

Antiagregación plaquetaria

Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

CÁTEDRA DE FISIOLÓGIA

Universidad Abierta Interamericana

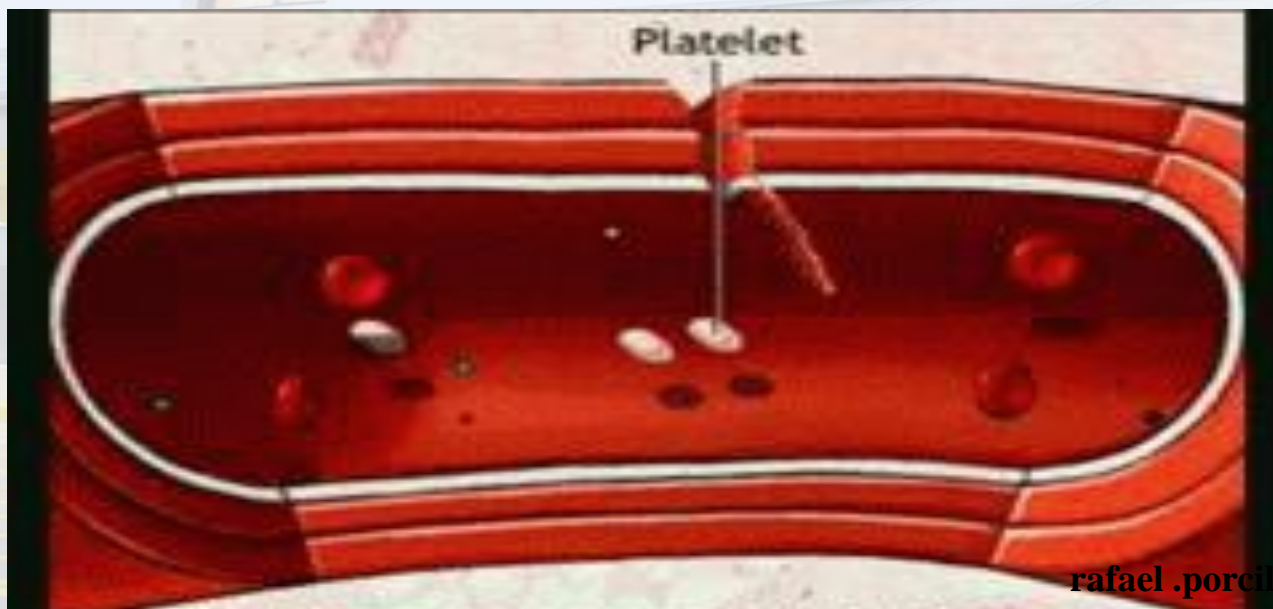
**COMPRENDER ESTOS
MECANISMOS CAMBIO
RADICALMENTE LA
MORTALIDAD EN
INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO , EN LA
ANGINA INESTABLE Y EN
EL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR**

LESIÓN VASCULAR

VASOCONSTRICCIÓN

COAGULACIÓN

**EXPOSICIÓN DEL
SUBENDOTELIO
(COLÁGENO)**



EXISTEN TRES PASOS IMPORTANTES

- 1.- **contracción del músculo liso de la pared del vaso lesionado.**
- 2.- **adherencia de las plaquetas circulantes y posterior agregación. originando el tapón plaquetario.**
- 3.- **coagulación de la sangre.**

LESIÓN VASCULAR

VASOCONSTRICCIÓN

COAGULACIÓN

**EXPOSICIÓN DEL SUBENDOTELIO
(COLÁGENO)**

ADHESIÓN PLAQUETARIA

CAMBIO DE FORMA

AGREGACION PRIMARIA (LAXO)

