

III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Associacions en teràpia cardiovascular Antiagregants plaquetars, estatines

Josep Guindo Soldevila

Servei de Cardiologia. Hospital Parc Tauli, Sabadell

UCI / Hemodinàmica. Hospital Quirón, Barcelona

III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

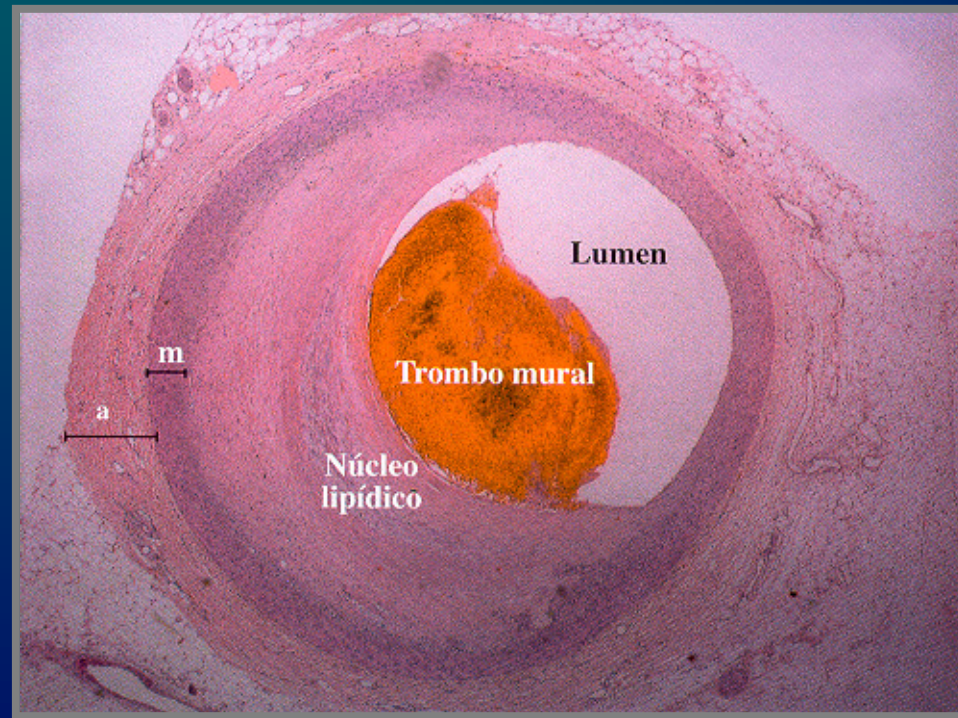
Associacions en teràpia cardiovascular:

Antiagregants plaquetars

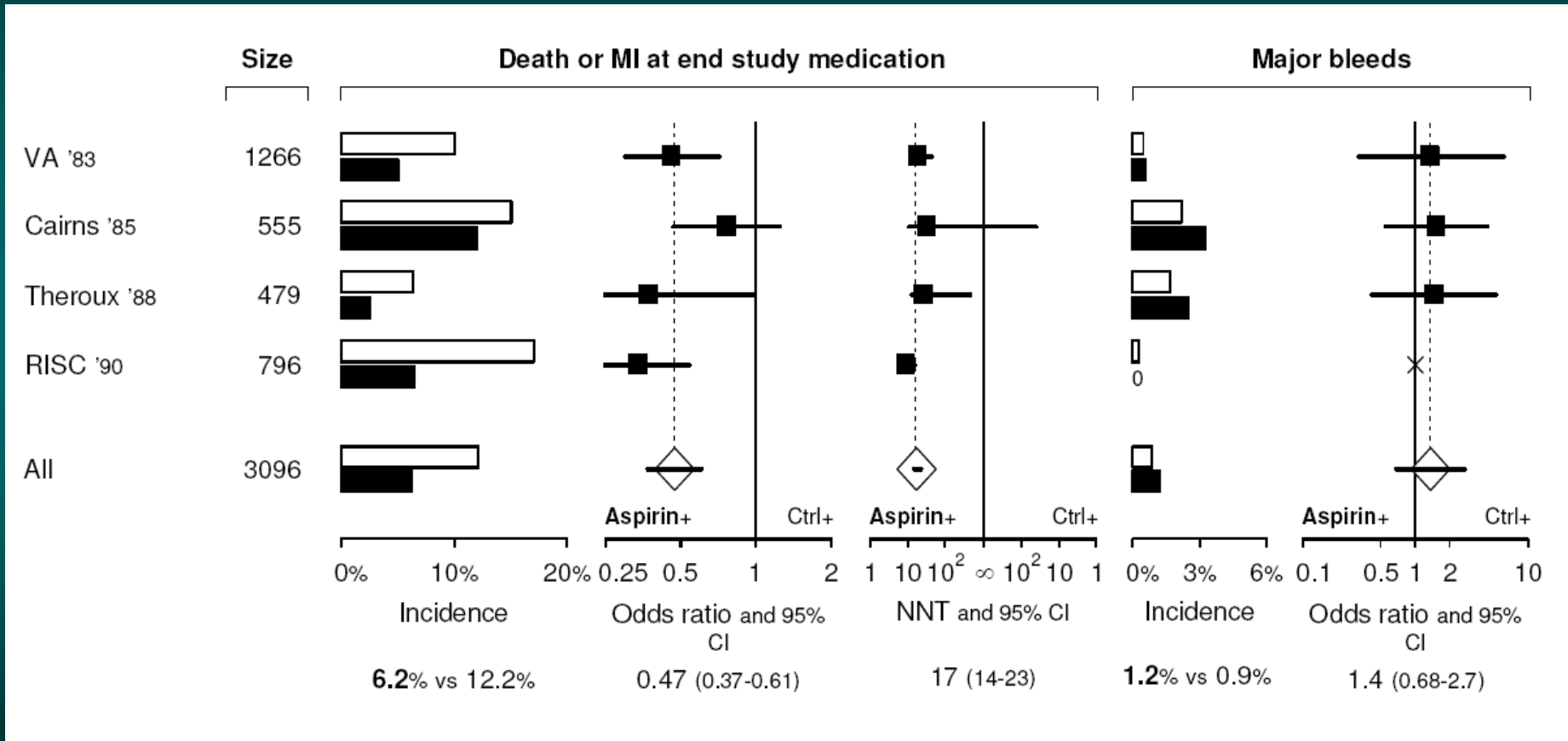
Antiagregantes plaquetarios en la enfermedad arterial coronaria

- **Síndrome coronario agudo**
 - **SCASEST**
 - **SCACEST**
 - **Intervencionismo coronario percutáneo**
 - **Prevención secundaria**
 - **Prevención primaria**
-

