

# DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE A LARGO PLAZO



DR. JAVIER ROBLES ALONSO

COORDINADOR UNIDAD HEMODINÁMICA HUBU

## Diapositiva 1

---

**U1**

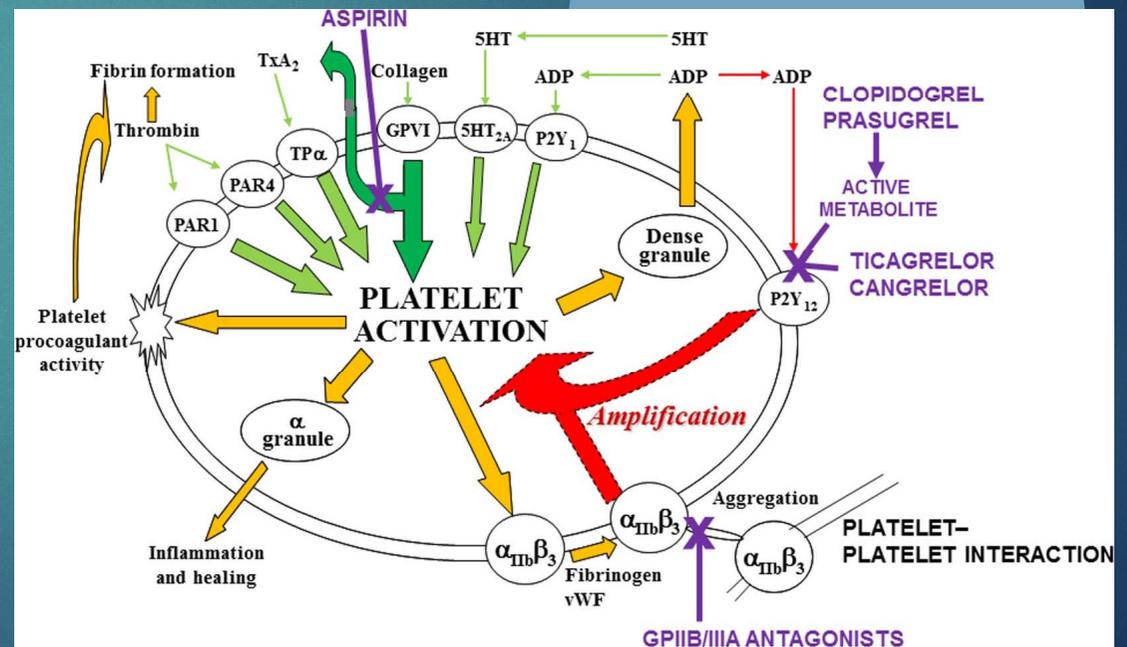
Usuario; 12/03/2018

# Síndrome coronario agudo (SCA)

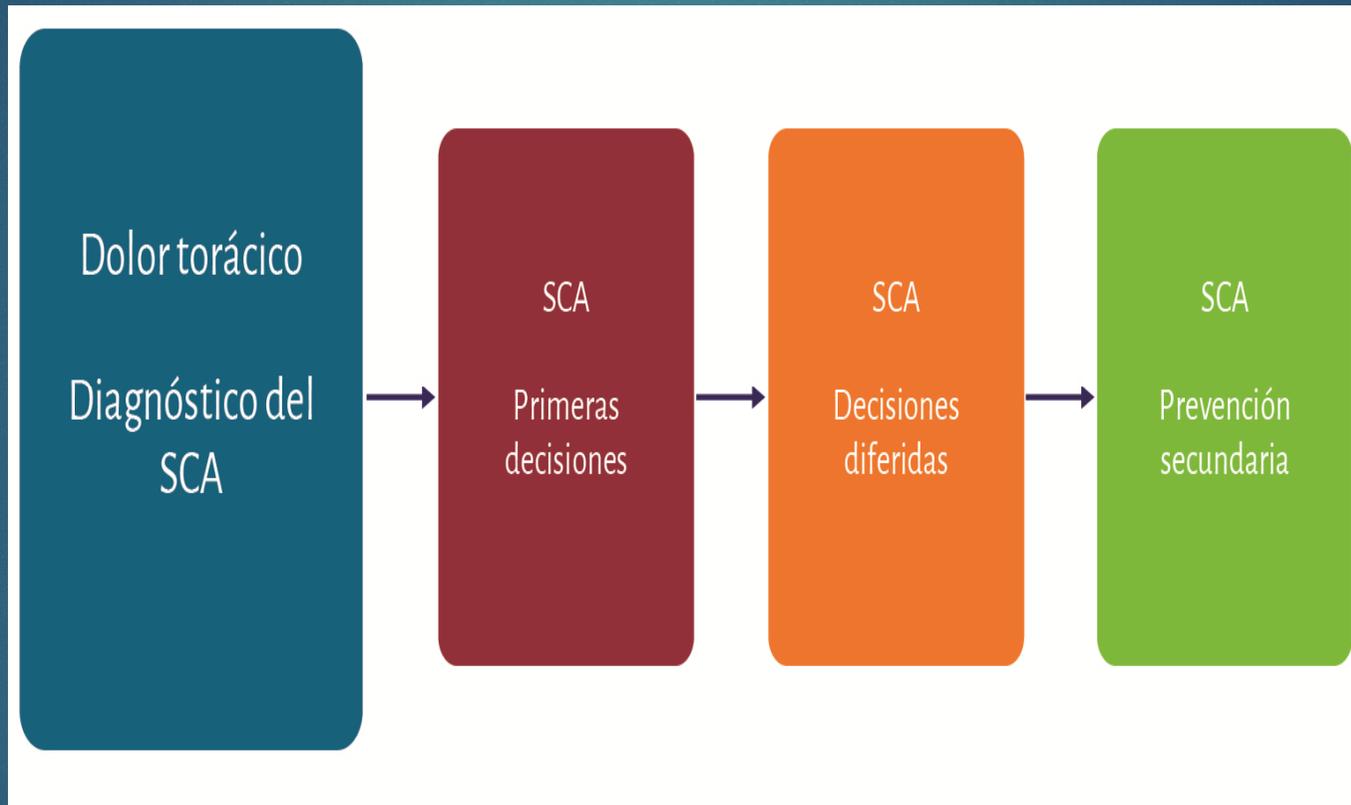
Formación de un trombo sobre la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica que produce una reducción, parcial o total, aguda al flujo coronario y de la oxigenación miocárdica

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

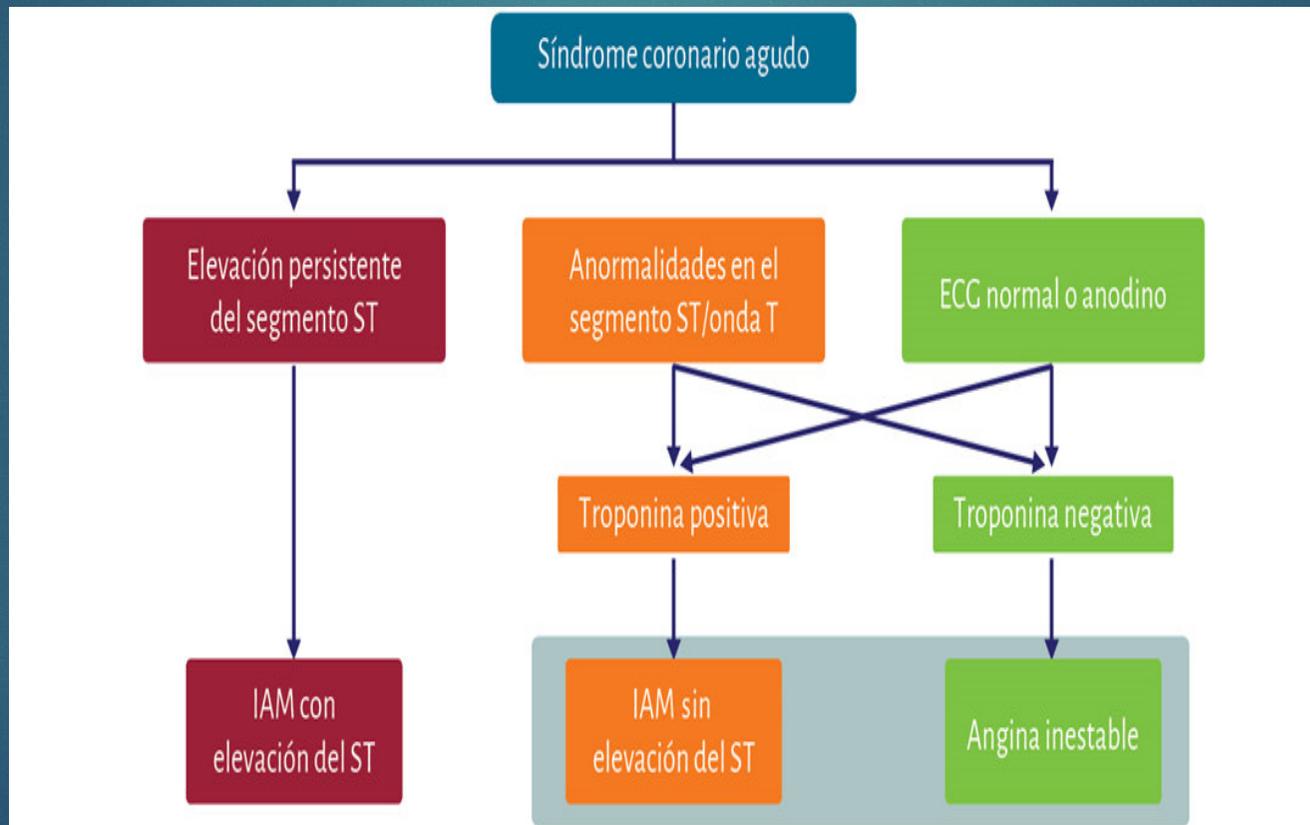
- angina inestable
- SCASEST
- SCACEST
- Muerte súbita