REACCIÓN DE LIBERACIÓN

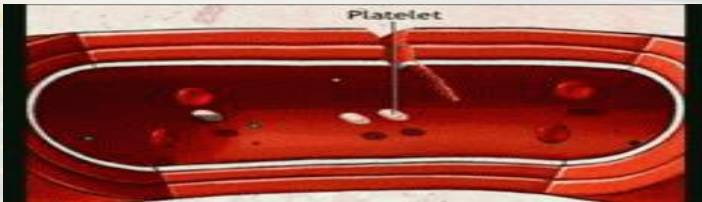
TROMBINA

FIBRINA

**ADP
CÍCLICOS TROMBOXANO A2
SEROTONINA, ETC**

**AGREGACION 2DARIA.
TAPÓN DEFINITIVO**

**REACCIONES
LIMITANTES**



Hemostasia

Hemostasia primaria

• Espasmo vascular

1) Vasoconstricción nerviosa

❖ **SNS** → noradrenalina

2) Vasoconstricción química

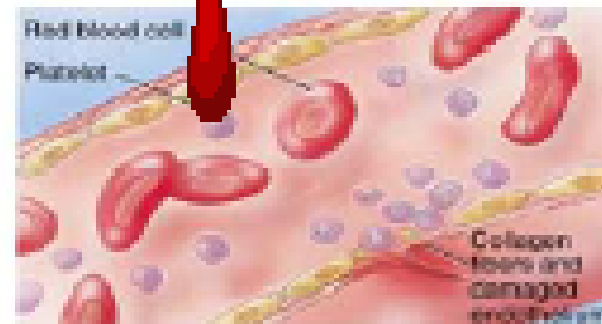
❖ **Plaquetas** → serotonina, ADP, TXA₂

• Formación del tapón plaquetario

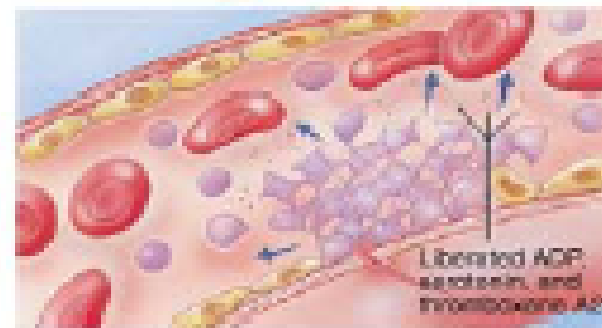
1) Adhesión plaquetaria

2) Reacción de liberación plaquetaria

3) Agregación plaquetaria



1) Platelet adhesion



2) Platelet release reaction



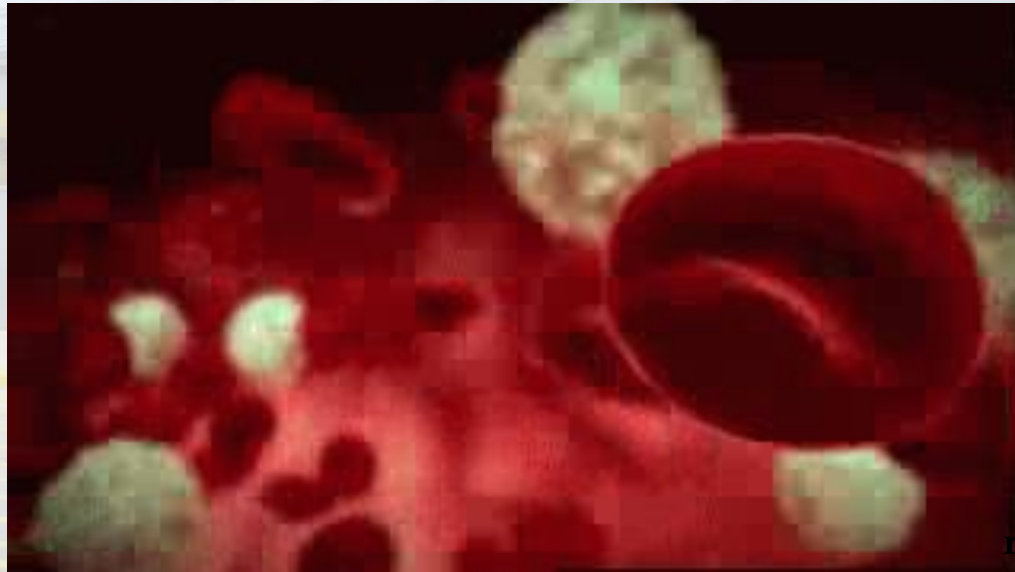
si el tapón plaquetario no se consolida por el tapón de fibrina la hemorragia puede reaparecer.

depósito de fibrina ocurre por la coagulación

HEMOSTASIA SECUNDARIA:

PERMITE EL MANTENIMIENTO DEL TAPÓN HASTA LA CICATRIZACIÓN COMPLETA.

**EL TAPÓN SE REABSORBE POR “FIBRINOLOSIS”,
REEMPLAZO POR TEJIDO ORGANIZADO.**



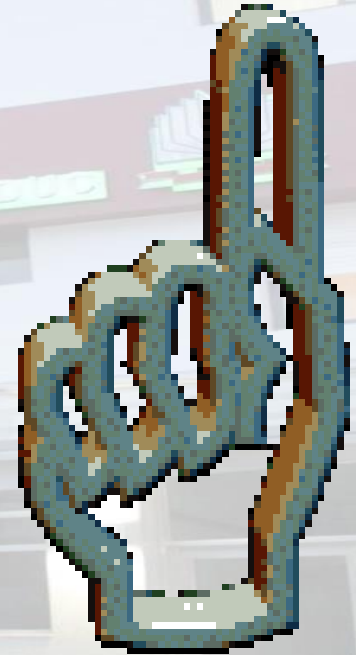
Siempre, todo
daño endotelial
curso con
vasoconstricción