Tratamiento antiagregante en el SCASEST



Aspirina en el SCASEST

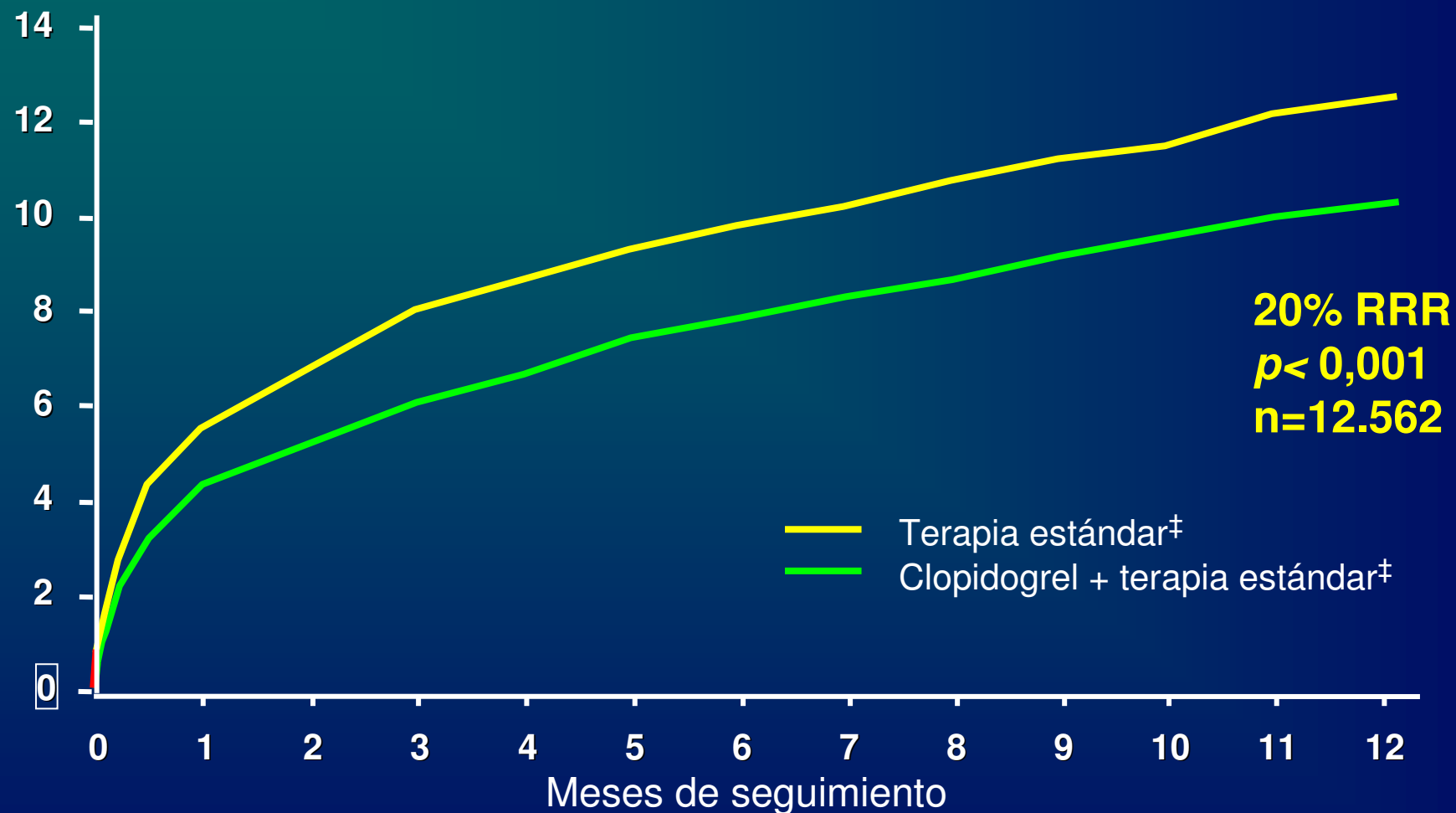


Clopidogrel en el SCASEST



Objetivo primario

% de pacientes con eventos isquémicos recurrentes*

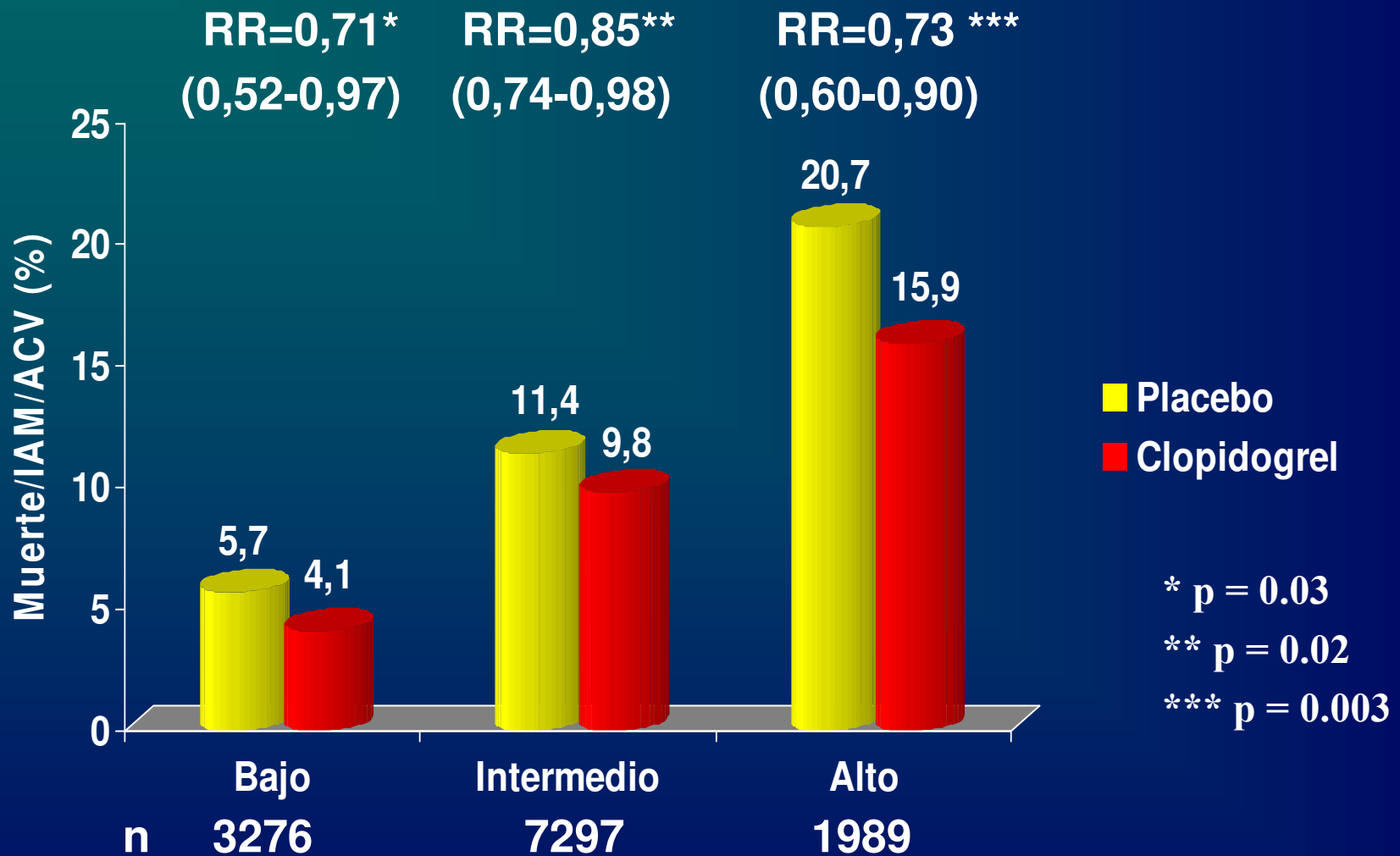


‡incluyendo AAS

*muerte cardiovascular, IM, o ictus

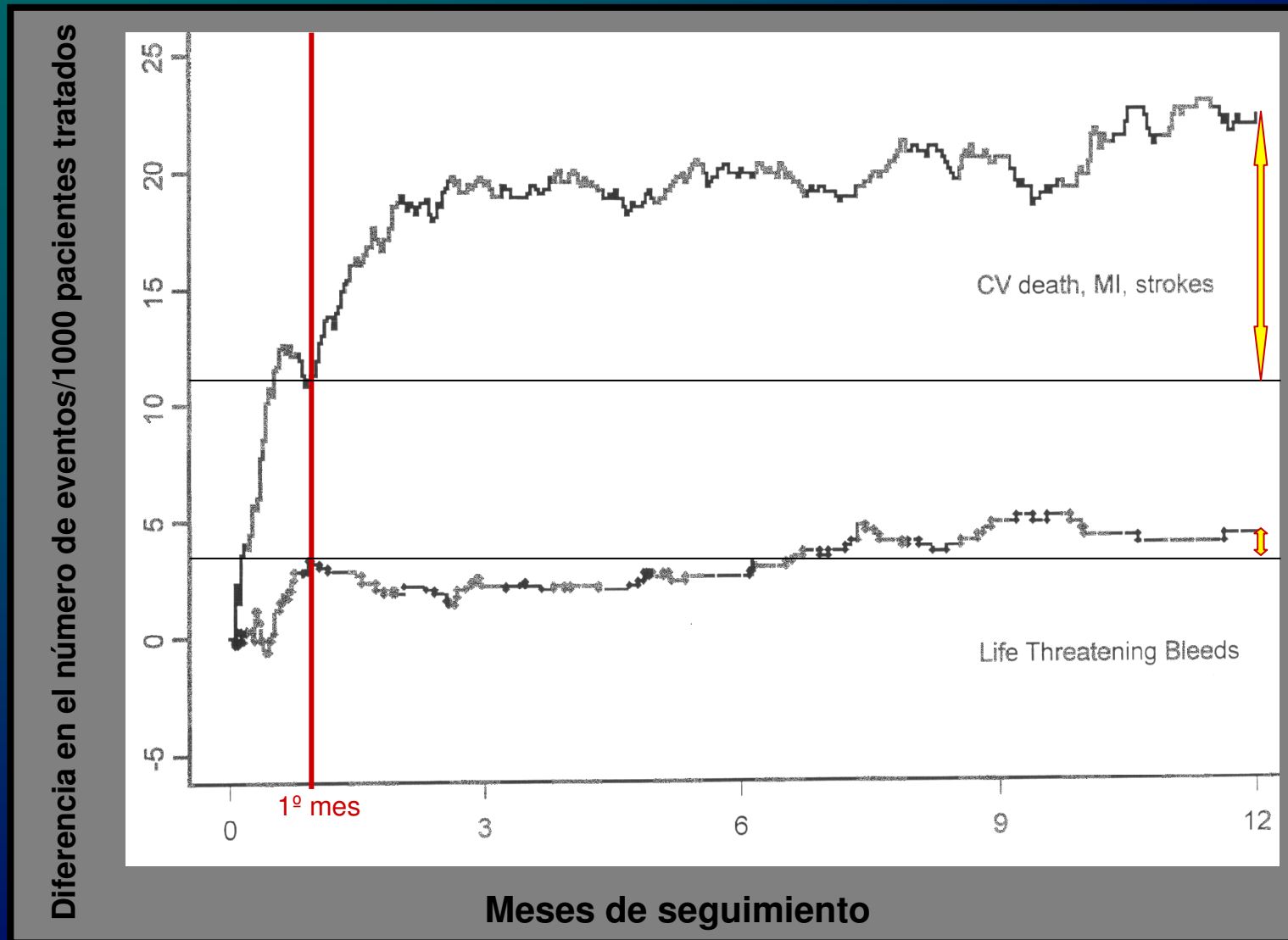
CURE. *New Engl J Med* 2001; 345: 494-502