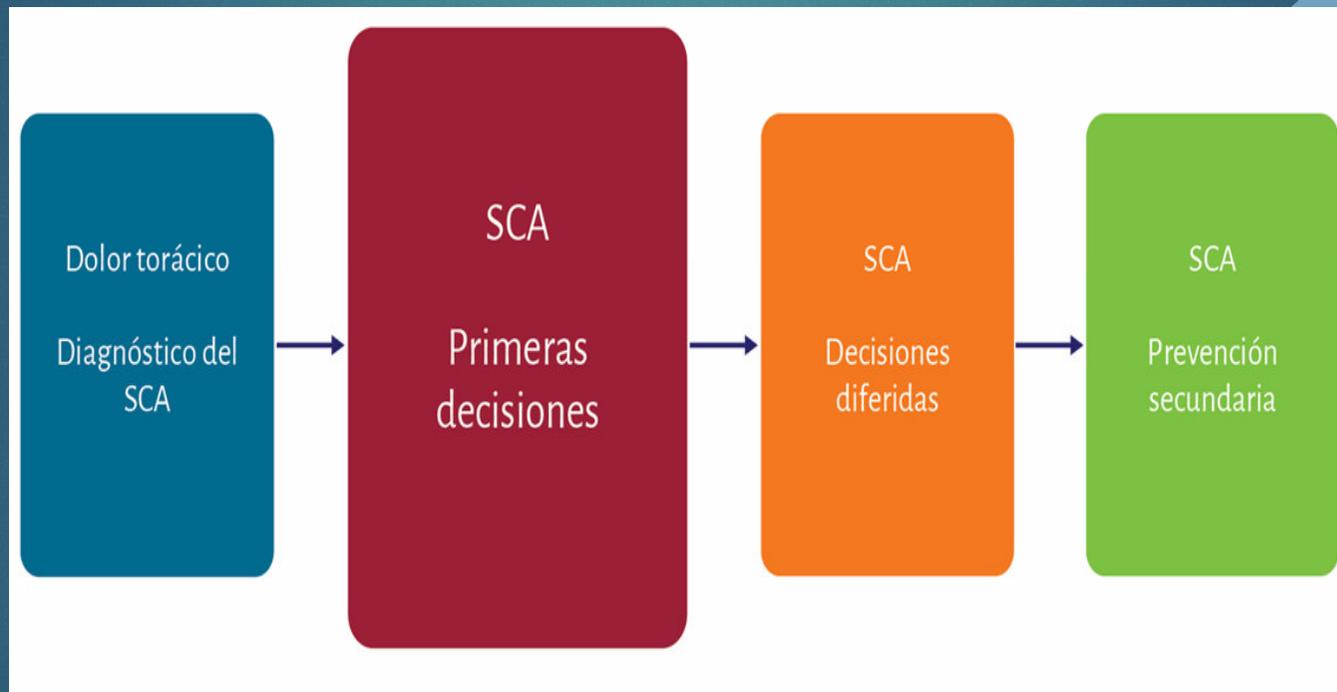
# Secuencia de manejo clínico



# Clasificación del síndrome coronario agudo



# Secuencia de manejo clínico



# Antiagregación plaquetaria: AAS

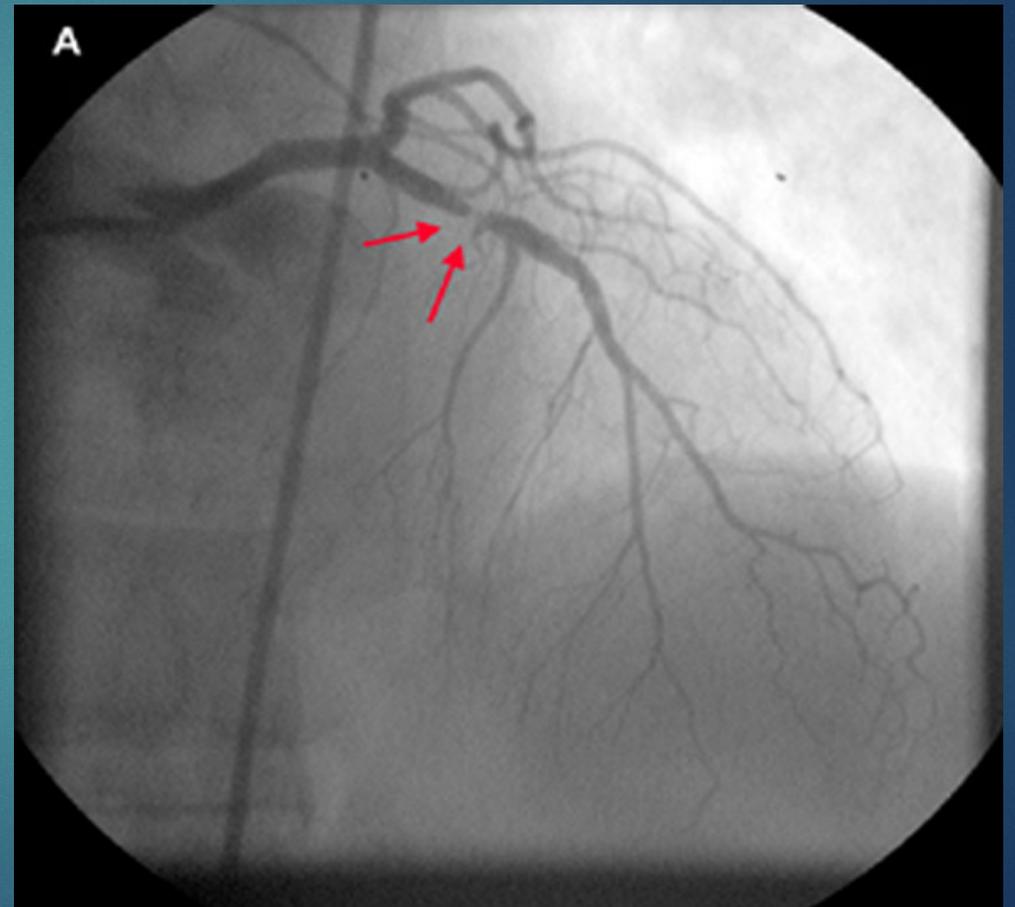
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
<b>Clase</b>	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
<b>Reversibilidad</b>	Irreversible	Irreversible	Reversible
<b>Activación</b>	Profármaco (activación limitada por su metabolización)	Profármaco (activación no limitada por su metabolización)	Fármaco activo
<b>Inicio del efecto<sup>a</sup></b>	2-4 h	30 min	30 min
<b>Duración del efecto</b>	3-10 d	5-10 d	3-4 d
<b>Suspensión antes de cirugía mayor</b>	5 d <sup>b</sup>	7 d	5 d <sup>b</sup>

<sup>a</sup>50% de inhibición de la agregación plaquetaria.  
<sup>b</sup>Las guías europeas especifican 5 días, pero la ficha técnica del fármaco dice 7 días.

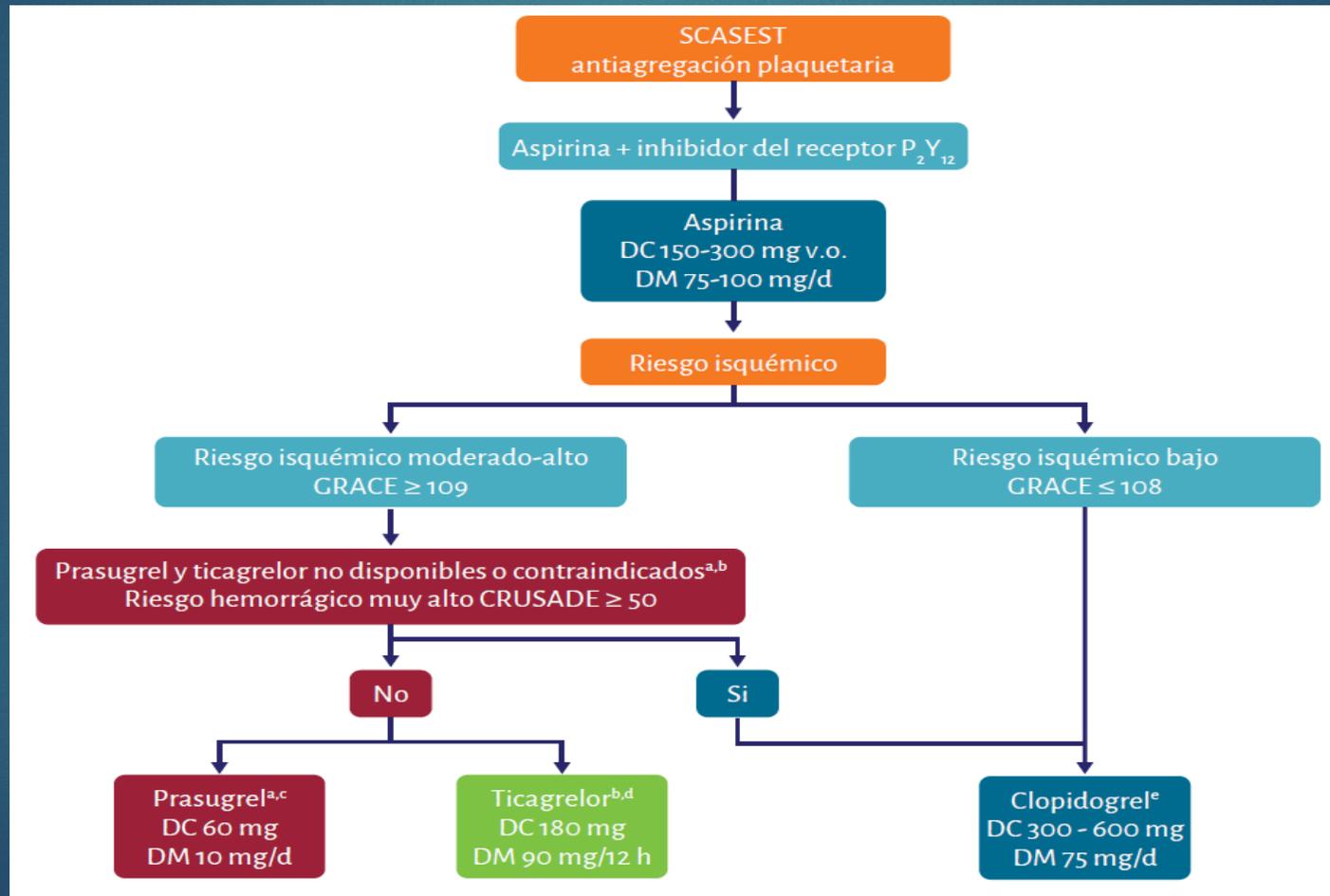
# Contraindicaciones y precauciones de tto con ticagrelor y prasugrel

	Prasugrel	Ticagrelor
<b>Contraindicaciones</b>	Hemoglobina <10 gr/dL Plaquetas <100 000/mm <sup>3</sup> Alto riesgo de sangrado o hemorragia activa Ictus hemorrágico previo	
	ACV/AIT previo Insuficiencia hepática grave	Insuficiencia hepática grave Drogas que interaccionan con CYP3A4 <sup>a</sup>
<b>Precauciones</b>	≥ 75 años (no recomendado) < 60 kg (no recomendado) Tratamiento anticoagulante Eventual CABG o cirugía no cardíaca (7 d) Insuficiencia renal o hepática	Insuficiencia hepática moderada Bradiarritmia Hiperuricemia Asma o EPOC Eventual CABG o cirugía no cardíaca (5 d) <sup>b</sup>

# SCASEST



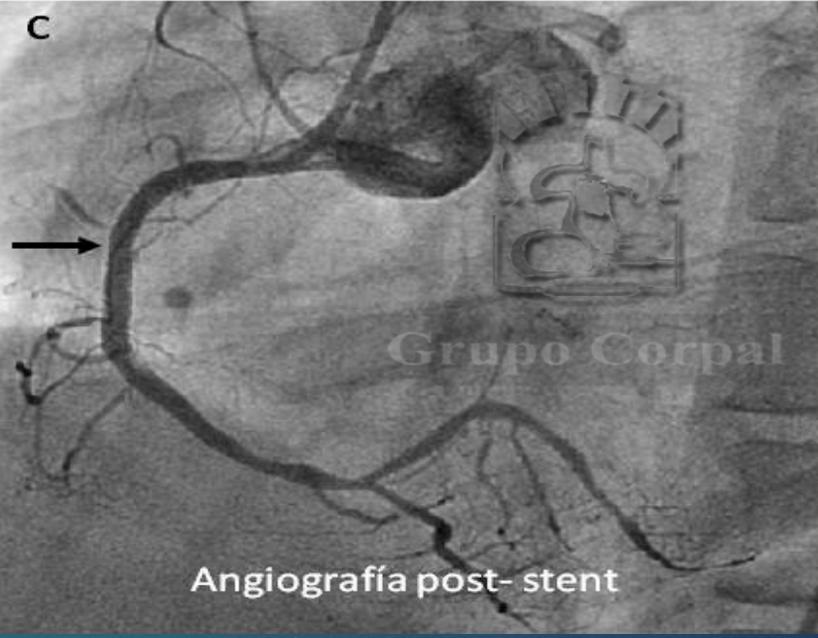
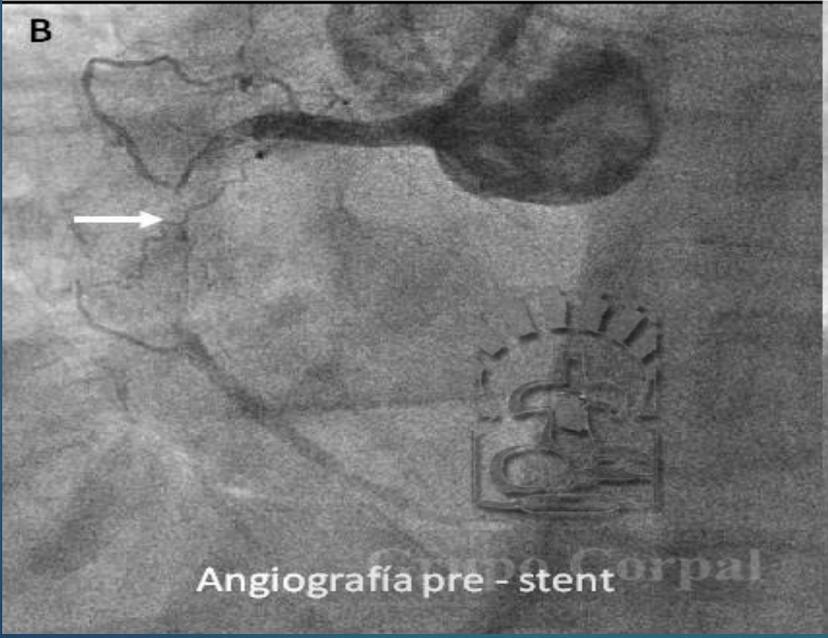
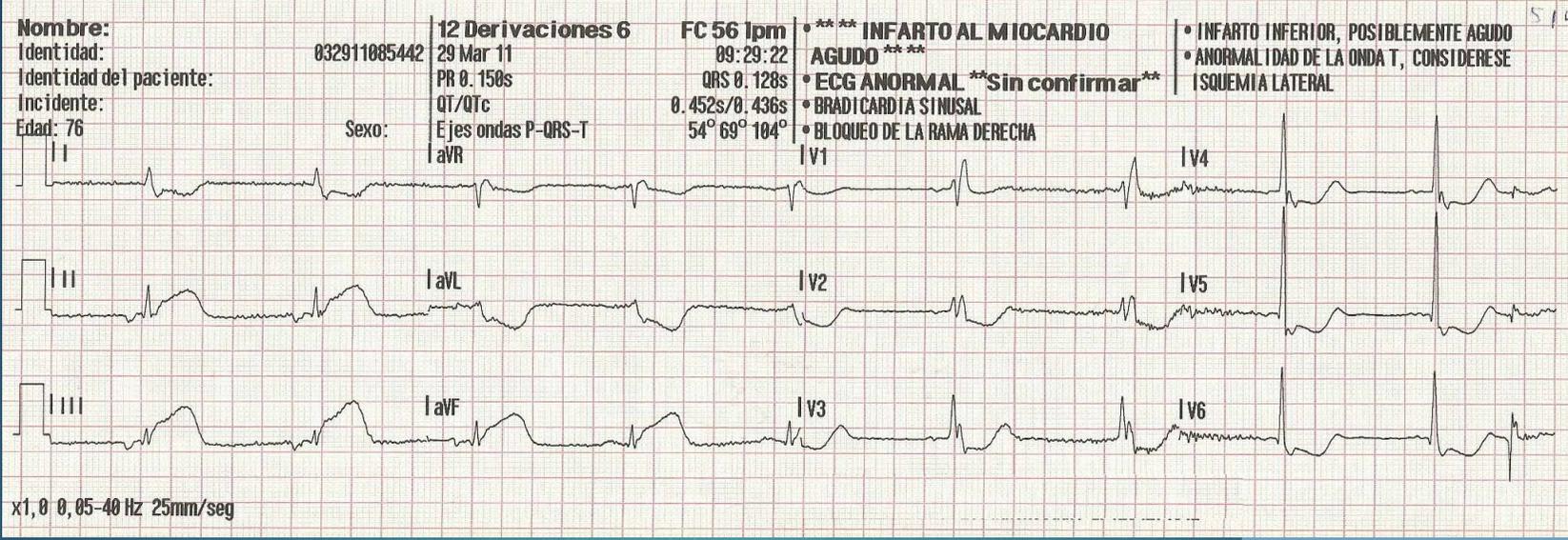
# Antiagregación plaquetaria en el tratamiento del SCASEST