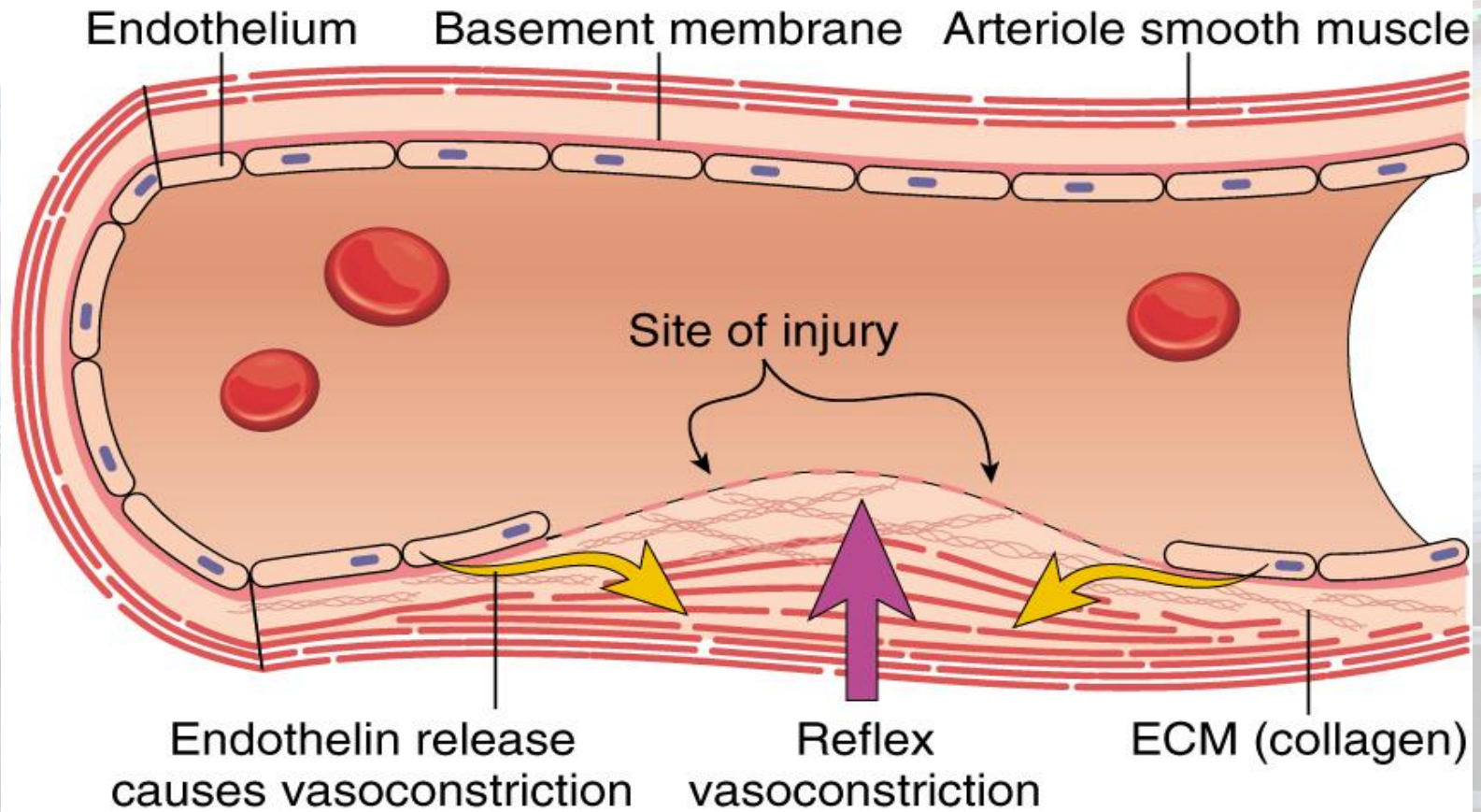
vasoconstricción

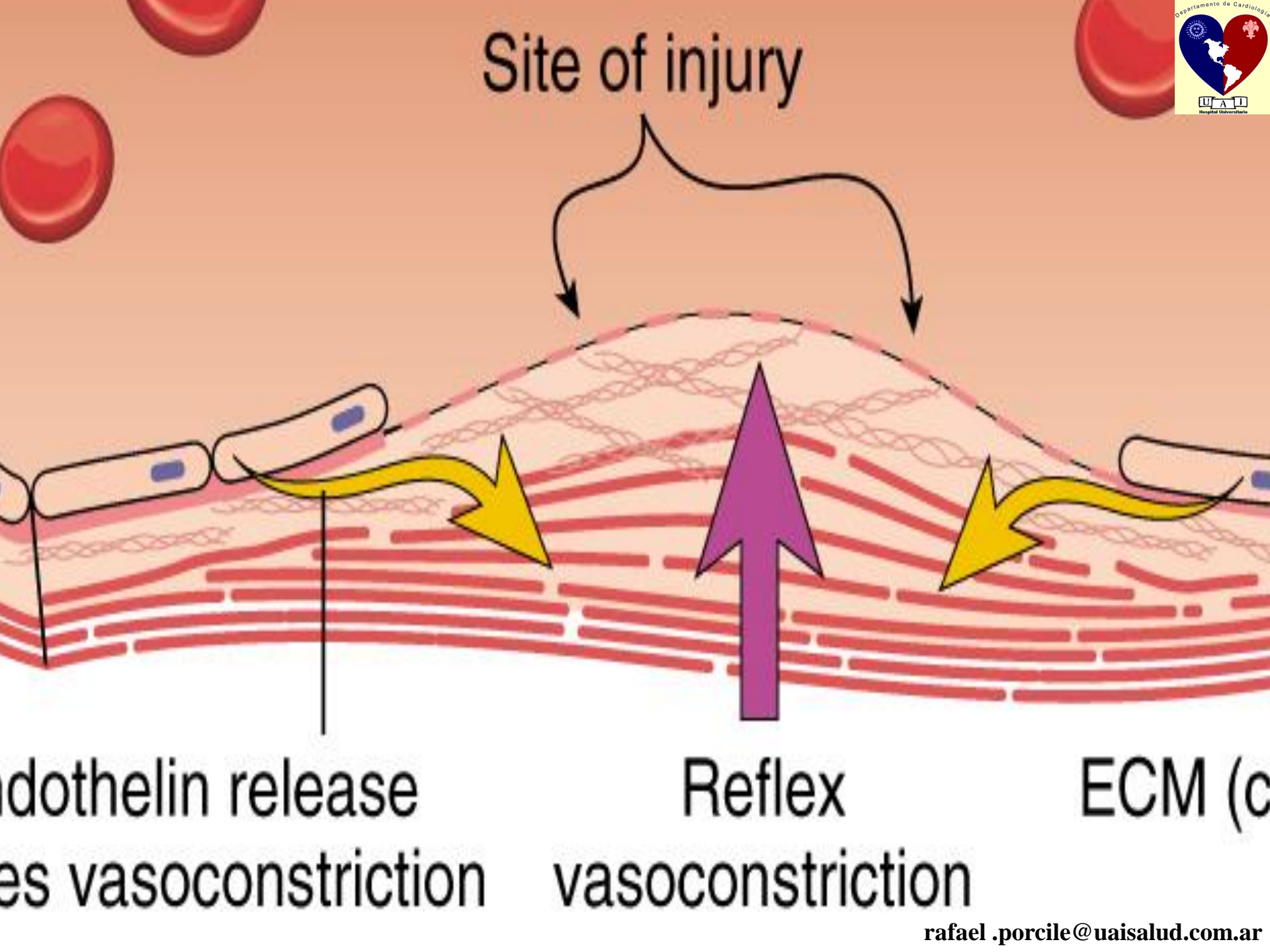