CURE: EFECTOS DEL CLOPIDOGREL EN RELACION AL RIESGO TIMI



CURE Resultados:

Eficacia (eventos primarios) vs riesgo de sangrado



CURE: DOSIS DE ASPIRINA E INCIDENCIA DE HEMORRAGIA MAYOR

Aspirina (mg/dia)	Placebo (%)	Clopidogrel (%)	RR	IC 95%	p
≤100 * n:1924	1,9%	3,0%	1,60	1,13-2,28	0,008
101-200 # n:7428	2,8%	3,4%	1,21	0,82-1,79	0,345
>200 n:3201	3,7%	4,9%	1,32	0,99-1,77	0,059

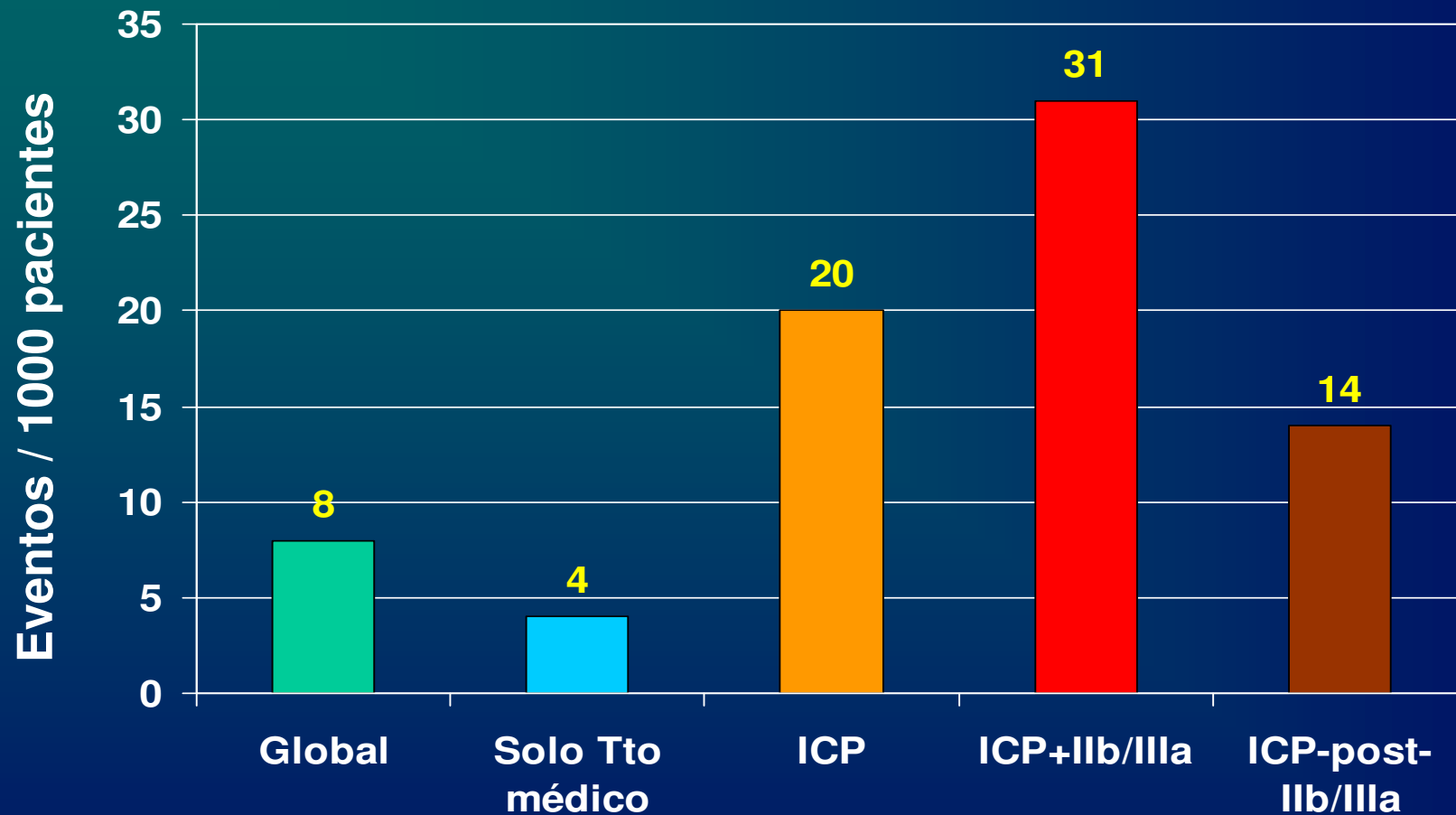
* RR:1,52(0,9-2,4)

RR:1,78(0,9-3,0)