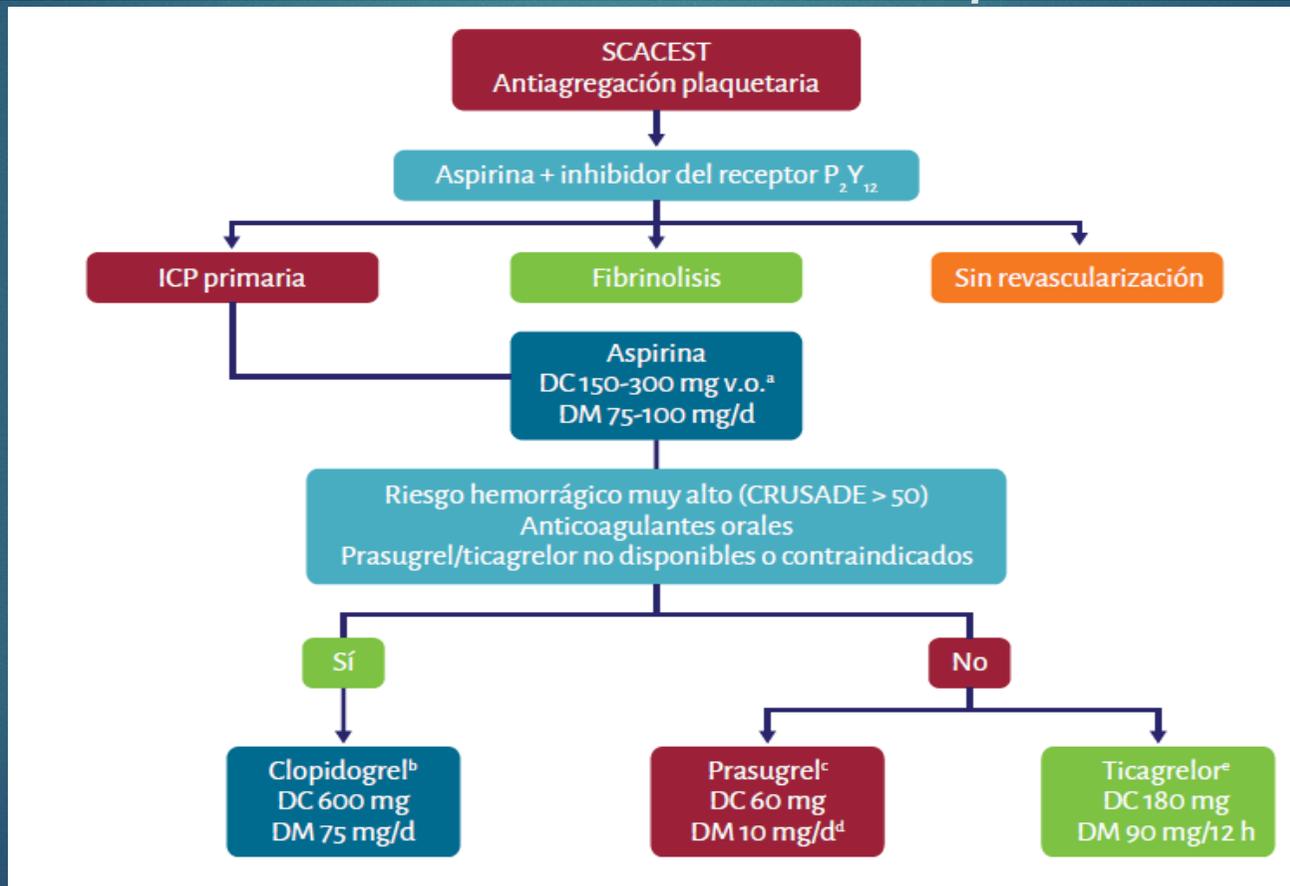
# Recomendaciones para el uso de antiagregantes plaquetarios en el SCASEST



	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Aspirina (DC 150-300 mg y DM 75-100 mg/d) en todos los pacientes sin contraindicaciones e independientemente de la estrategia seleccionada	I	A
Se recomienda añadir un inhibidor del receptor P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> a la aspirina lo antes posible, a menos que esté contraindicado o el paciente tenga un riesgo excesivo de sangrado	I	A
Ticagrelor (DC 180 mg y DM 90 mg/12 h) se recomienda en pacientes de riesgo isquémico moderado-alto, independientemente de la estrategia terapéutica inicial, incluso en pacientes tratados previamente con clopidogrel <sup>c</sup>	I	B
Prasugrel (DC 60 mg y DM 10 mg/d) en pacientes que no reciban un inhibidor P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> (especialmente diabéticos), con anatomía coronaria conocida que vayan a ser sometidos a ICP <sup>c</sup>	I	B
Clopidogrel (DC 300 mg <sup>d</sup> , DM 75 mg/d) si el paciente no puede recibir ticagrelor o prasugrel	I	A
En pacientes con DTAP se recomienda añadir un inhibidor de la GP IIb/IIIa durante el intervencionismo coronario en situaciones de rescate o en complicaciones trombóticas.	IIa	C
Ticagrelor o clopidogrel deberían ser reintroducidos tras un CABG tan pronto sea considerado seguro	IIa	B



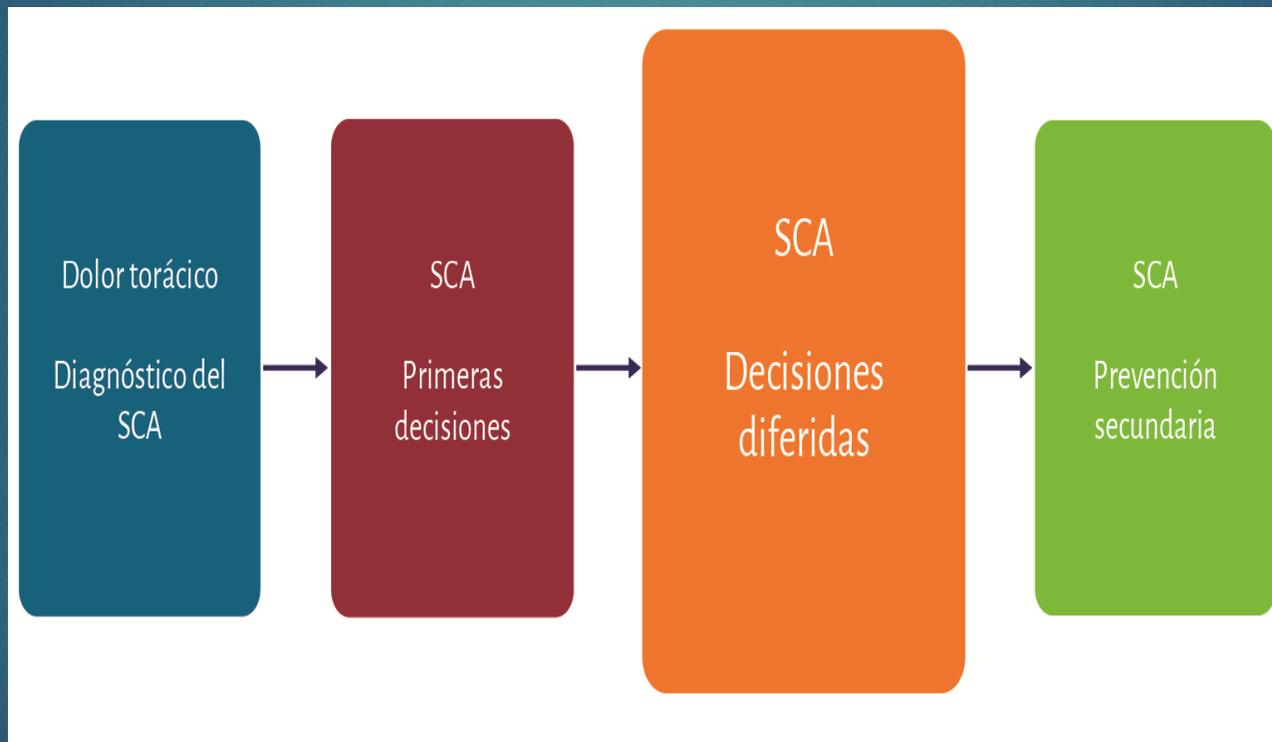
# Antiagregación plaquetaria en el SCACEST tratado con ICP primaria



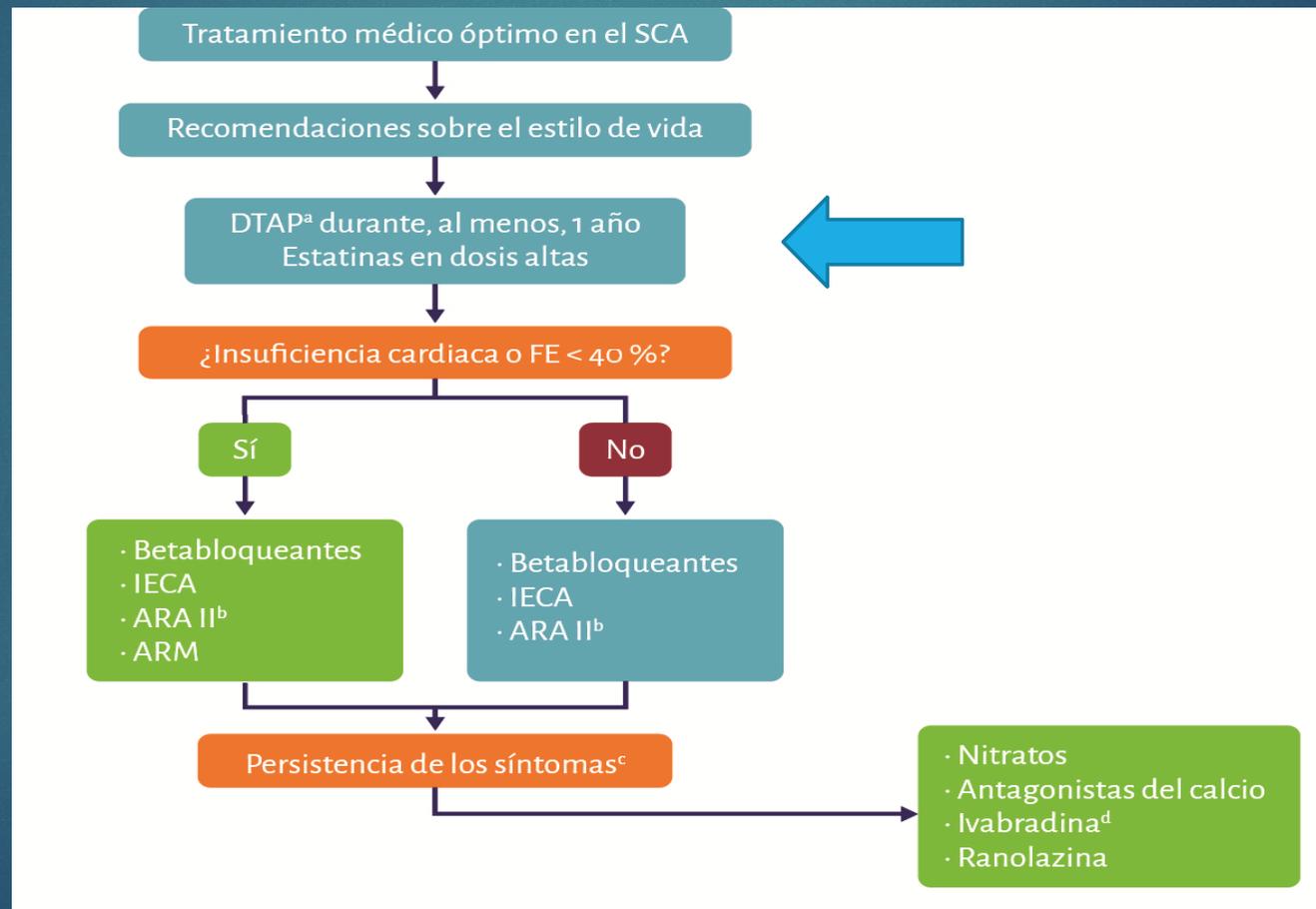
# Recomendaciones para el uso de antiagregantes plaquetarios en SCACEST

En intervención coronaria percutánea primaria			
	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
Aspirina oral (o i.v., si el paciente no puede tragar)	I	B	A
Se recomienda añadir a la aspirina un inhibidor del receptor P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	I	A	A
Prasugrel con edad < 75 años y sin historia de ictus/AIT	I	B	B
Ticagrelor	I	B	B
Clopidogrel, cuando los dos anteriores están contraindicados o no están disponibles	I	C	B
Los inhibidores de la GP IIb/IIIa como terapia de rescate en los casos de trombo grande en la angiografía, alteraciones en el flujo coronario o complicaciones trombóticas	IIa	C	B
En tratamiento fibrinolítico			
Aspirina oral (o i.v., si el paciente no puede tragar)	I	B	
Clopidogrel añadido a la aspirina	I	A	