Siempre... todo
síndrome
coronario
agudo cursa con
vasoconstricción



A. VASOCONSTRICTION



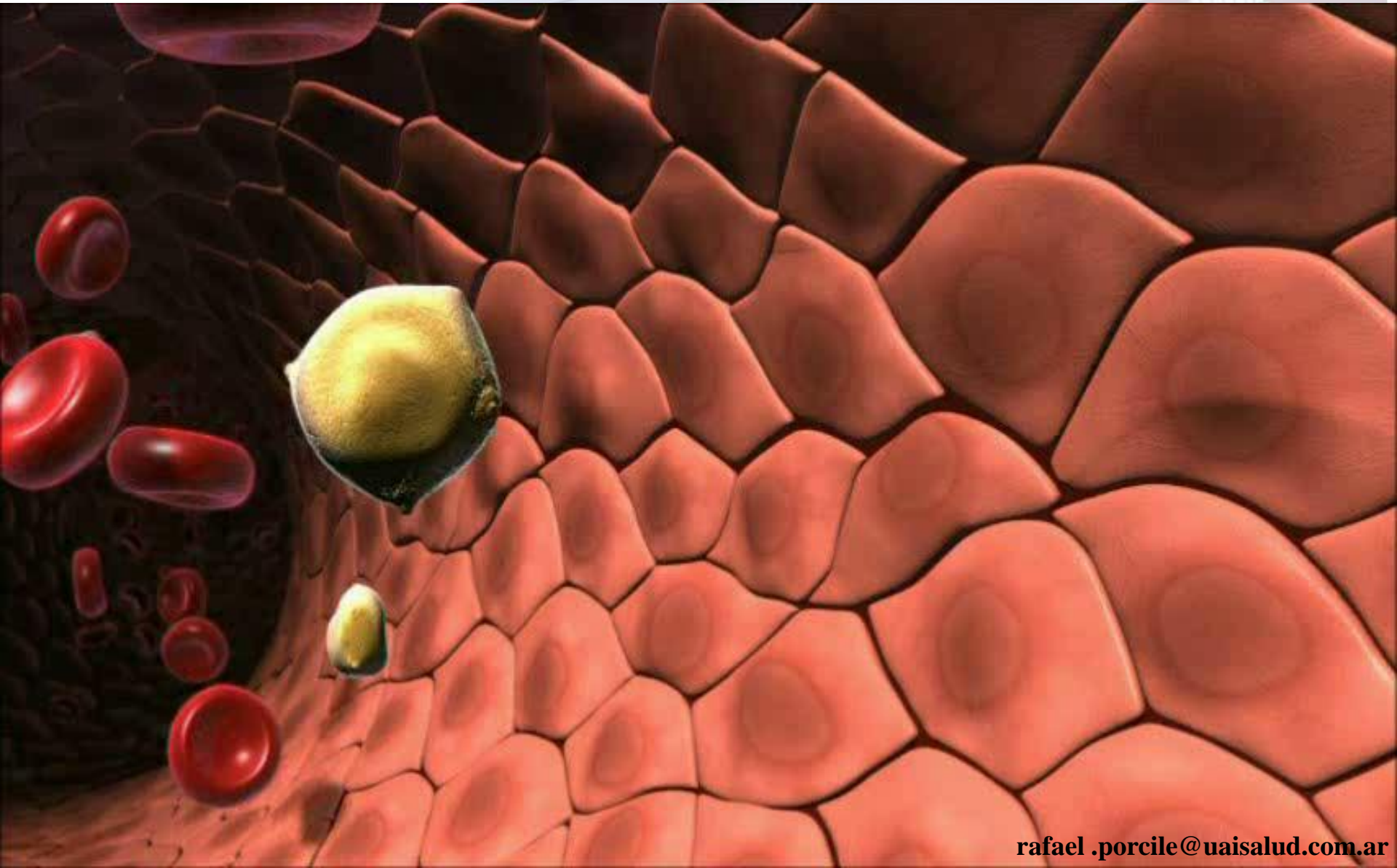


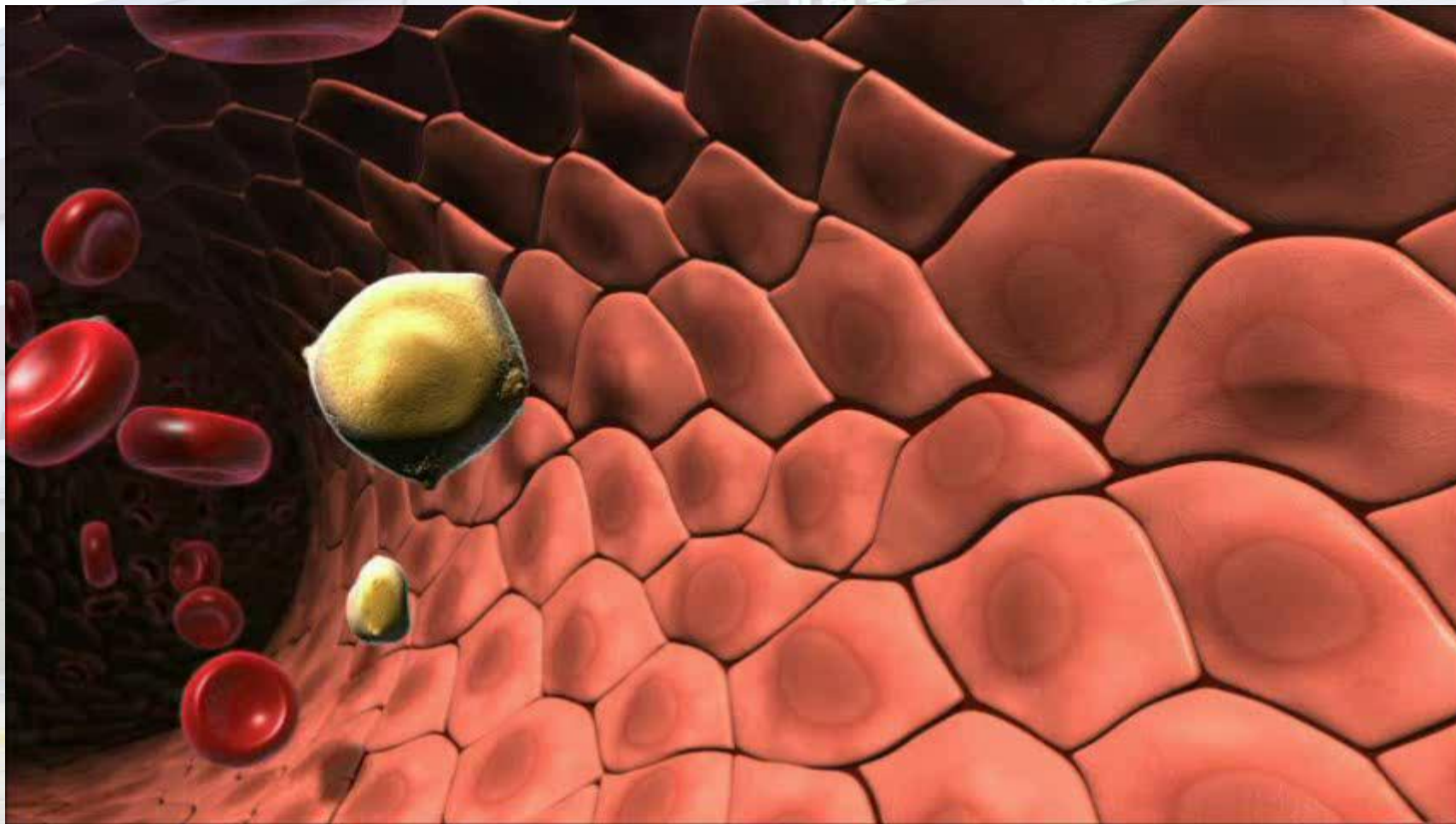
Endothelin release
causes vasoconstriction