Peters RJG. Circulation 2003;108:1682

Beneficio de los inhibidores IIb / IIIa en el SCA

Muerte + IAM prevenidos / 1000 pacientes tratados



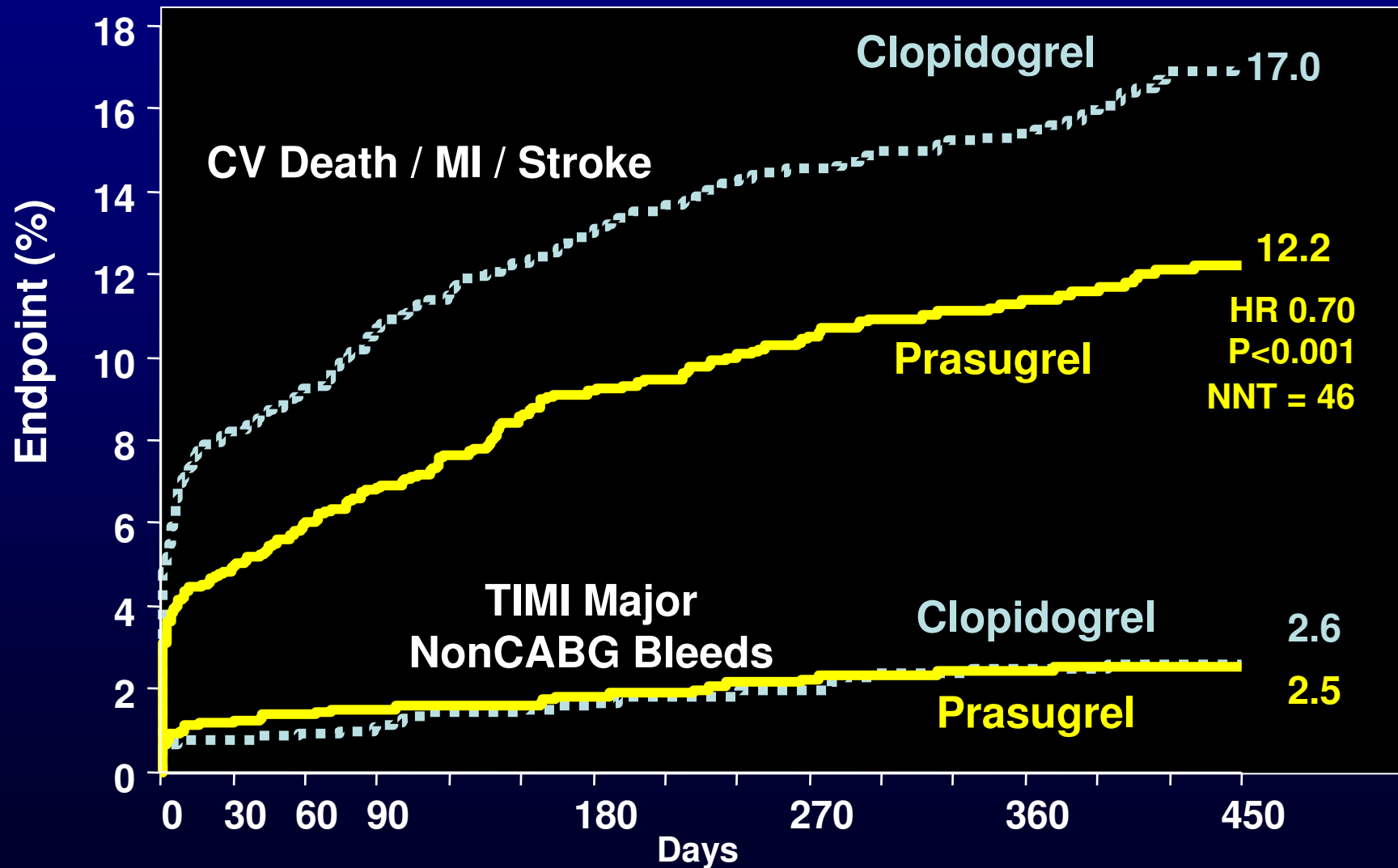
Intervencionismo Coronario Percutáneo

Roffi M, et al. Eur Heart J 2002;23:1441-48



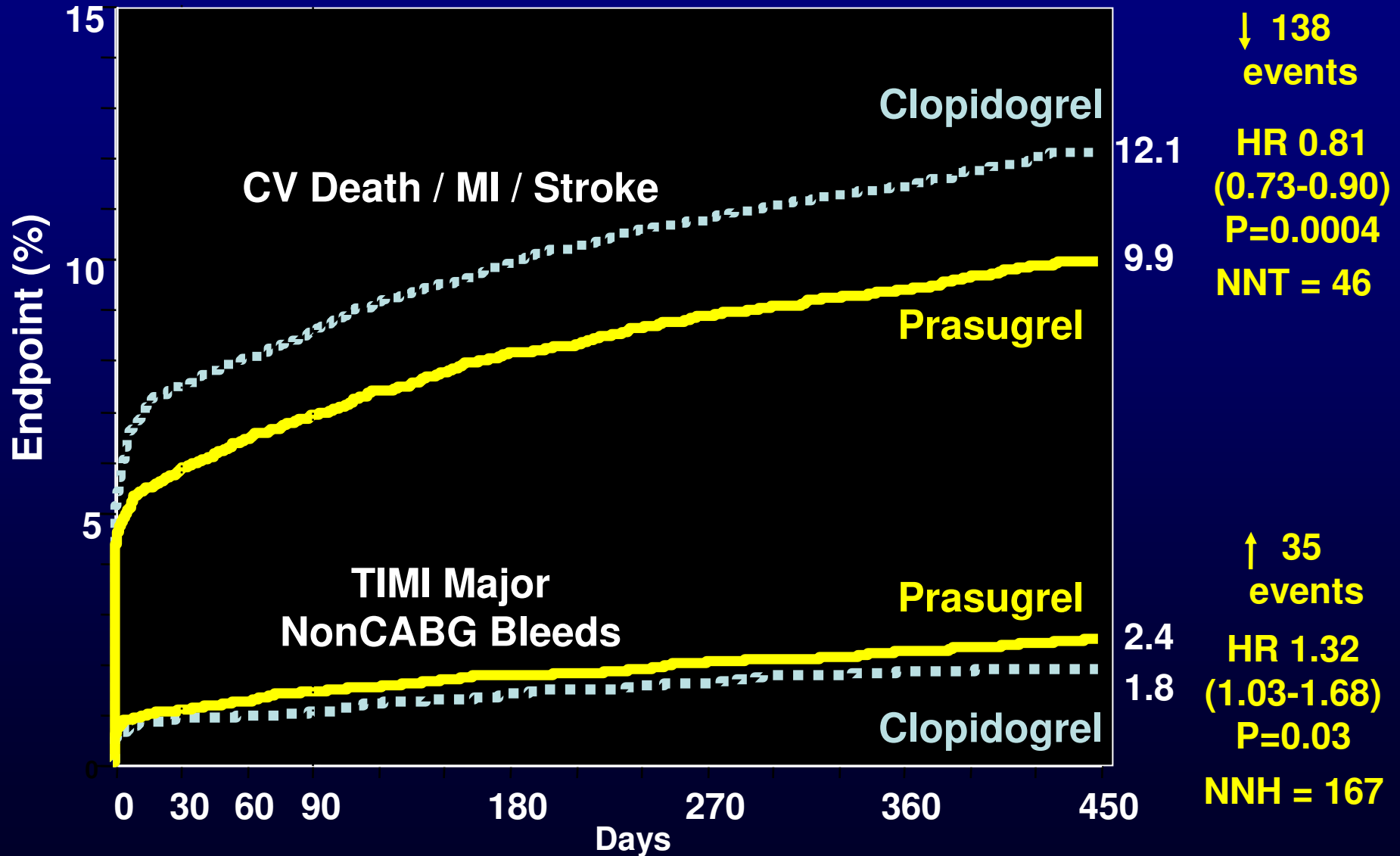
Diabetic Subgroup

N=3146





Balance of Efficacy and Safety



↓ 138 events
HR 0.81 (0.73-0.90)
P=0.0004
NNT = 46

↑ 35 events
HR 1.32 (1.03-1.68)
P=0.03
NNH = 167

Tratamiento antiagregante en el SCASEST

Recomendaciones

- AAS en todos los pacientes en ausencia de contraindicación con dosis inicial de 160-325 mg (no entérica) (I-A) seguida de 75-100 mg/día (I-A)
- En todos los pacientes, clopidogrel 300 mg seguido de 75 mg/día (I-A), durante 12 meses (I-A)
- Clopidogrel en caso de contraindicación a AAS (I-B)
- Si ICP, dosis de carga de 600 mg (IIa-B)
- Si cirugía de BP, siempre que sea posible suspender clopidogrel 5 días antes (IIa-C)

Tratamiento antiagregante en el SCASEST

Recomendaciones GP IIb/IIIa

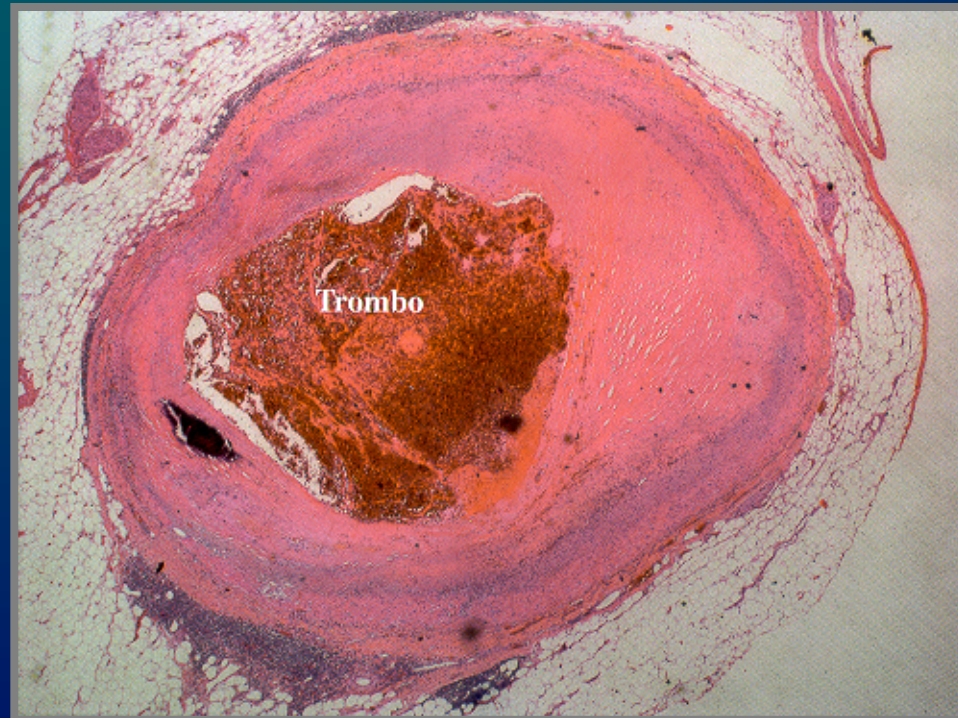
- En pacientes de riesgo intermedio-alto (cTn +, depresión ST, diabetes) asociar eptifibatida o tirofiban (IIa-A)
- Elección del tratamiento antiagregante-anticoagulante en función del riesgo de complicaciones isquémicas vs sangrado (I-B)
- En pacientes de alto riesgo, si no están previamente tratados administrar abciximab inmediatamente antes ICP (I-A). Si ya están recibiendo un IIb/IIIa mantener el mismo fármaco
- GP IIb/IIIa debe combinarse con anticoagulación
- Si se planea ICP con anatomía ya conocida es preferible abciximab (IIa-B)