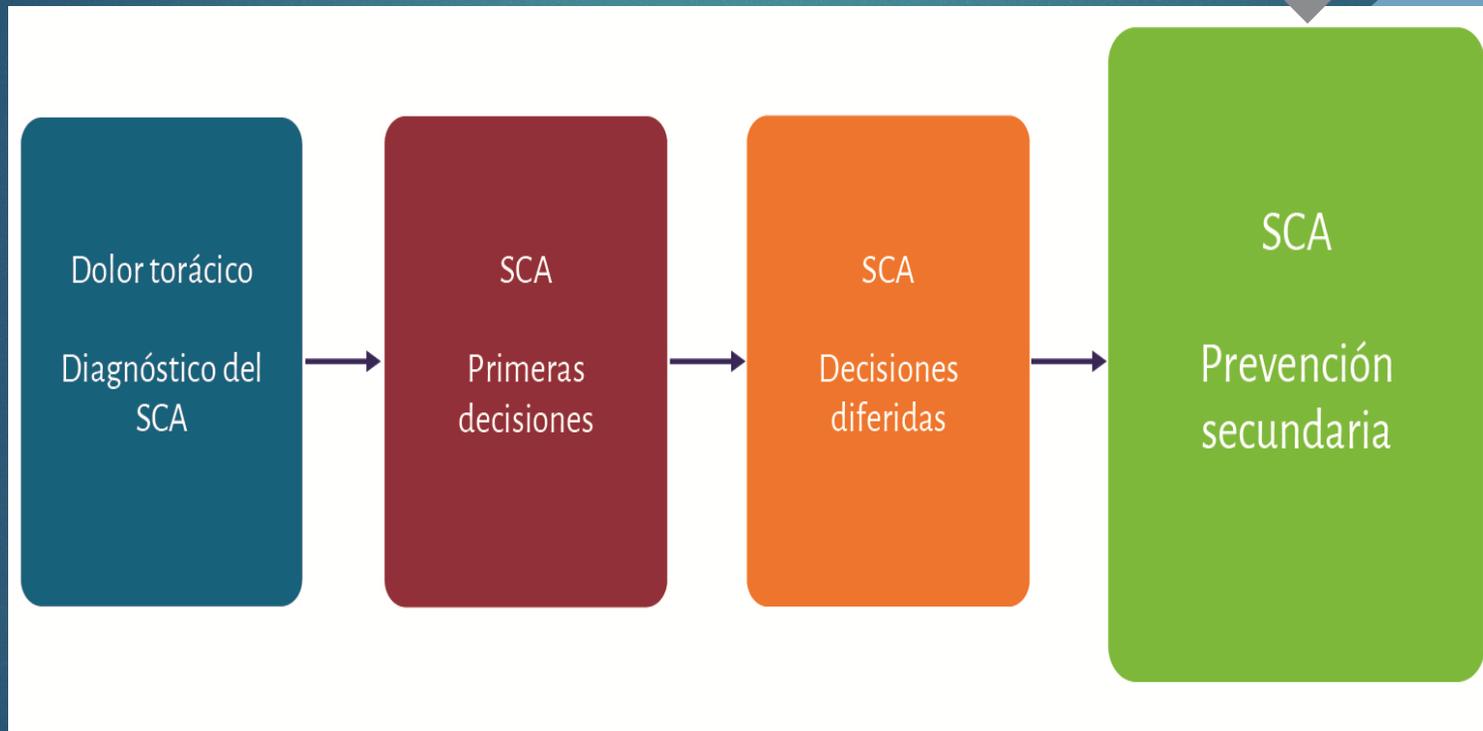
# Secuencia de manejo clínico



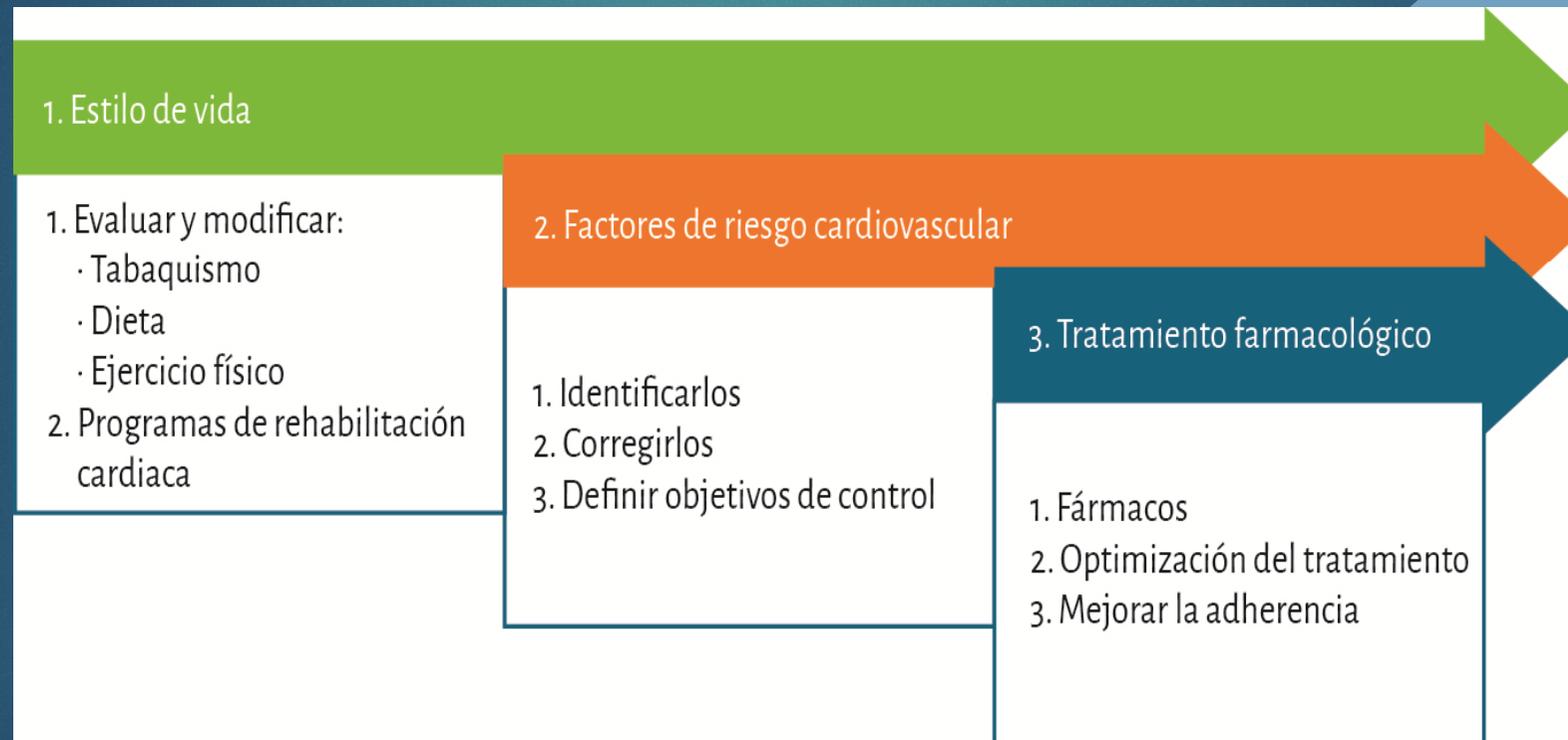
# Tratamiento médico óptimo del SCA



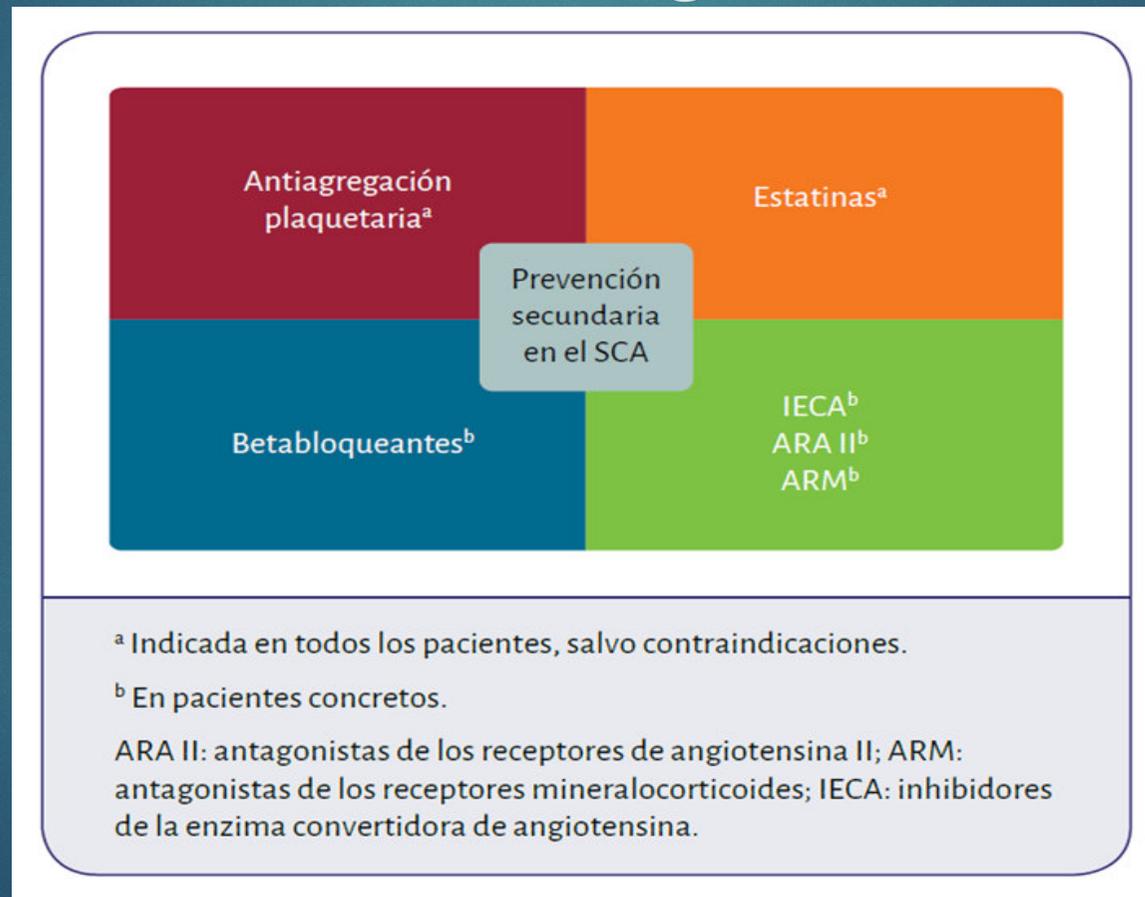
# Secuencia de manejo clínico



# Objetivos en prevención secundaria tras un SCA



# Prevención Secundaria: Tratamiento Farmacológico



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Antiplatelet therapy with low-dose aspirin (75–100 mg) is indicated. <sup>329</sup>	I	A
DAPT in the form of aspirin plus ticagrelor or prasugrel (or clopidogrel if ticagrelor or prasugrel are not available or are contraindicated), is recommended for 12 months after PCI, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. <sup>186,187</sup>	I	A
A PPI in combination with DAPT is recommended in patients at high risk of gastrointestinal bleeding. <sup>335–337</sup>	I	B
In patients with an indication for oral anticoagulation, oral anticoagulants are indicated in addition to antiplatelet therapy. <sup>5</sup>	I	C
In patients who are at high risk of severe bleeding complications, discontinuation of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy after 6 months should be considered. <sup>332,339,340</sup>	IIa	B
In STEMI patients with stent implantation and an indication for oral anticoagulation, triple therapy <sup>d</sup> should be considered for 1–6 months (according to a balance between the estimated risk of recurrent coronary events and bleeding). <sup>5</sup>	IIa	C
DAPT for 12 months in patients who did not undergo PCI should be considered unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	IIa	C
In patients with LV thrombus, anticoagulation should be administered for up to 6 months guided by repeated imaging. <sup>341–343</sup>	IIa	C
In high ischaemic-risk patients <sup>e</sup> who have tolerated DAPT without a bleeding complication, treatment with DAPT in the form of ticagrelor 60 mg twice a day on top of aspirin for longer than 12 months may be considered for up to 3 years. <sup>333</sup>	IIb	B
In low bleeding-risk patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered. <sup>338</sup>	IIb	B

## NUEVAS RECOMENDACIONES EN 2017

- Tratamiento hipolipemiente adicional si cLDL > 1,8 mmol/l (70 mg/dl), a pesar de dosis máxima de estatinas tolerada IMPROVE-IT<sup>318</sup>, FOURIER<sup>382</sup>

- Revascularización completa durante la ICP primaria en pacientes con IAMCEST en shock  
Opinión de expertos

- Cangrelor si no se ha administrado inhibidores del P2Y<sub>12</sub> CHAMPION<sup>193</sup>

- Cambiar a un inhibidor potente del P2Y<sub>12</sub> 48 h después de la fibrinólisis  
Opinión de expertos

- Mantener el ticagrelor hasta 36 meses para pacientes en alto riesgo PEGASUS-TIMI<sup>325</sup>

- Emplear policomprimidos para mejorar la adherencia al tratamiento FOCUS<sup>323</sup>

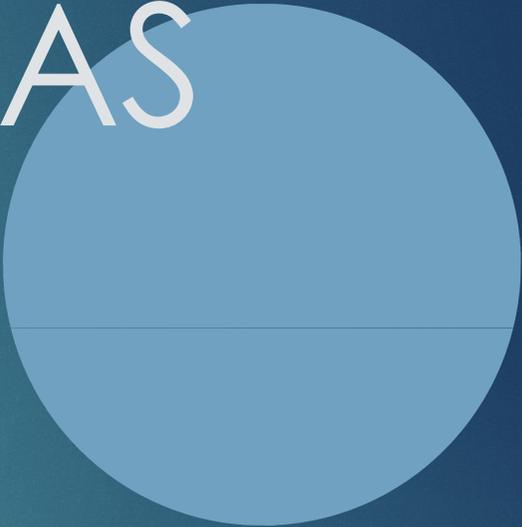
- Aplazamiento sistemático del implante de stents DANAMI 3-DEFER<sup>155</sup>