Reflex
vasoconstriction

ECM (c)

Dialogo químico entre plaquetas y endotelio

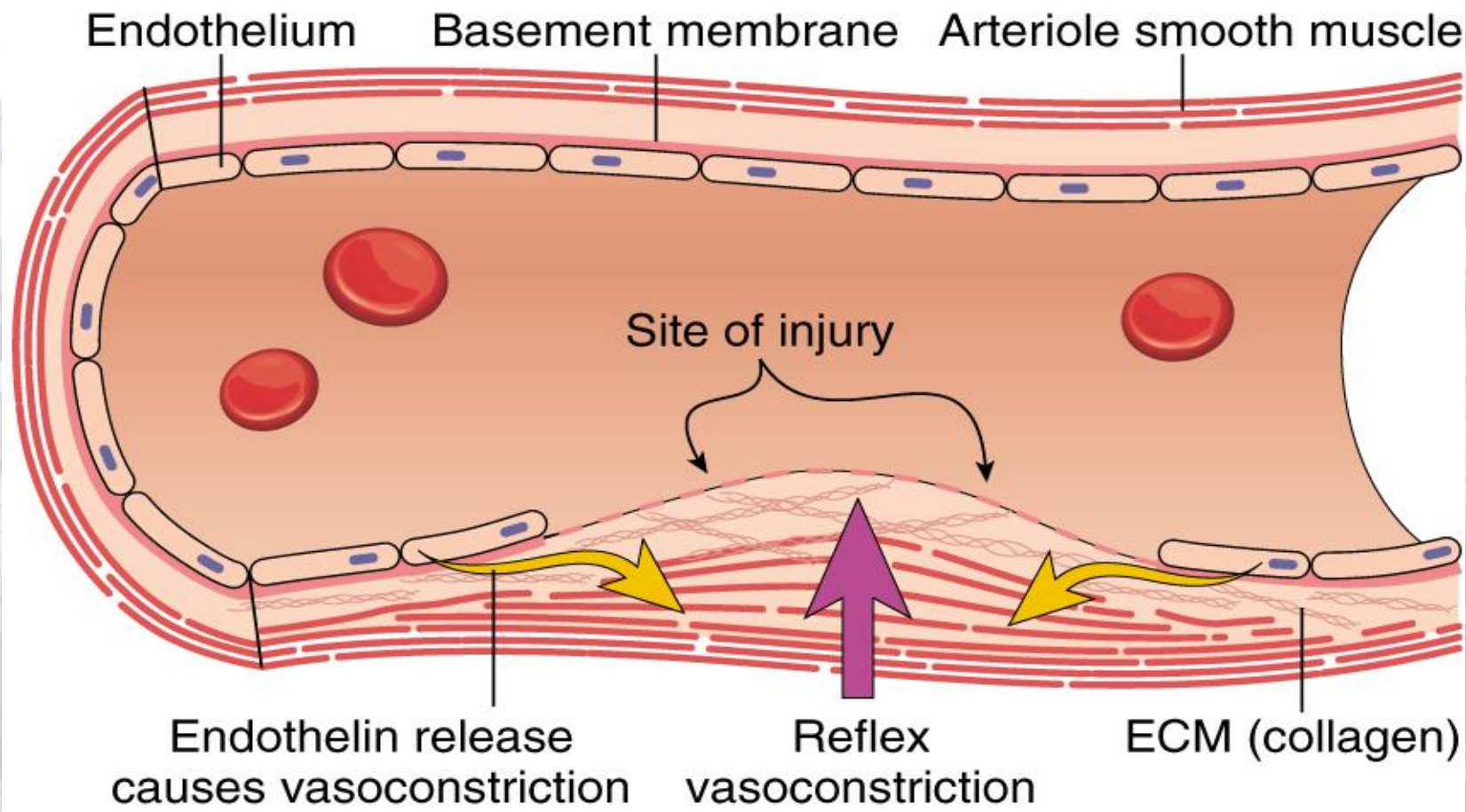




Serotonina



A. VASOCONSTRICTION





00-000-0000



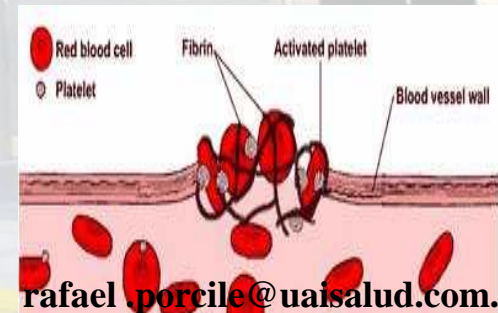
**Adhesion
paquetaria**

+

**Agregación
plaquetaria**

=

Tapón plaquetario





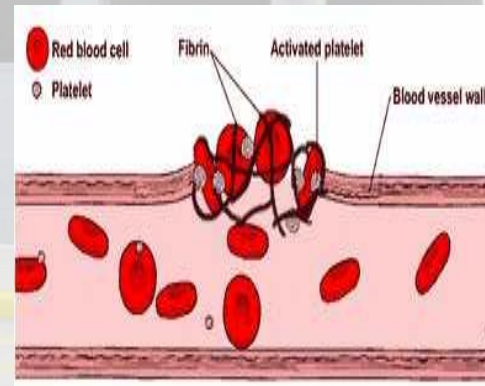
De tapon plaquetario
primario

a

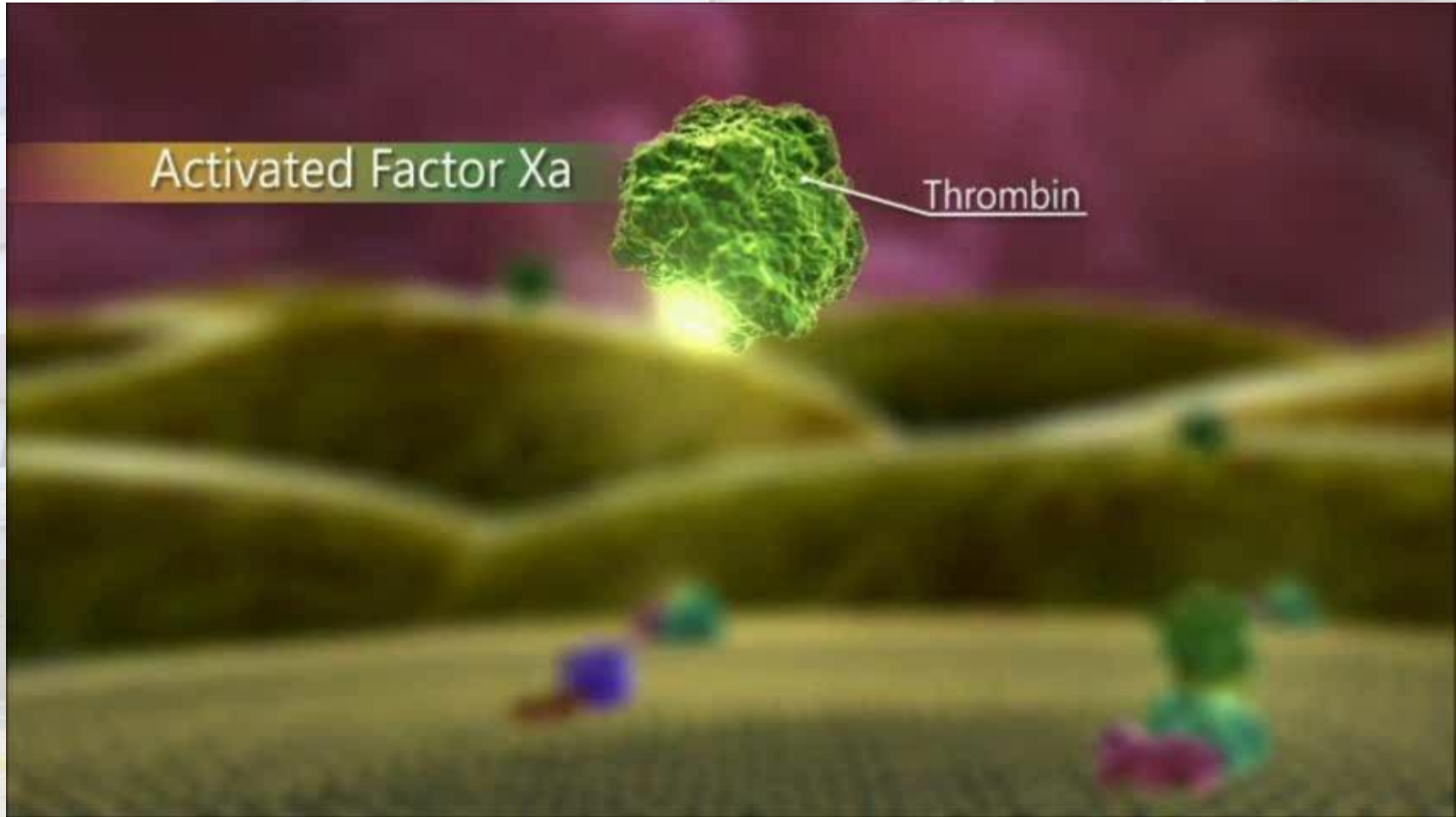
plaquetario estable

a

tapon hemostatico

