor TIMI el día después de la angiografía	0	1.9	–
HIC	0	1.9	–
Sangrado mayor TIMI a los 30 días	1.9	4.9	NS

TIMI=thrombolysis in myocardial infarction; HIC=Hemorragia intracraneal

Conclusiones

- La reperfusión médica de los STEMI con fibrinolíticos, heparina, AAS y clopidogrel es viable antes de llegar al hospital en ambulancias correctamente equipadas sin incrementar el riesgo de sangrado.
- El manejo temprano de estos pacientes se asocia con períodos de isquemia más cortos y con una reperfusión más rápida, con un resultado consistente a favor del tratamiento con clopidogrel en comparación con los resultados globales.

Clopidogrel en SCACEST



- Dar **75 mg/día** añadido a la aspirina a todos independiente de la terapia de reperfusión (Clase I. Nivel evidencia A).
- Continuará al menos **14 días** (Clase I. Nivel evidencia B)
- Se deberá parar la administración 5 días antes de **cirugía de By-Pass** (Clase I. Nivel evidencia B)
- En **menores de 75 años** es razonable dar 300 mg como dosis de carga (Clase IIa. Nivel evidencia C)
- Mantener **75 mg/día** a largo plazo (Clase IIa. Nivel evidencia C)



Clopidogrel e IPC

- **600 mg** antes o en el momento del IPC (Clase I. Nivel evidencia C)
- **300 mg** si después de fibrinólisis se practica IPC entre 12 y 24 horas (Clase I. Nivel evidencia C)
- Post IPC con **stent metálico** mínimo 1 mes e idealmente 12 meses (a menos que el paciente tenga riesgo aumentado de sangrado y entonces se debería dar durante 2 semanas) (Clase I. Nivel evidencia B)



Inhibidores receptores P2Y12

ADP-antagonistas

Oral

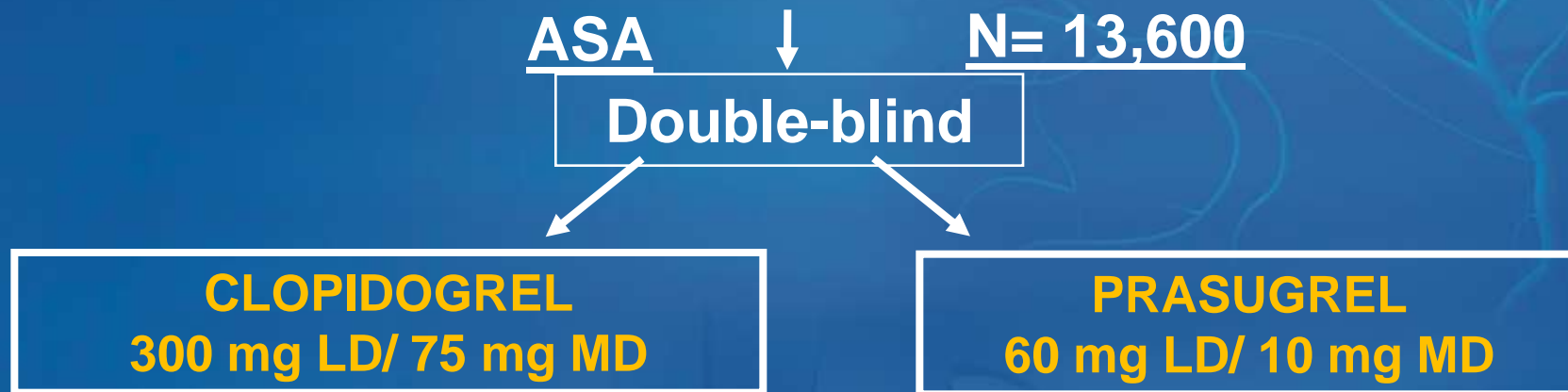
- **Clopidogrel**: profarmaco que se activa en el hígado.
- **Prasugrel** : se une de forma irreversible al receptor y el efecto farmacológico se mantiene de 7-10 días, pico en 2 horas e inhibición media superior al clopidogrel. TRITON
- **AZD-6140**: primer antitrombico reversible antagonista del ADP.