I

IIa

IIb

III



# PRONÓSTICO TRAS INFARTO DE MIOCARDIO

# Terapia antiagregante plaquetaria

*La mortalidad en el largo plazo tras un IM sigue siendo elevada.*

*En pacientes con IM, que en el seguimiento a 5 años presentaron  $\geq 1$  IM (18,2 % de los casos):*

- la mortalidad fue del 19 % en el contexto del SCACEST*
- y del 22 % en el SCASEST*

*Así mismo, en el contexto del SCA, a los 5 años:*

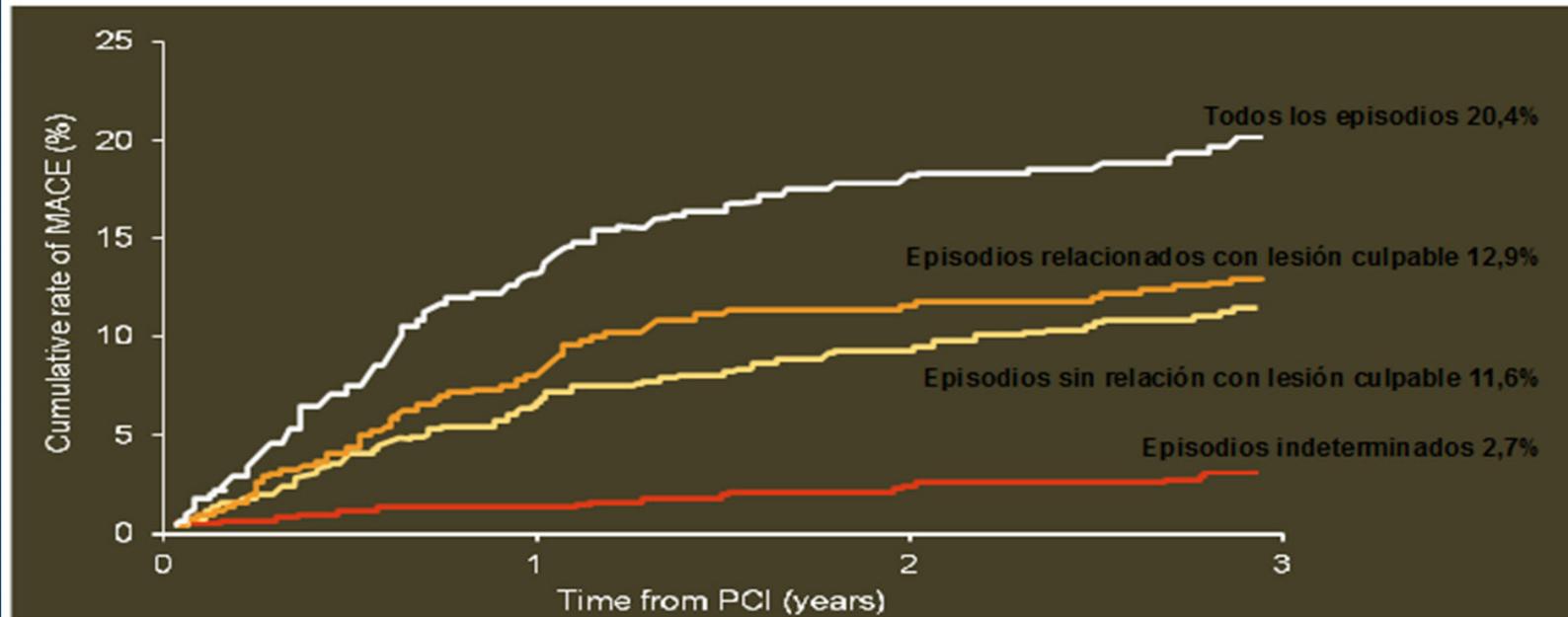
- la recurrencia del IM oscila entre el 16,8 % en el SCACEST y el 25,1 % en el SCASEST*
- y la mortalidad entre el 36,4 % en el SCACEST y 42,0 % en el SCASEST.*

*En este sentido, en el medio-largo plazo y a partir de los 12 meses de DTAP que recomiendan las guías de práctica clínica en los pacientes tras un IM sigue existiendo un riesgo residual elevado de eventos CV.*

## Los episodios recurrentes se originan tanto en placas nuevas como en la lesión culpable

original

Estudio PROSPECT: Estudio prospectivo sobre la historia natural de la aterosclerosis en 3 años en pacientes con SCA sometidos a ICP (n=697)

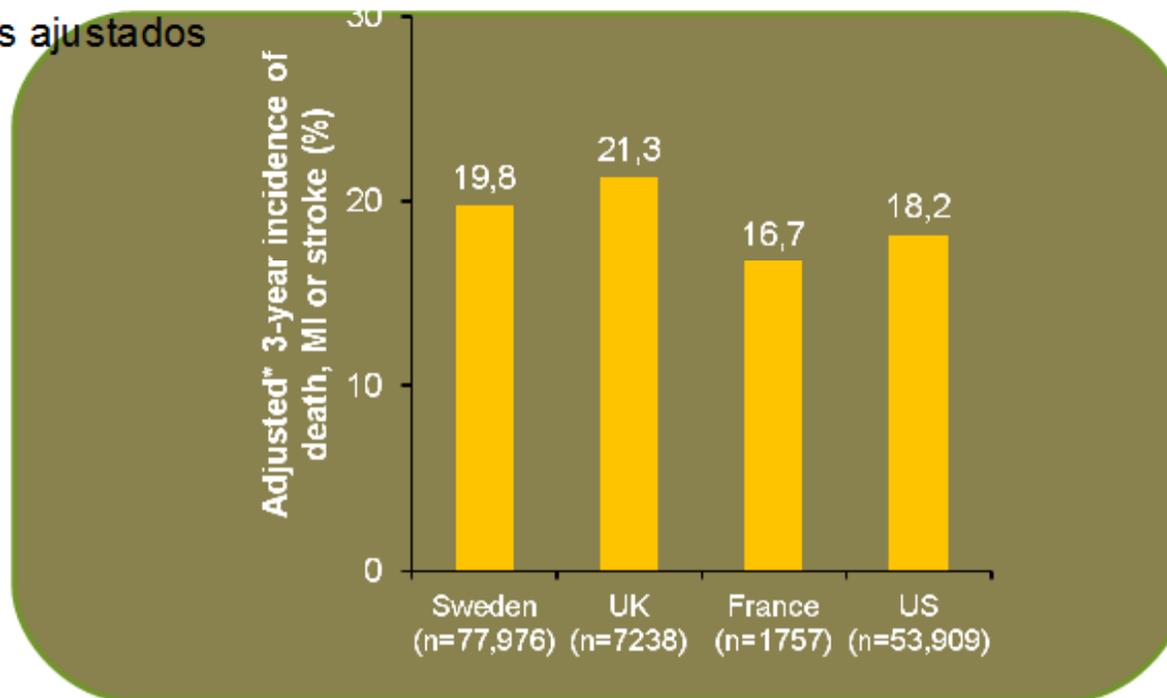


PROSPECT. Stone GW et al. N Engl J Med 2011;364:226-235

1/5 pacientes libres de eventos al año post IM sufrirá un nuevo infarto, un ACV o morirá en el plazo de 3 años

## APOLLO REGISTRY : Incidencia de muerte, IM o

ictus. Datos ajustados



- 
- 
- ▶ Elevada incidencia de eventos cardiovasculares en los siguientes 3 años (IM, ictus, muerte) (Johansson et al. 2017)
  - ▶ Sobre todo 12 primeros meses (Abu-Assi et al. 2016)
  - ▶ Eventos cardiacos no necesariamente en relacionados con lesión culpable previa (Nauta PLoS One)
  - ▶ Disminución significativa de mortalidad, ictus y nuevo infarto agudo de miocardio con la prolongación de la doble antiagregación más allá del primer año en pacientes con alto riesgo isquémico (CHARISMA trial, DAPT trial, PEGASUS)
  - ▶ Perfil de paciente con alto riesgo isquémico. Subgrupos bien definidos (Marrugat Revespcardiol, PEGASUS)



**Prevention of Cardiovascular Events  
in Patients With Prior Heart Attack Using  
Ticagrelor Compared to Placebo on a  
Background of Aspirin**

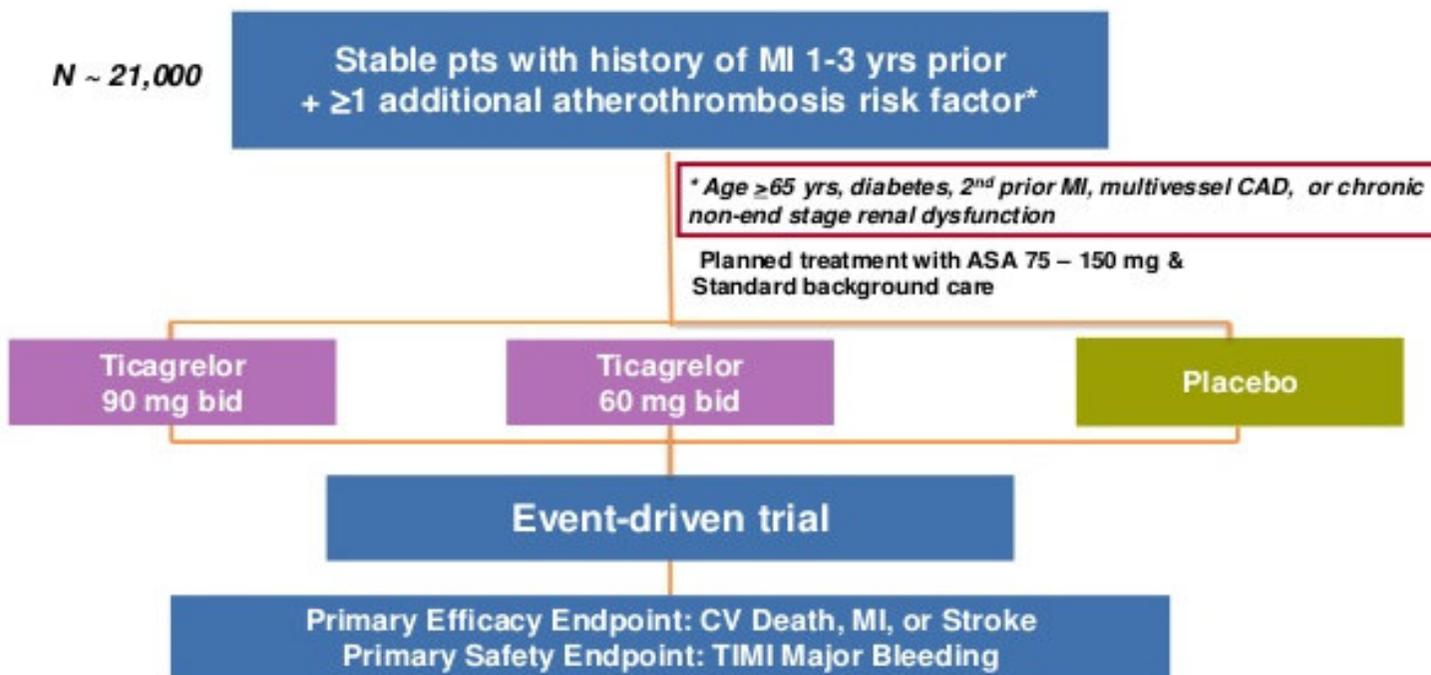
**Marc S. Sabatine, MD, MPH  
on behalf of the PEGASUS-TIMI 54  
Executive & Steering Committees and Investigators**

**NCT00526474**



# Ensayos de duración de DAP en CI crónica (IM)

## Estudio PEGASUS-TIMI 54





## Key Inclusion & Exclusion Criteria



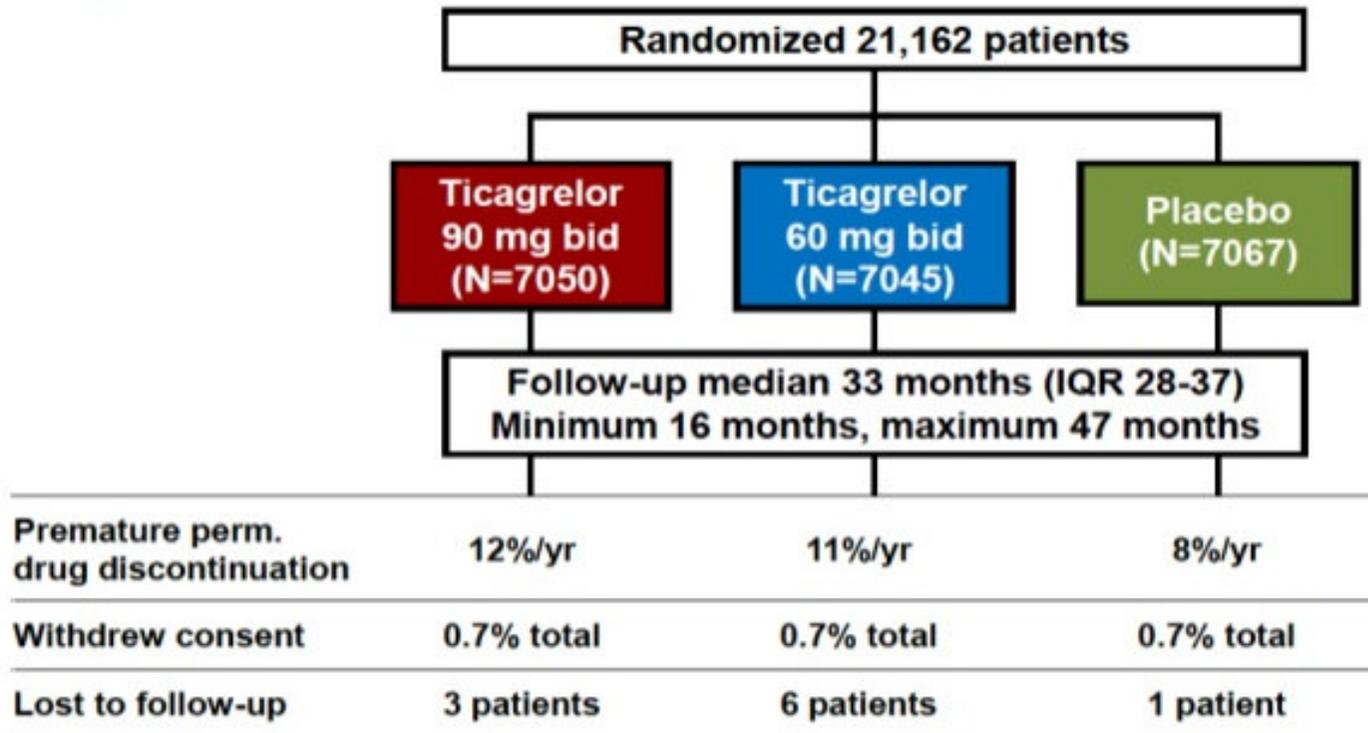
### KEY INCLUSION

- Age  $\geq 50$  years
- At least 1 of the following:
  - Age  $\geq 65$  years
  - Diabetes requiring medication
  - 2<sup>nd</sup> prior MI (>1 year ago)
  - Multivessel CAD
  - CrCl <60 mL/min
- Tolerating ASA and able to be dosed at 75-150 mg/d