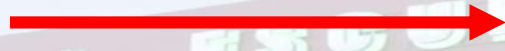


De fibrinógeno a fibrina

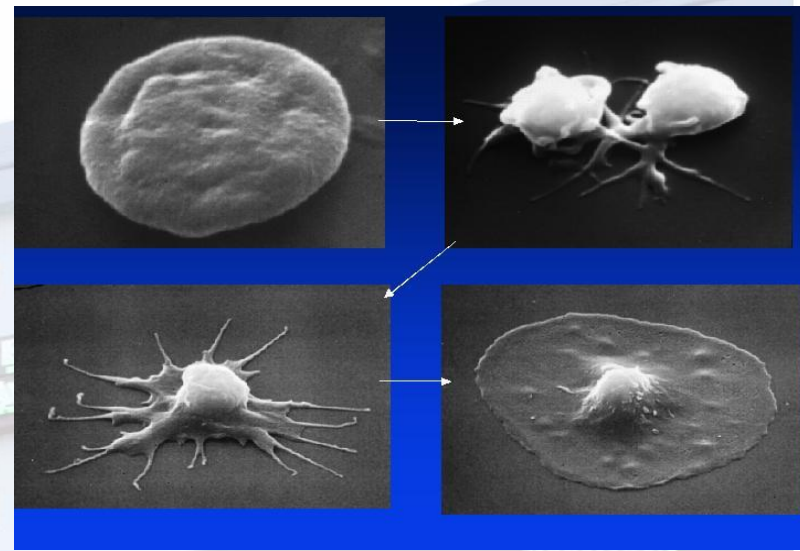


Coagulación

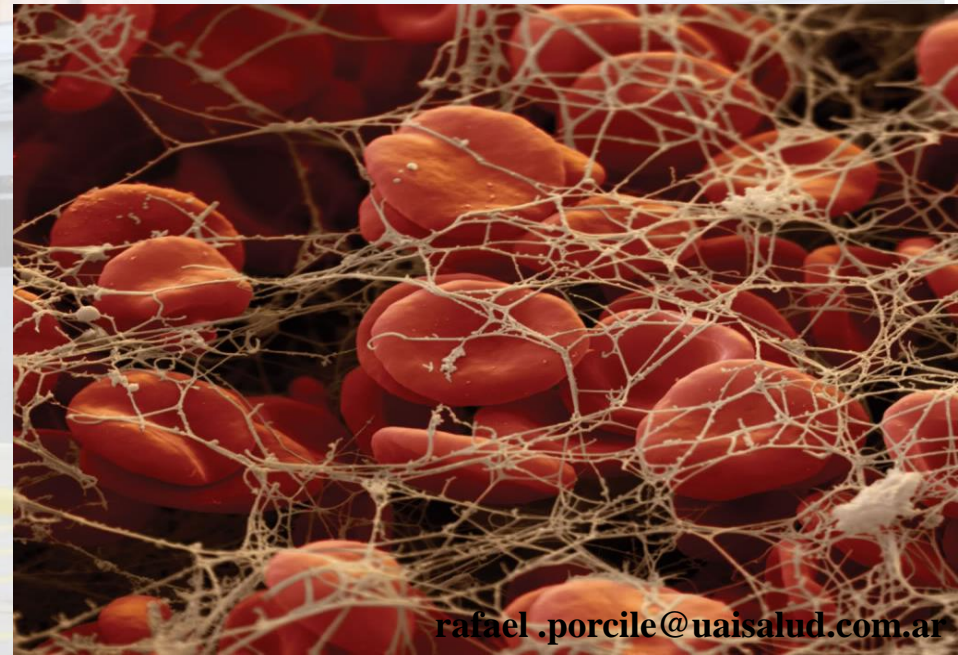
Fibrinogeno



Fibrina



plaquetario estable
a
tapon hemostatico



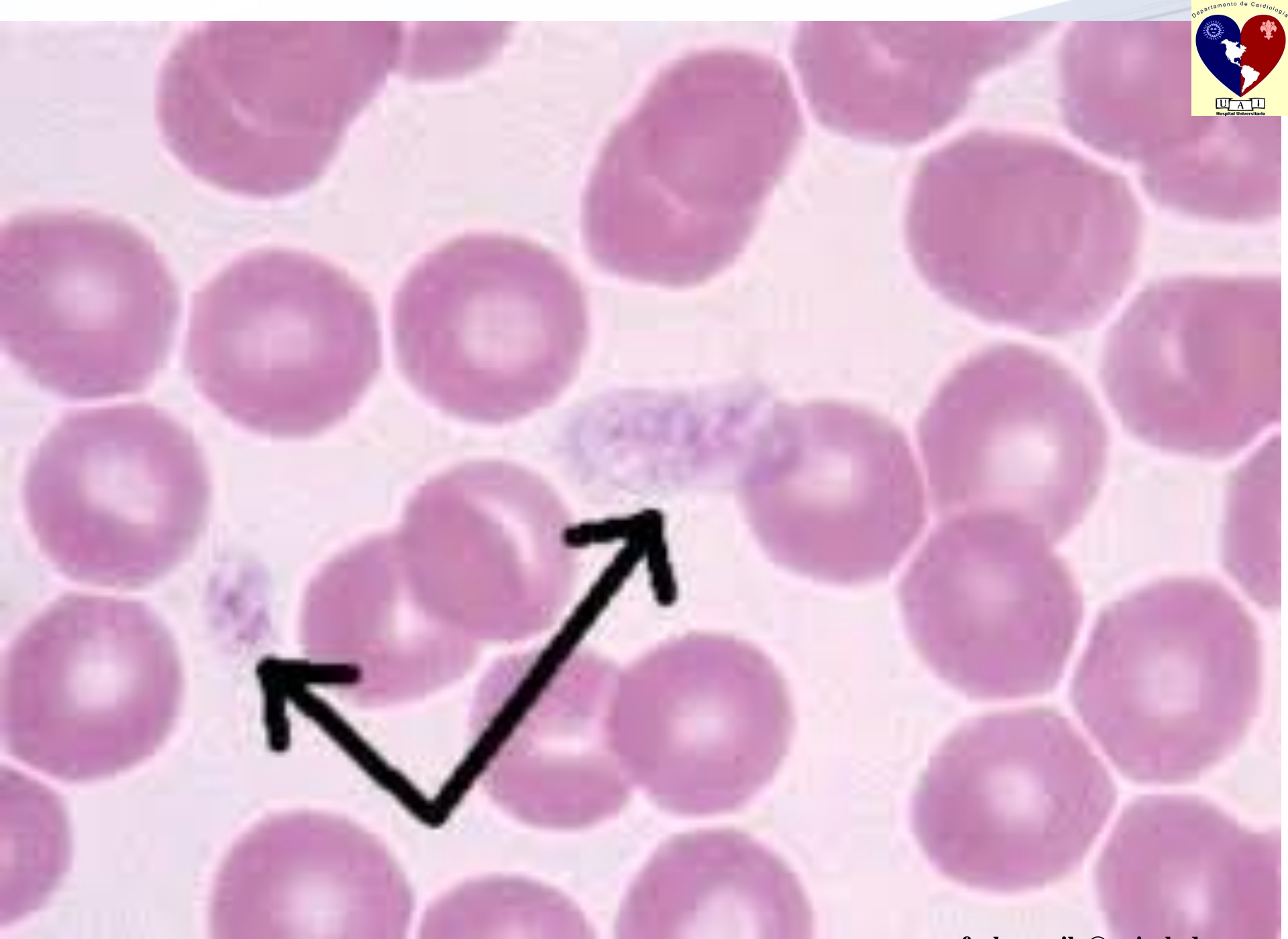


EXISTEN TRES PASOS IMPORTANTES

- 1.- **contracción del músculo liso de la pared del vaso lesionado.**
- 2.- **adherencia de las plaquetas circulantes y posterior agregación. originando el tapón plaquetario.**