Tratamiento antiagregante en el SCASEST

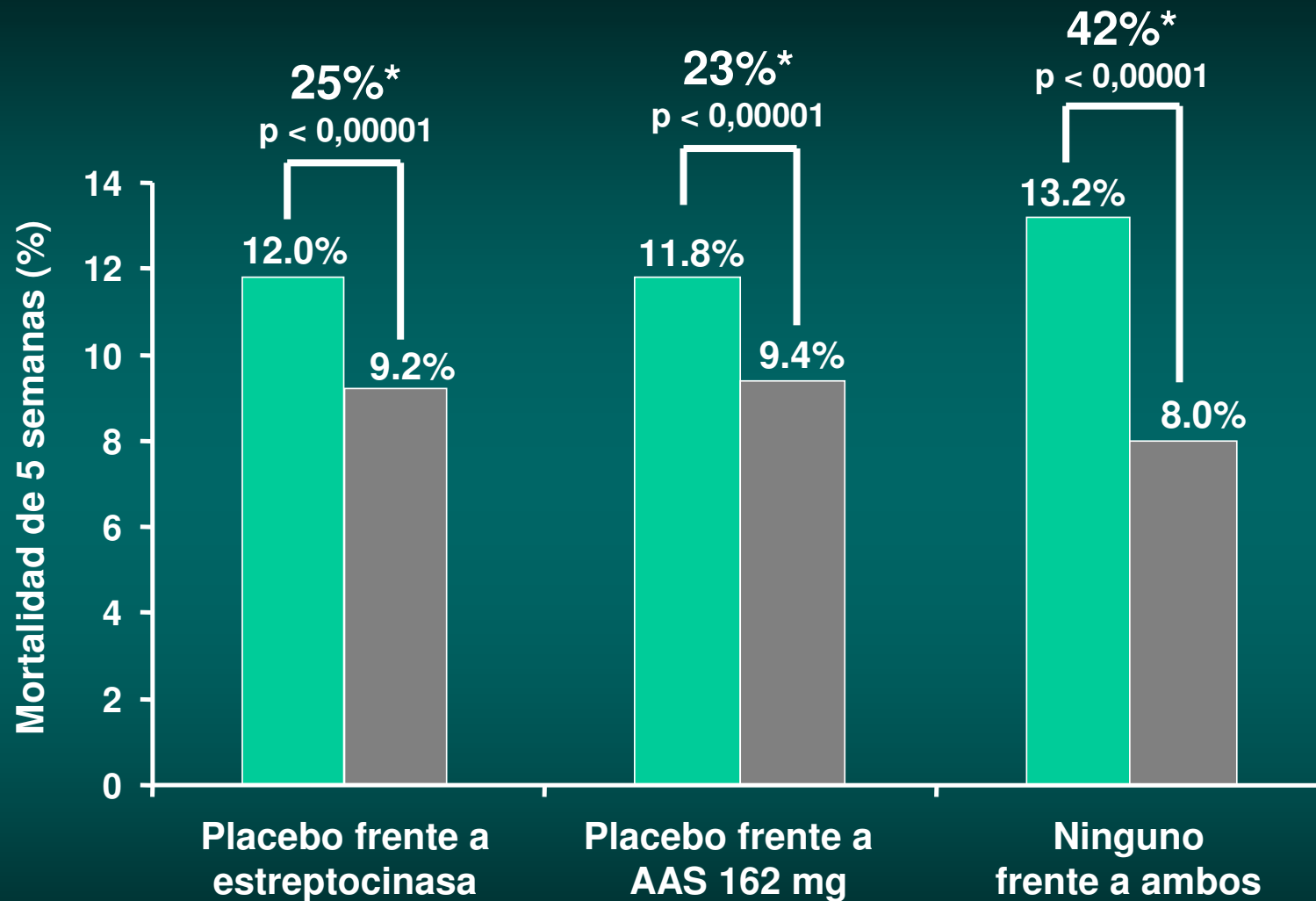
Recomendaciones

- No se recomienda el estudio rutinario de la inhibición de la antiagregación plaquetaria (IIb-C)
- Evitar AINEs en pacientes tratados con AAS o clopidogrel (III-C)
- Clopidogrel puede administrarse con cualquier estatina
- Triple asociación de AAC+Clopi+dicumarínicos solo en casos imprescindibles (INR al menor nivel eficaz y durante el menor tiempo necesario) (IIa-C)
- Evitar suspensiones temporales de la doble antiagregación durante los 12 meses post-SCA (I-C)