### KEY EXCLUSION

- Planned use of P2Y<sub>12</sub> antagonist, dipyridamole, cilostazol, or anticoag
- Bleeding disorder
- History of ischemic stroke, ICH, CNS tumor or vascular abnormality
- Recent GI bleed or major surgery
- At risk for bradycardia
- Dialysis or severe liver disease

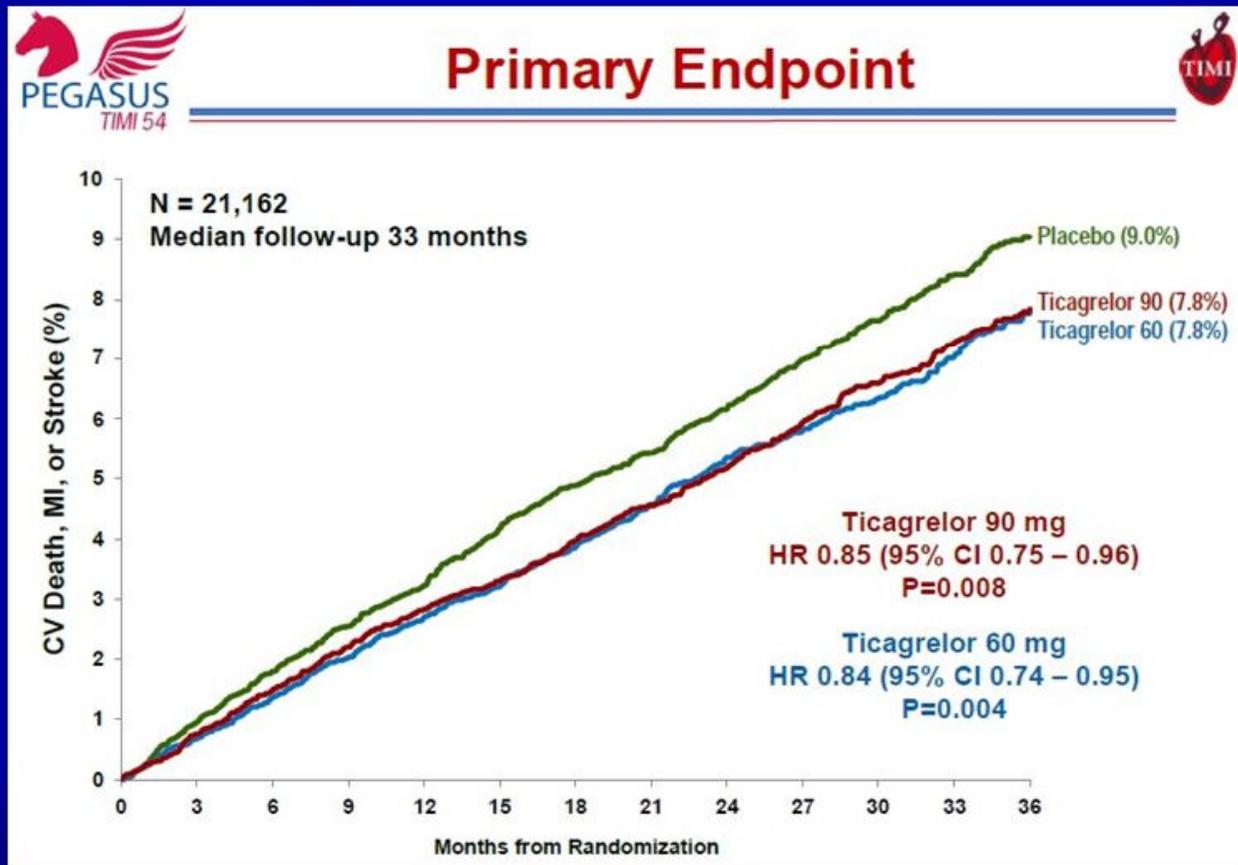
## Follow-Up



**Ascertainment for primary endpoint was complete for 99% of potential patient-years of follow up**

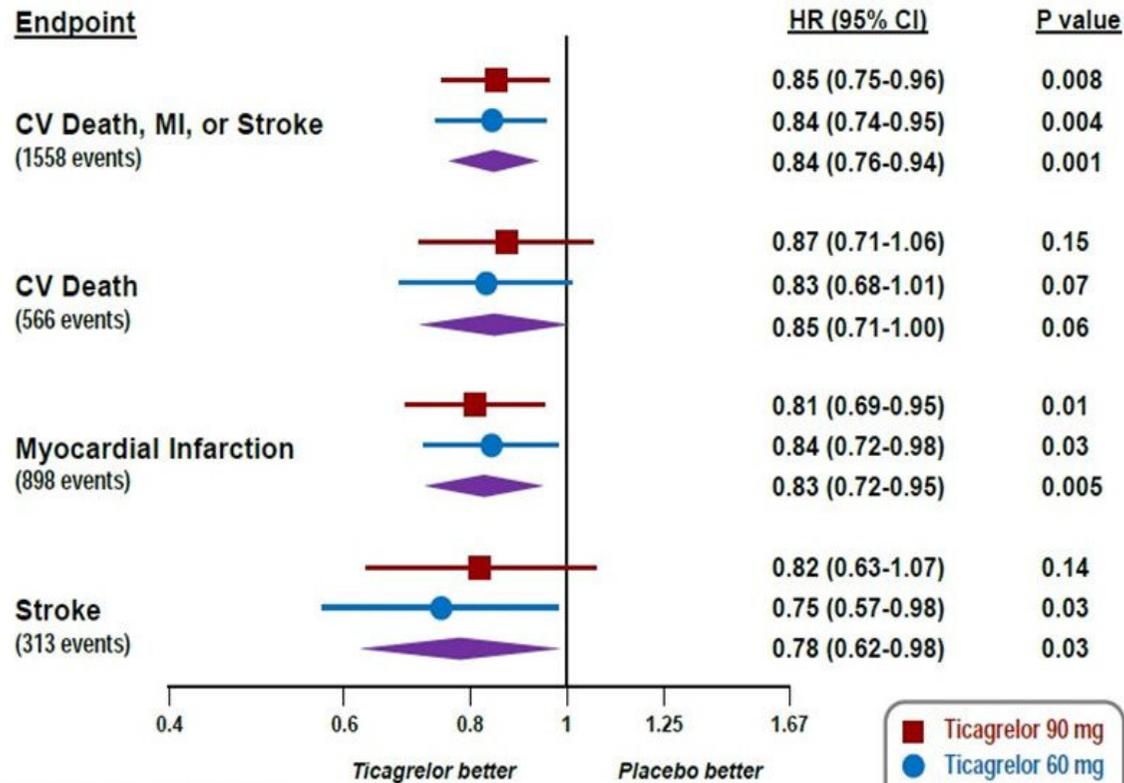
# PEGASUS TRIAL – TIMI 54

## Eventos Isquémicos: Muerte, IAM o ACV

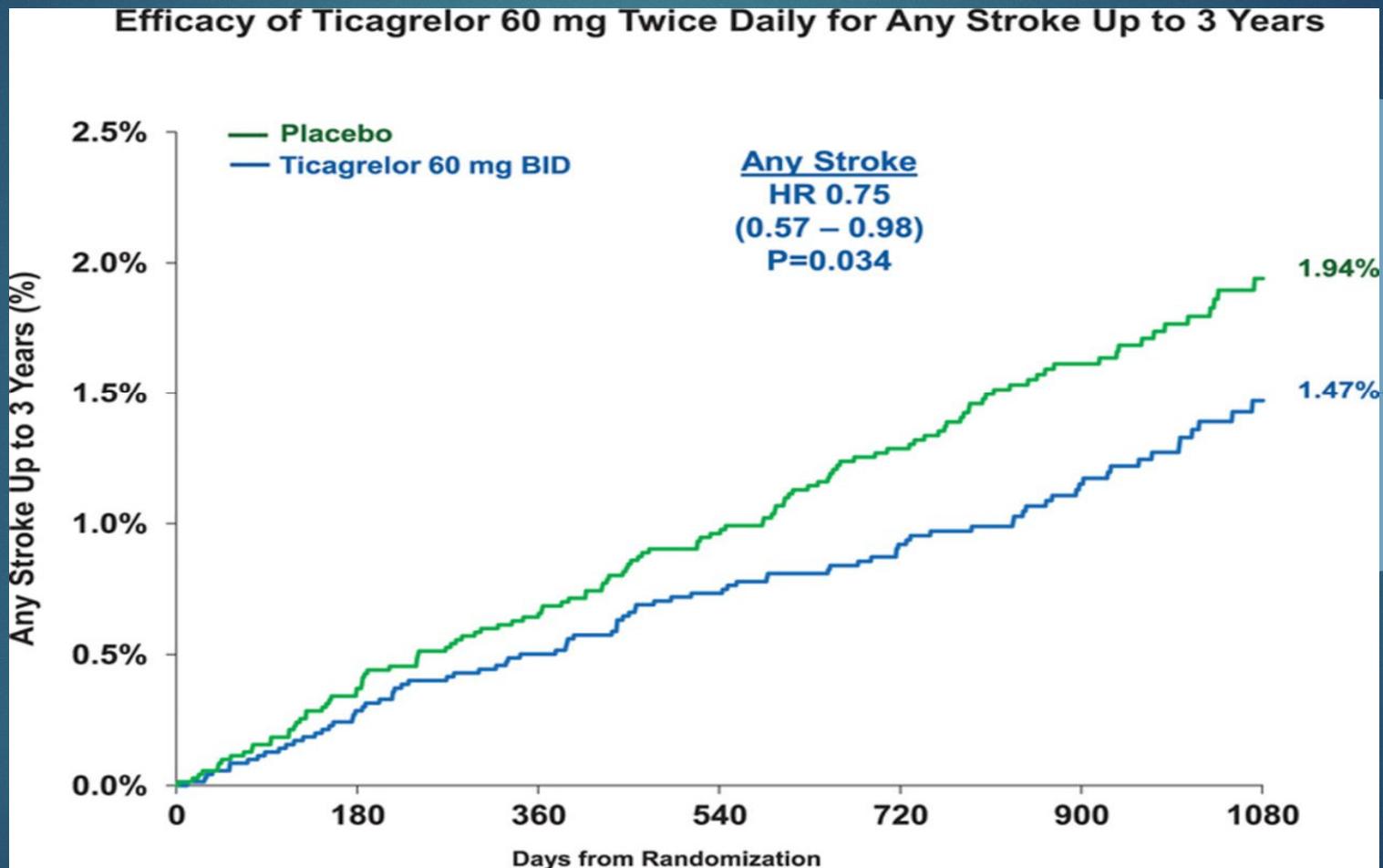


Bonacca M.P. N Engl J Med 2015;372:1791-1800

## Components of Primary Endpoint

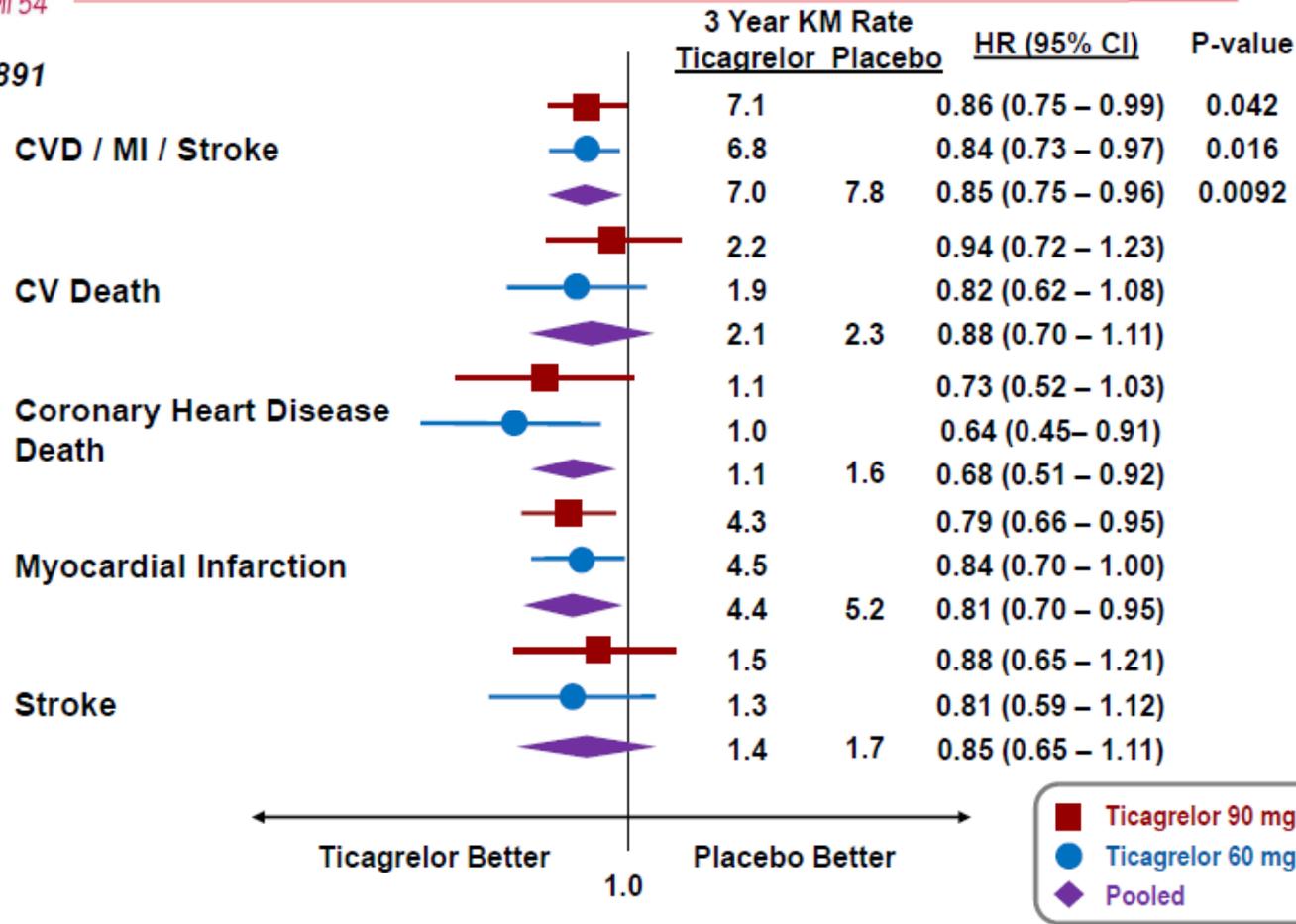