El grado de inhibición depende de la concentración del fármaco en plasma . Estudios: DISPERSE y PLATO

IV

- **Cangrelor**: antagonista IV con vida media de 5 minutos
Estudios: CHAMPION

ACS (STEMI or UA/NSTEMI) & Planned PCI



Median duration of therapy - 12 months

1° endpoint: CV death, MI, Stroke

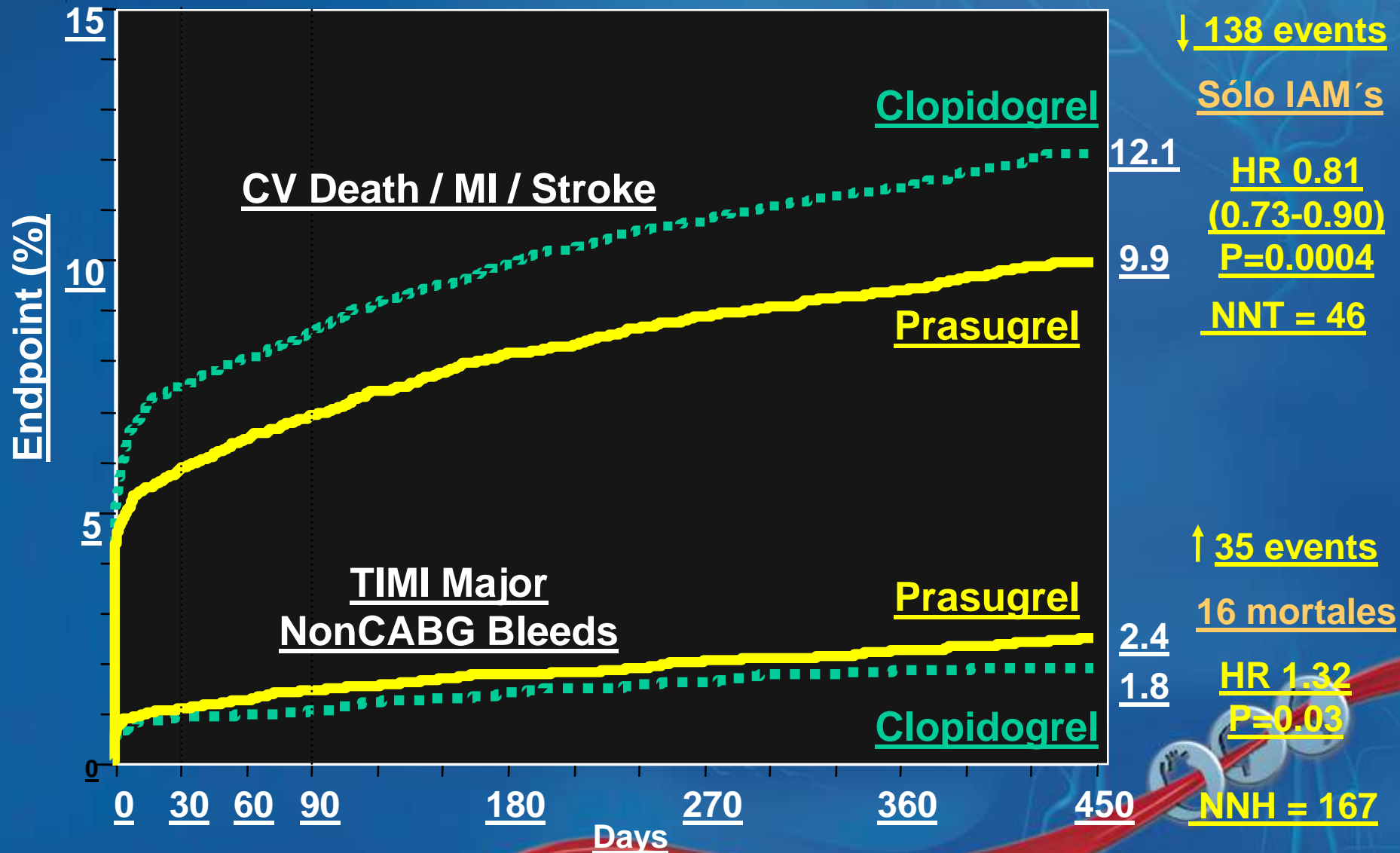
2° endpoints: CV death, MI, UTVR

CV death, MI, Stroke, Rehosp-Rec Isch

Stent Thrombosis (ARC definite/prob.)

Safety endpoints: TIMI major bleeds, Life-threatening bleeds

Balance of Efficacy and Safety



TRITON incluye un grupo de pacientes con SCA:

- Incluye solo pacientes moderados-alto riesgo de SCA que son sometidos a ICP.
- Se excluyen pacientes manejados medicamente (no ICP/no stent)
- Se excluyen pacientes que son sometidos a by-pass