Tratamiento antiagregante en el SCACEST



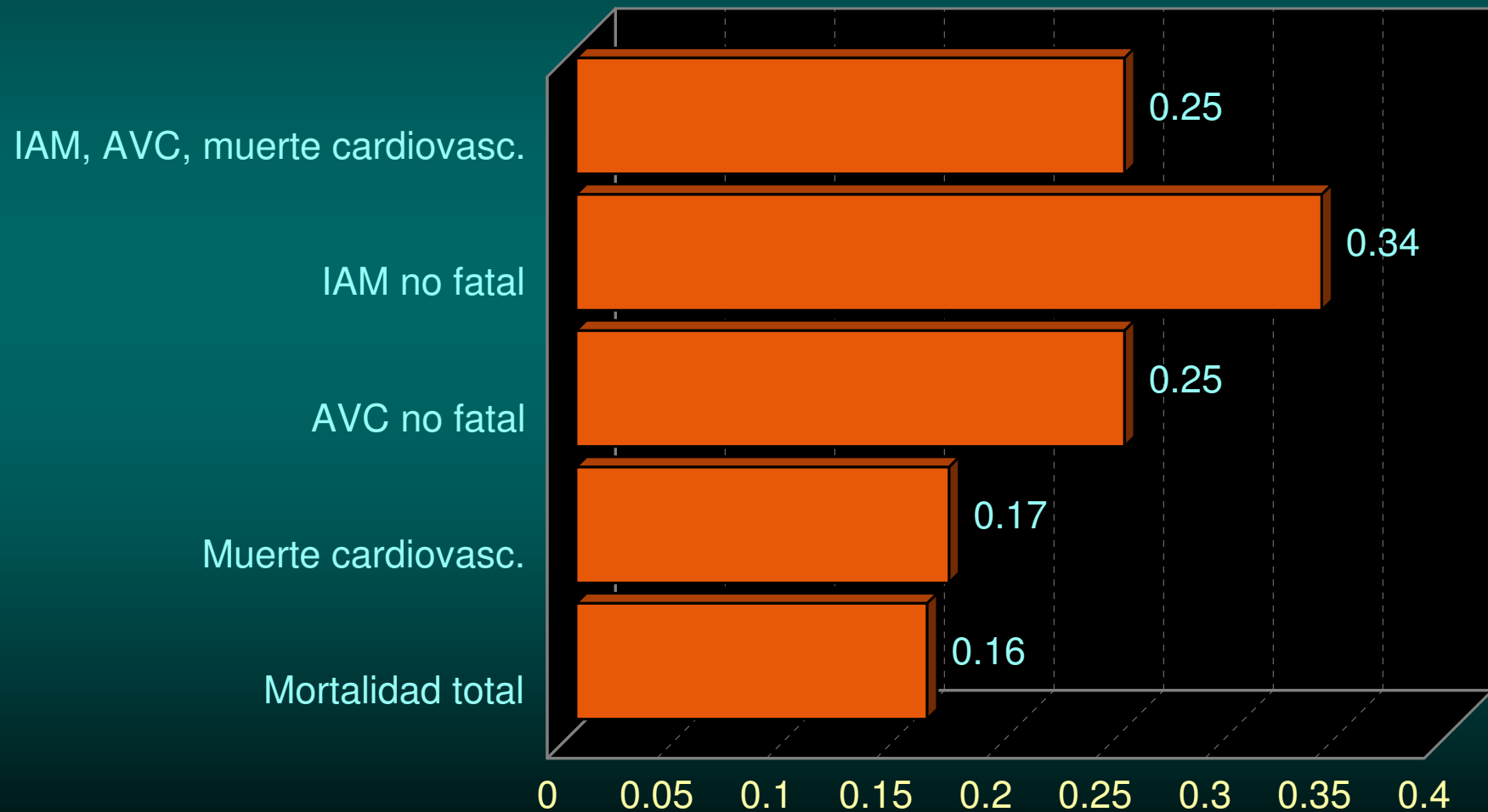
Trombolisis y AAS en el SCACEST: ISIS-2



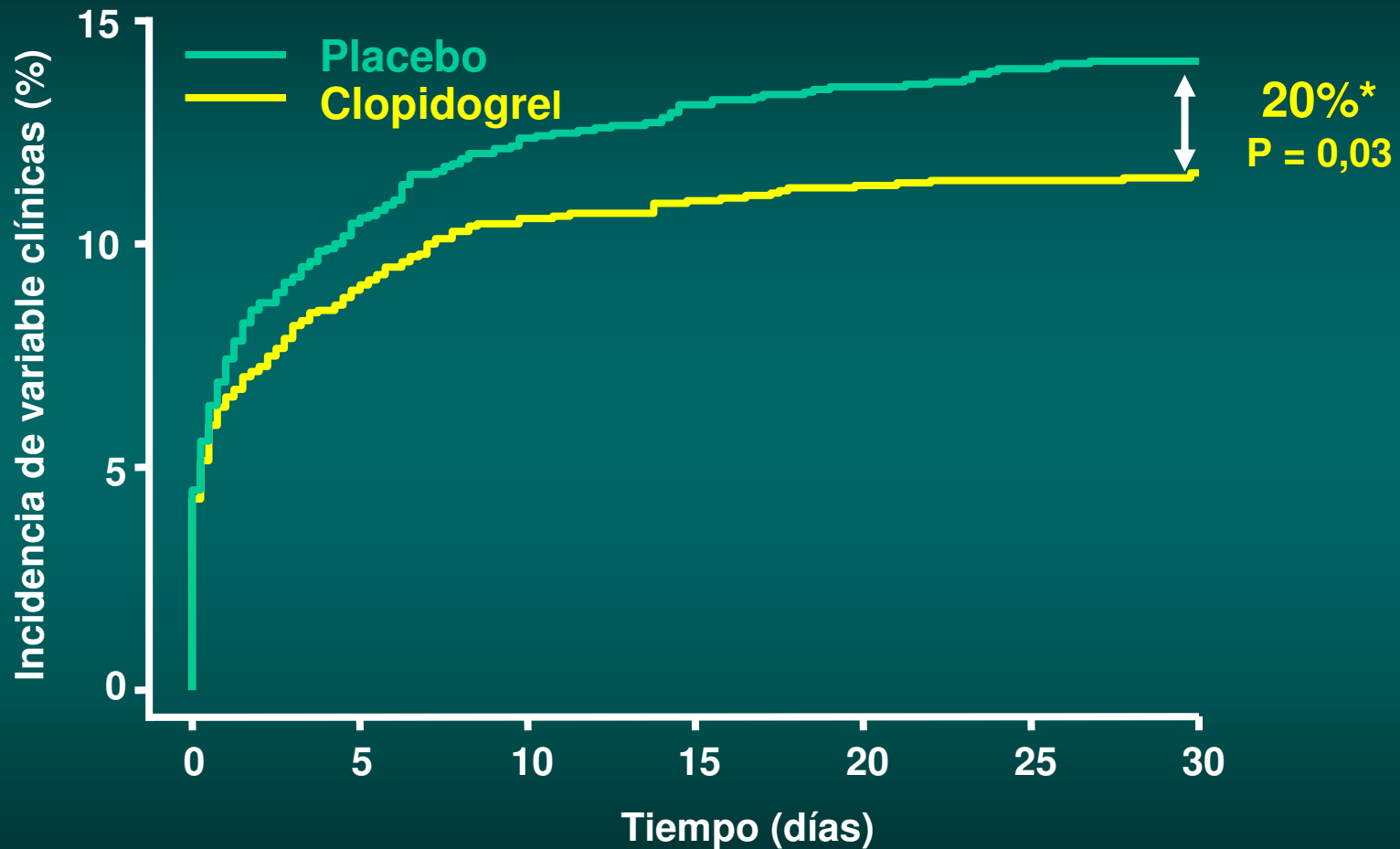
* Reducción de riesgo; AAS=ácido acetilsalicílico

Prevención secundaria

Antiagregantes plaquetarios

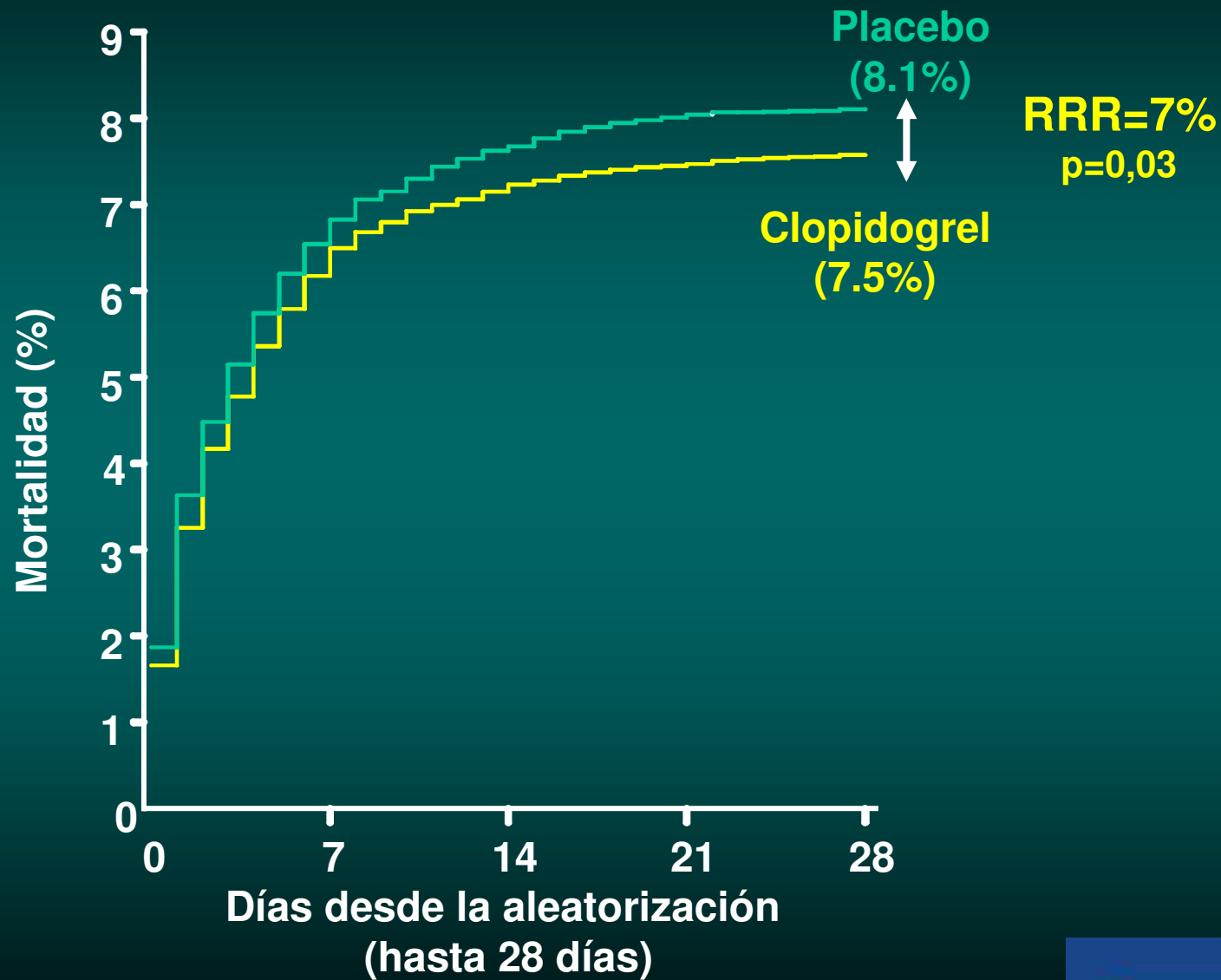


Resultados a los 30 días



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

RESULTADOS: Mortalidad global



Tratamiento antiagregante en el SCACEST

Recomendaciones - ACCP 2008 -

- AAS en todos los pacientes en ausencia de contraindicación con dosis inicial de 160-325 mg (no entérica) (I-A) seguida de 75-100 mg/día (I-A)
- Clopidogrel en caso de contraindicación a AAS (I-B)
- Clopidogrel 75 mg/día asociado AAS durante 28 días. Dosis de carga 300 mg (solo en pacientes \leq 75 años) (I-A)
- Si ICP primario clopidogrel (dosis inicial 300 mg, seguimiento 75 mg/día) asociado a AAS
- Inhibidores GP IIb-IIIa si ICP primario