# Accidente cerebrovascular

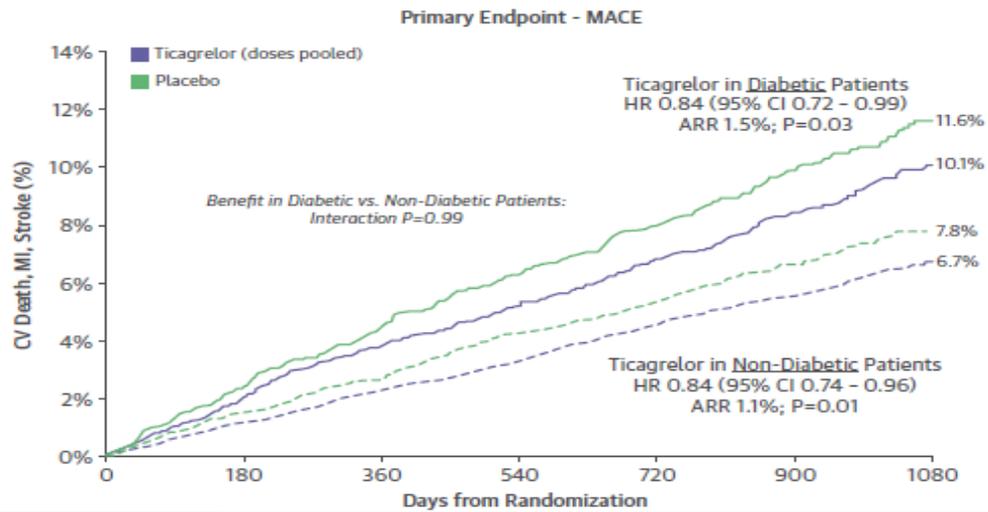


# MACE in Patients with Prior PCI/Stent

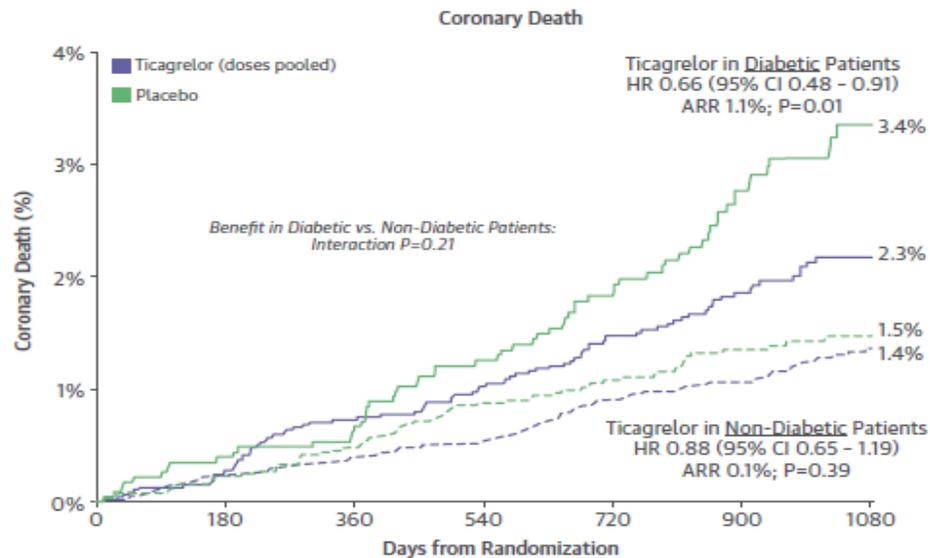
N = 16,891



**FIGURE 1** Rates of MACE in the Pooled Ticagrelor Versus Placebo Arms for Patients With and Without Diabetes

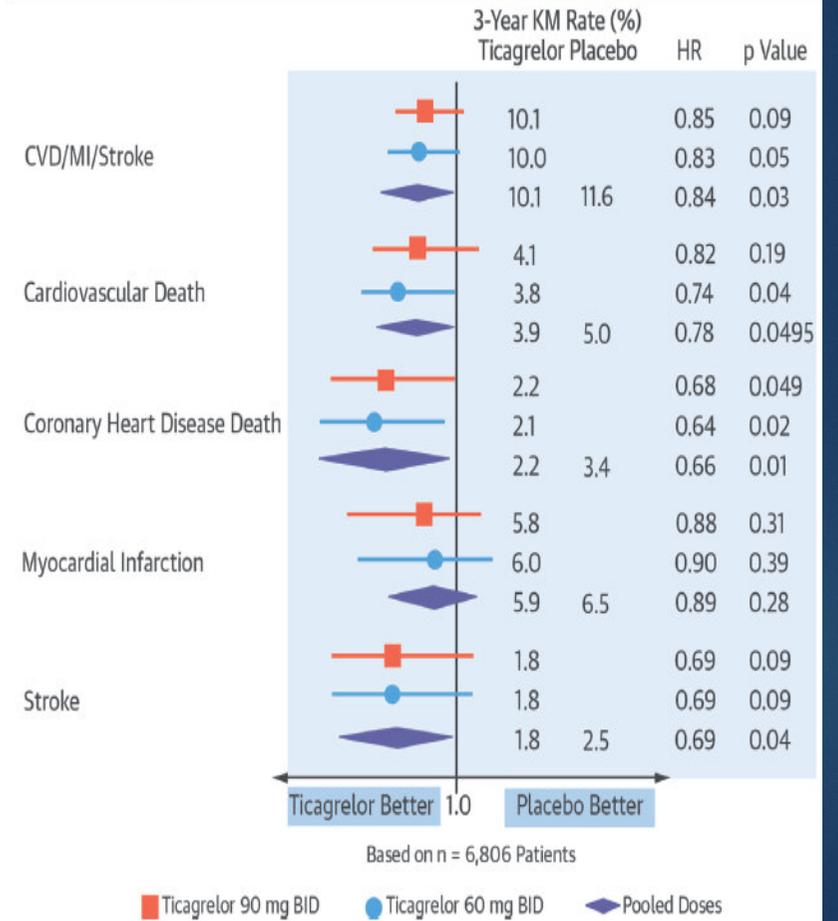


**FIGURE 3** Rates of Coronary Deaths in the Pooled Ticagrelor Versus Placebo Arms for Patients With and Without Diabetes



## Paciente Diabético

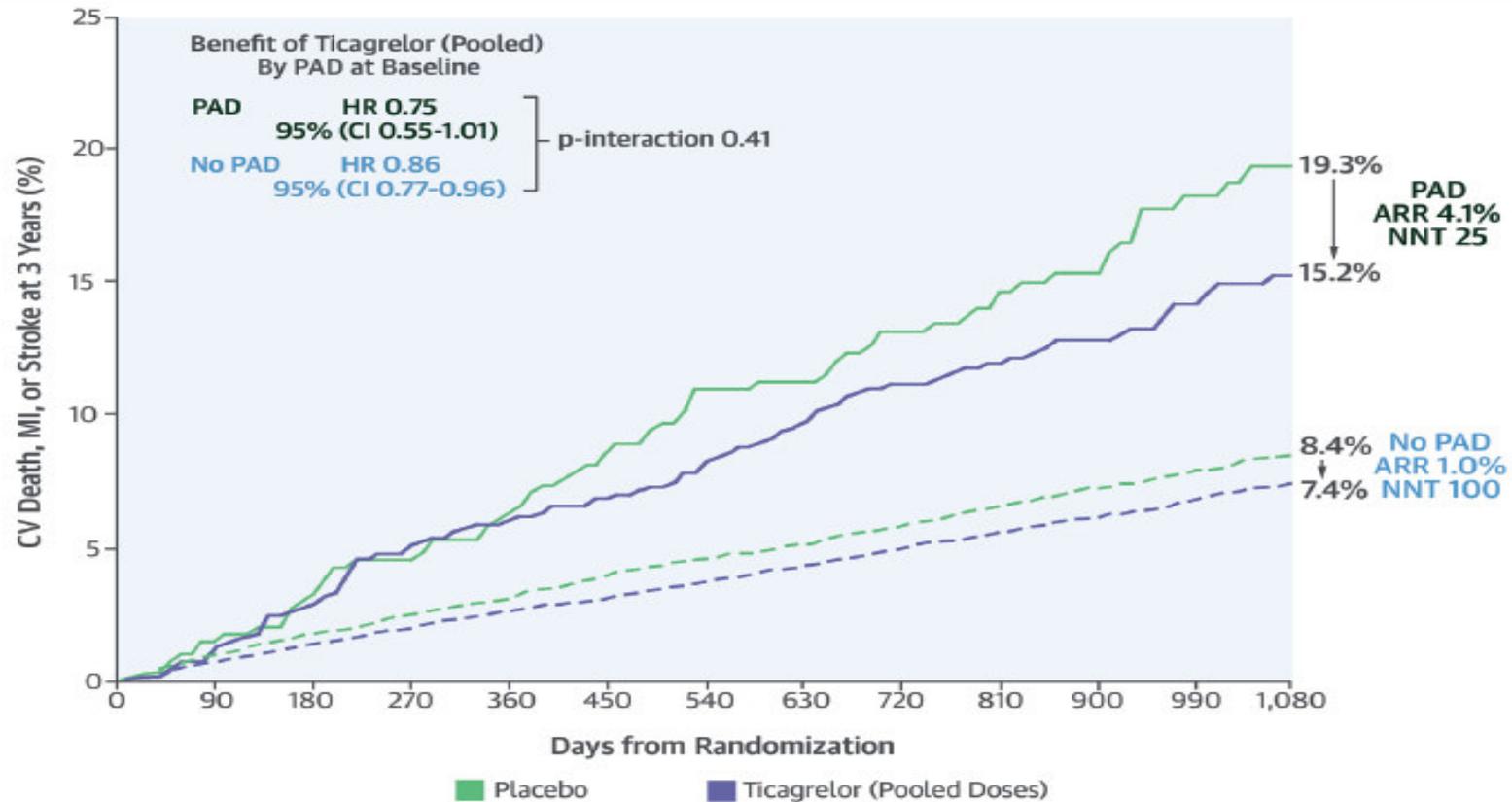
### Efficacy of Ticagrelor in Diabetics With Prior MI



Bhatt, D.L. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(23):2732-40.