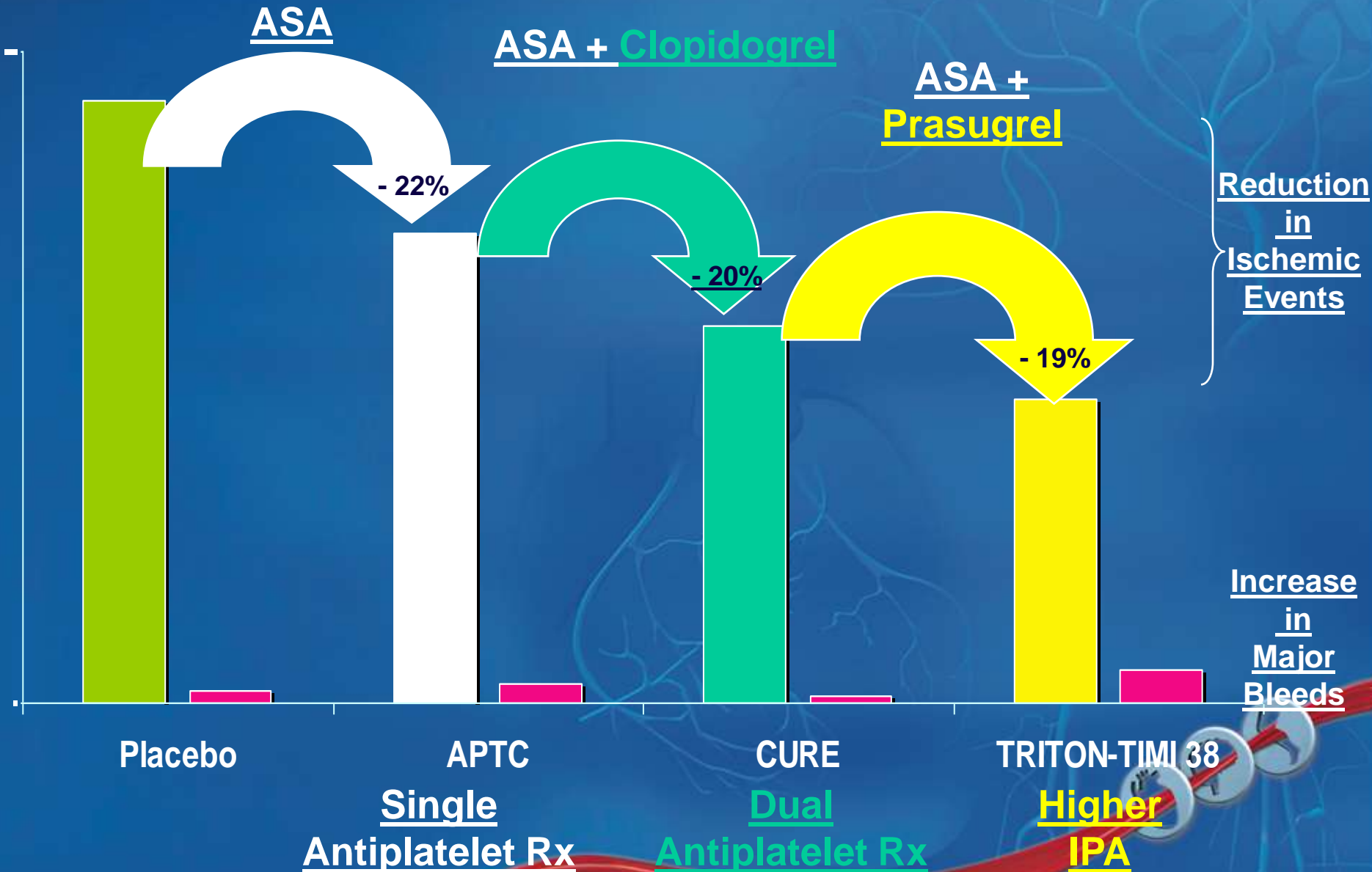
Hay heterogeneidad de respuesta con prasugrel en pacientes con:

- Ictus/AIT previo
- Bajo peso (< 60 kg)
- Pacientes ancianos (> 75 años)
- No diabéticos

Resultados

- Casi las $\frac{3}{4}$ partes del beneficio del tratamiento con prasugrel se produce en los primeros 30 días.
- Las Hemorragias TIMI graves fueron similares entre Clopidogrel y prasugrel durante los primeros 30 días, pero fueron significativamente más frecuentes con prasugrel a partir del día 30 y hasta el final del seguimiento.

Balance of efficacy and safety





¿CLOPIDOGREL A TODOS?

SI

300 mg y precozmente



Clases y evidencias

Clasificación de las Recomendaciones:

- **Clase I:** Condiciones para las que la evidencia y/o el acuerdo general para un tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- **Clase II:** Condiciones para las que hay conflicto de evidencias y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un tratamiento.
 - **Clase IIa:** El peso de la evidencia/opinión está a favor la utilidad del tratamiento.
 - **Clase IIb:** La utilidad/eficacia está menos bien establecida que la evidencia/opinión.
- **Clase III:** Condiciones para las que la evidencia y/o el acuerdo general para un tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.



Clases y evidencias

Nivel de Evidencia A	Datos obtenidos de múltiples Ensayos Clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de Evidencia B	Datos obtenidos de un solo Ensayo Clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados
Nivel de Evidencia C	Consenso de opiniones de los expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.