Tratamiento antiagregante en el ICP

Recomendaciones - ACC/AHA/SCAI 2008 -

- En pacientes en tratamiento crónico con AAS deben recibir 75-325 mg/día previo a ICP (I-A)
- Pacientes no tratados, deben recibir AAS 300-325 mg previo a ICP (2 horas antes, idealmente 24 horas) (I-C)
- Post-ICP, AAS 162-325 mg/día durante (I-B):
 - BMS 1 mes
 - Sirolimus-DES 3 meses
 - Paclitaxel-DES 6 meses
- Clopidogrel, dosis inicial de 600 mg (300 mg si trombolisis < 24 horas) previo a ICP (I-C)
- Clopidogrel 75 mg/día durante 12 meses si DES y 1 mes si BMS (idealmente 12 meses) (I-B)

Tratamiento antiagregante en el ICP

Recomendaciones - ACC/AHA/SCAI 2008 -

- Asociar inhibidores GP IIb-IIIa si clopidogrel se inicia en el momento de ICP (IIa-B).
- En pacientes con contraindicación absoluta a AAS, clopidogrel 300-600 mg > 6 horas pre-ICP y/o inhibidores GP IIb-IIIa durante ICP (IIa-C)
- Si riesgo elevado de sangrado dosis inicial de AAS de 75-162 mg/día (IIa-C)
- Clopidogrel > 1 año en pacientes con DES (IIb-C)

Clopidogrel en prevención secundaria

Clopidogrel en pacientes de alto riesgo



* II, IAM y MV

** II, IAM, MV, hospitalización por eventos isquémicos o sangrado

Tratamiento antiagregante en prevención primaria

Recomendaciones - ACCP -

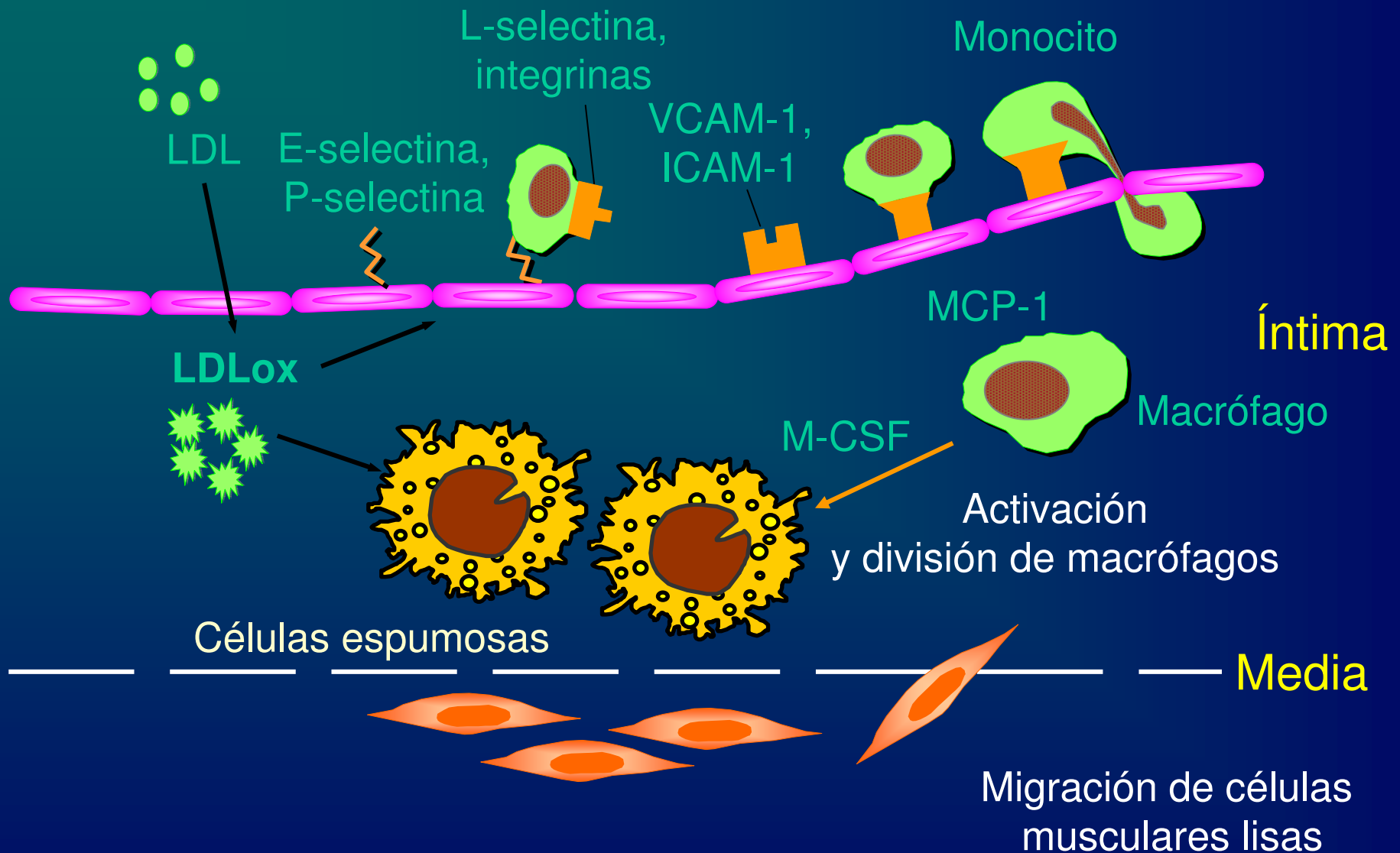
- AAS 75-100 mg/día en pacientes con riesgo CV a 10 años > 10% (II-A)
- Pacientes alérgicos a AAS, se recomienda monoterapia con clopidogrel (I-B)
- Se desaconseja doble antiagregación (I-A) (Estudio CHARISMA)

III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Associacions en teràpia cardiovascular

Estatines

Aterosclerosis: Inicio de la lesión



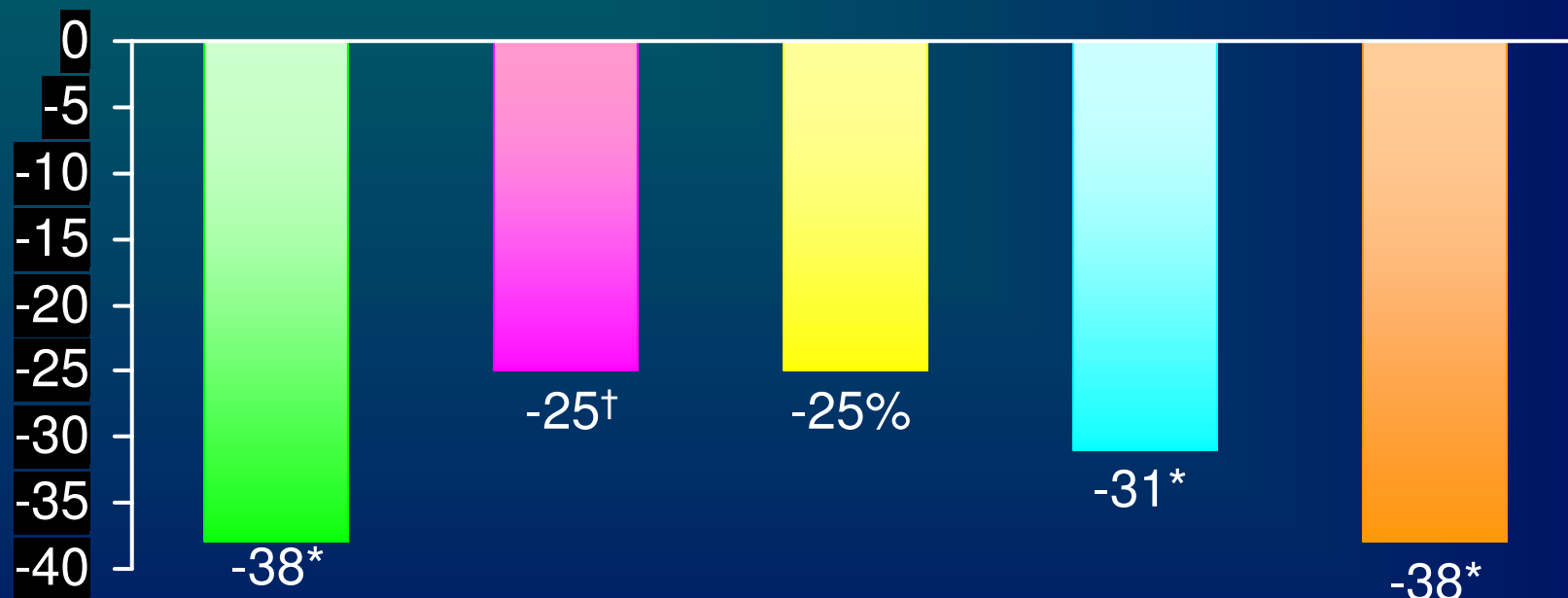
Kinlay y cols. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32(supl. 3):S62-S66.
Newby y cols. *Cardiovasc Res.* 1999;41:345-360.