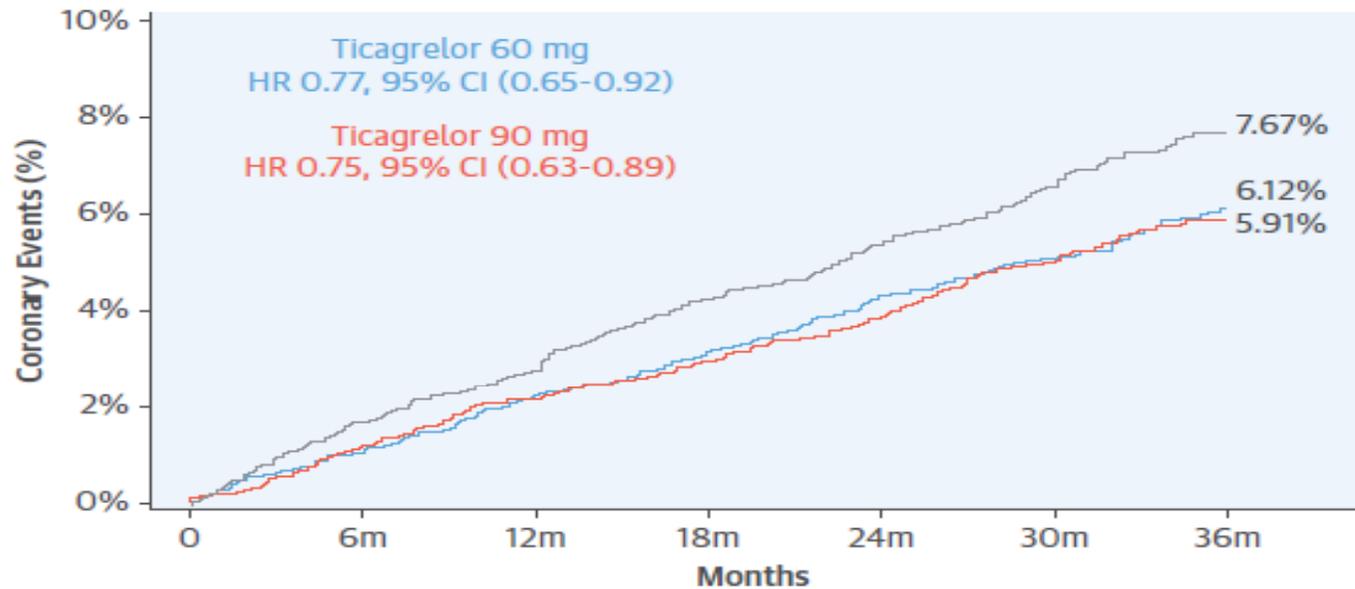
## Enfermedad arterial periférica (PAD)

CV Death, MI, or Stroke with Ticagrelor (Pooled) in Patients with Prior MI by PAD at Baseline



# Enfermedad coronaria multivaso

## CENTRAL ILLUSTRATION Ticagrelor in MVD: Coronary Events



**Number at risk:**

60 mg	4190	4123	4051	3908	3459	2539	1189
90 mg	4155	4077	4012	3873	3448	2524	1136
Placebo	4213	4107	4043	3875	3474	2512	1145

— 60 mg — 90 mg — Placebo

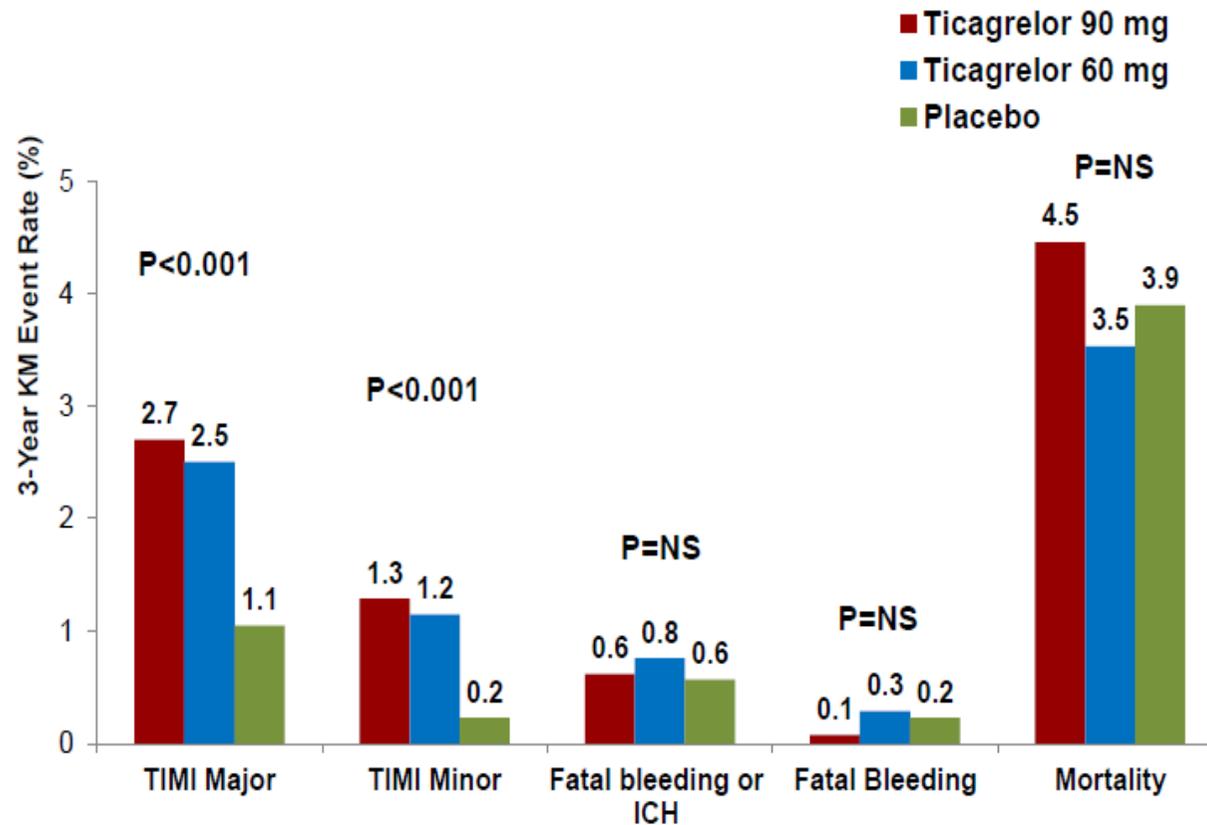
Bansilal, S. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):489-96.

The figure shows the Kaplan-Meier curves for the 2 ticagrelor doses tested versus placebo for the outcome of coronary events (coronary death, myocardial infarction, and definite stent thrombosis). CI = confidence interval; HR = hazard ratio; MVD = multivessel coronary disease.

## ENFERMEDAD CORONARIA MULTIVASO (EMV)

- ESTENOSIS >50% EN 2 O MAS ARTERIAS CORONARIAS DE TERRITORIOS DISTINTOS
- 12558 PACIENTES (59,4%) PRESENTABAN EMV
- TASA DE EVENTOS EN PACIENTES CON EMV FUE SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR QUE EN ENFERMEDAD MONOVASO EN EL BRAZO DE PLACEBO
- TICAGRELOR REDUJO RIESGO DE MACE (7,94% VS 9,37%) FRENTE A PLACEBO
- REDUCCIÓN DEL 36% DE MORTALIDAD POR CORONARIOPATIA
- MAYOR INCIDENCIA DE SANGRADO MAYOR (TIMI)
- EN PACIENTES SIN EMV, TICAGRELOR NO PRESENTÓ REDUCCIÓN DE EVENTOS, PERO SI INCREMENTO DE HEMORRAGIAS

# Safety in Patients with Prior PCI



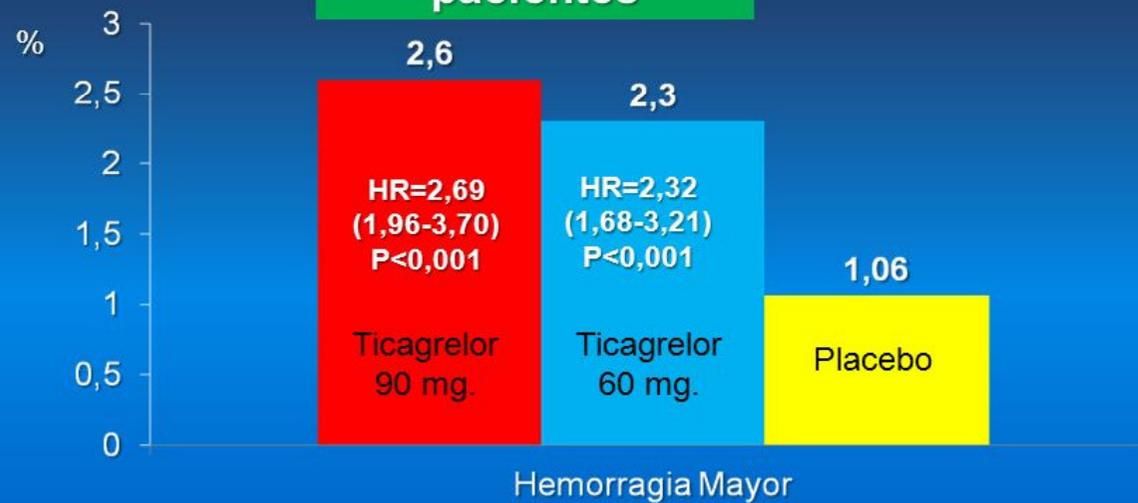
## SANGRADO MAYOR (TIMI)

- ▶ Sangrado intracraneal
- ▶ Hemorragia con descenso de Hb > 5 gr/dl
- ▶ Sangrado mortal

## PEGASUS-TIMI 54: Hemorragias (>TIMI)

N=21.162 (Ticagrelor 90/12; 60/12 o Placebo)

**NNT ≈ 200 y 250  
pacientes**



Dr. Marc P. Bonacay col. NEJM 2015;372:1791

## Summary



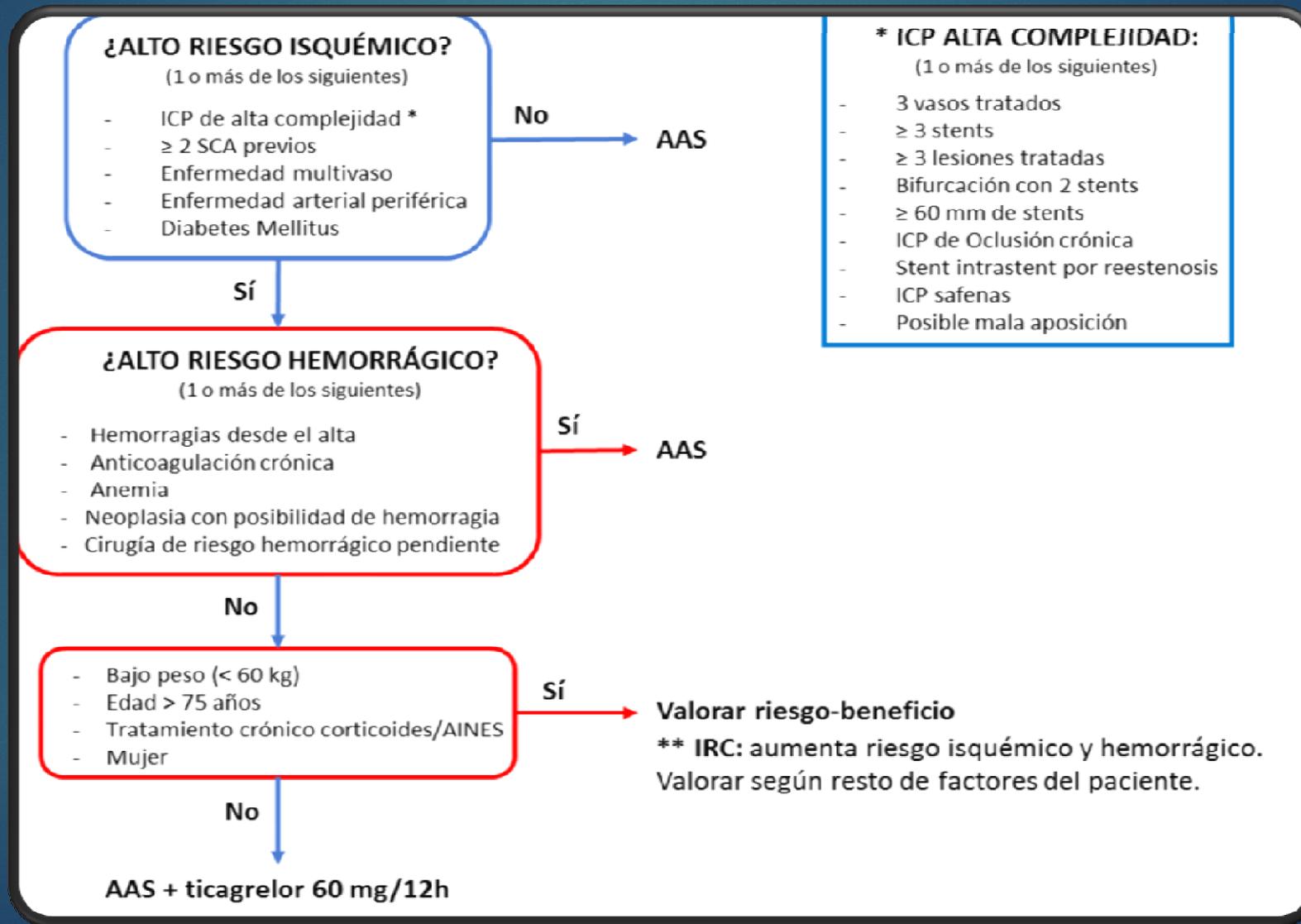
- **Adding ticagrelor to low-dose aspirin in stable patients with a history of MI reduced the risk of CV death, MI or stroke**
- **The benefit of ticagrelor was consistent**
  - For both fatal & non-fatal components of primary endpoint
  - Over the duration of treatment
  - Among major clinical subgroups
- **Ticagrelor increased the risk of TIMI major bleeding, but not fatal bleeding or ICH**
- **The two doses of ticagrelor had similar overall efficacy, but bleeding and other side effects tended to be less frequent with 60 mg bid dose**



# CONCLUSIONES

- ▶ Doble terapia antiagregante (DAPT) de larga duración con baja dosis de AAS y TICAGRELOR debería considerarse en **pacientes apropiados** con INFARTO DE MIOCARDIO previo.
- ▶ El reto para el clínico, es definir y encontrar el paciente que se va a beneficiar de prolongar la DAPT sin un riesgo excesivo de sangrado

# Valoración DAPT tras 12 meses de tto



MUCHAS GRACIAS POR  
VUESTRA ATENCIÓN