Ensayos clínicos con estatinas

Prevención secundaria

Prevención primaria

Ensayo	4S	LIPID	CARE	WOSCOPS	AF/TexCAPS
n	4444	9014	4159	6595	6605
c-LDL	-35%	-25%	-28%	-20%	-24%

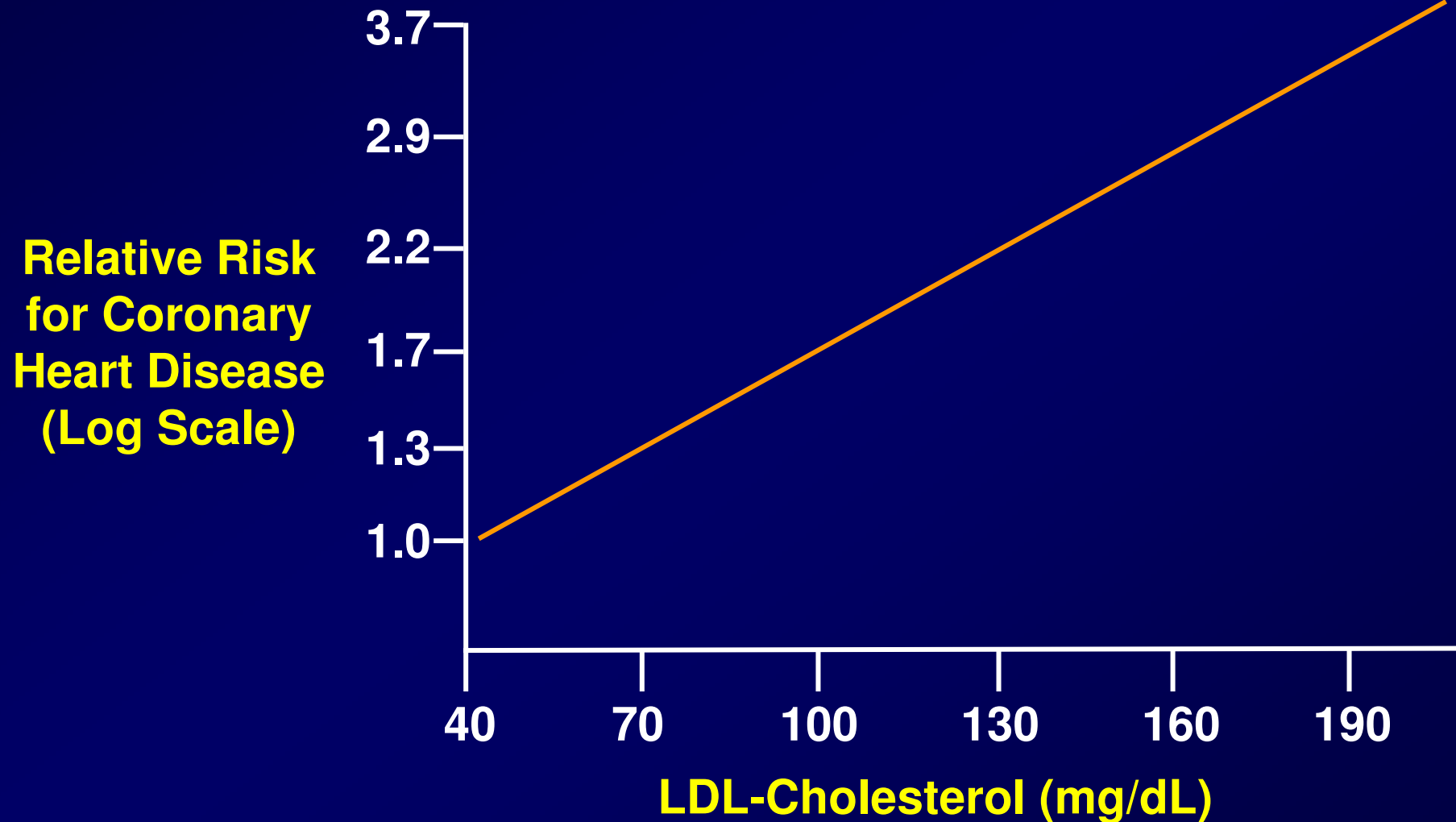


% Reducción de eventos coronarios mayores

* $p < 0,001$. † $p = 0,002$

LaRosa y cols. JAMA 1999;282:2340-2346

Log-Linear Relationship Between LDL-C Levels and Relative Risk for CHD



ATP III LDL-C Goals and Cutpoints for TLC and Drug Therapy in Different Risk Categories and Proposed Modifications Based on Recent Clinical Trial Evidence

Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy
High risk: CHD or CHD risk equivalents (10-year risk >20%)	<100 mg/dL (optional goal: <70 mg/dL)	≥100 mg/dL	✧ 100 mg/dL (<100 mg/dL: consider drug options)
Moderately high risk: 2+ risk factors (10-year risk 10% to 20%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	✧ 130 mg/dL (100-129 mg/dL: consider drug options)
Moderate risk: 2+ risk factors (10 year risk <10%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	✧ 160 mg/dL
Lower risk: 0-1 risk factor	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	✧ 190 mg/dL (160-189 mg/dL: LDL-lowering drug optional)

III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Dosis altas estatinas vs adición de ezetimiba

Dosis altas estatina

- **Eficacia preventiva sobre eventos clínicos**
 - PROVE-IT - SPARCL
 - TNT - MIRACL
- **Aumento de los riesgos?**
 - Efectos sobre ck y enzimas hepáticas
 - Interacciones: macrólidos, diltiazem, genfibrozilo, dicumarínicos
- **Efectos pleiotrópicos**

Adición ezetimiba

- ✓ **Ausencia de datos sobre eventos cardiovasculares**
- **Estudio Enhance (-)**
- **Estudio SEAS (-)**
- **Potencial limitación de los efectos adversos de las estatinas a dosis altas?**

III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Estudios clínicos con ezetimiba

ENHANCE (Hipercolesterolemia familiar): 725 pacientes. Efecto sobre GIM carotídeo del simvastatina 80mg + ezetimiba frente a simvastatina 80mg. ([Kastelein JJP et al. NEJM 2008;358:1431](#))

SEAS (Estenosis Aórtica asintomática): 1873 pacientes. ¿La coadministración de simvastatina 40mg y ezetimiba frente a placebo reduce episodios cardiovasculares mayores o cirugía de recambio valvular?. ([Rossebo et al. NEJM 2008;359:1343](#))

SHARP (Insuficiencia renal crónica): 9000 pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada en situación de prevención primaria con niveles “deseables” de colesterol y en los que se evalúa la eficacia de simvastatina 20mg + ezetimiba vs simvastatina 20mg en la reducción de cLDL y en el retraso de la aparición de un episodio cardiovascular. Resultados: 2010.

IMPROVE-IT (Síndrome coronario agudo): 18.000 pacientes. La coadministración de ezetimiba con simvastatina 40mg es superior a simvastatina 40mg sola en la prevención de enfermedad vascular sintomática. Resultados: 2012.

III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Descenso del c-LDL según estatina y dosis:
Meta-análisis de 164 estudios (% Reducciones)

Estatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	37%	43%	49%	55%
Fluvastatina	15%	21%	27%	33%
Lovastatina	21%	29%	37%	45%
Pravastatina	20%	24%	29%	33%
Rosuvastatina	43%	48%	53%	58%
Simvastatina	27%	32%	37%	42%

Law et al. BMJ 2003, 326: 1423-29