- 3.- **coagulación de la sangre.**

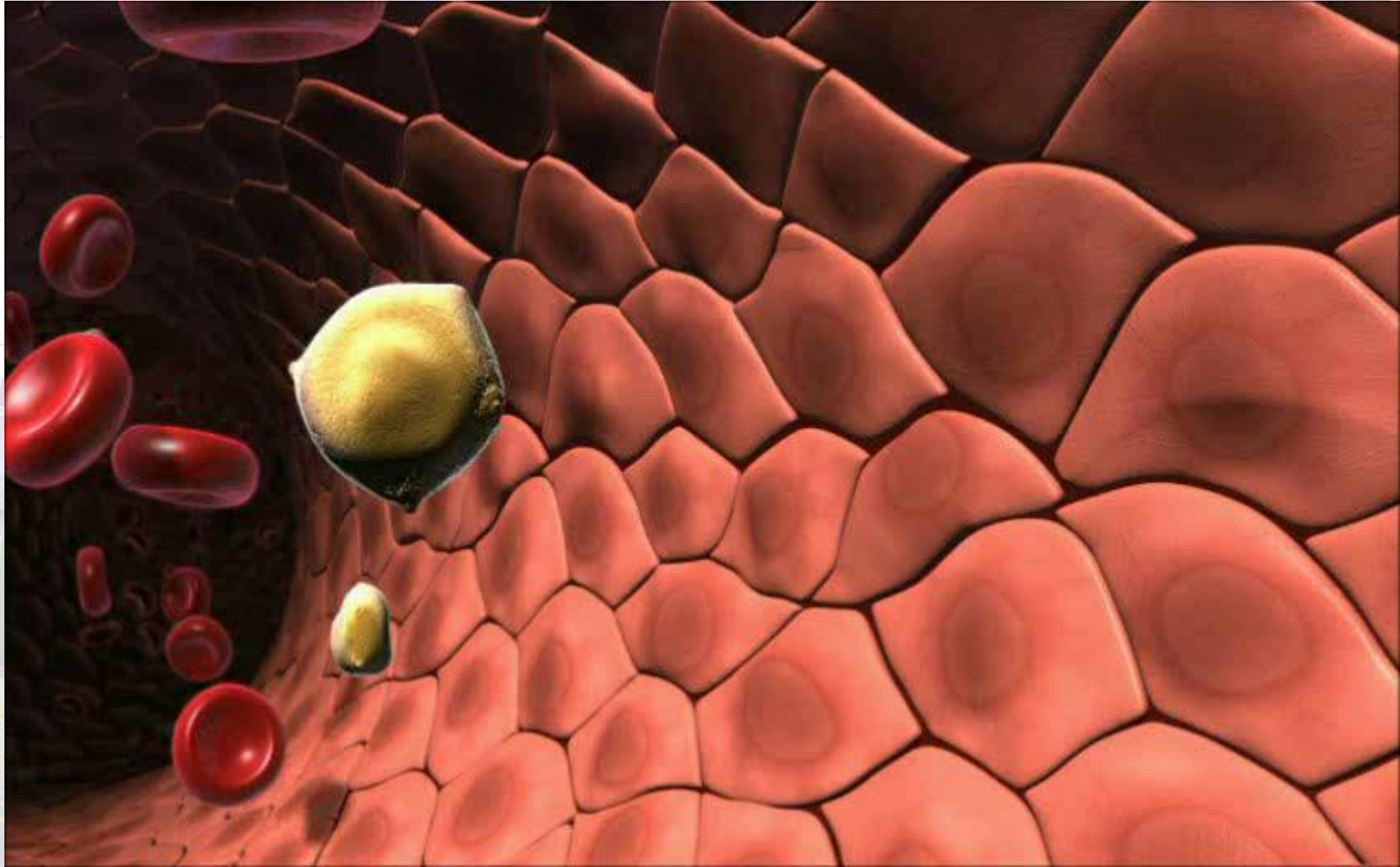
EXISTEN TRES PASOS IMPORTANTES

- 1.- **contracción del músculo liso de la pared del vaso lesionado.**
- 2.- **adherencia de las plaquetas circulantes y posterior agregación. originando el tapón plaquetario.**
- 3.- **coagulación de la sangre.**



Dialogo químico entre plaquetas y endotelio





ACTIVACIÓN Y RESPUESTA PLAQUETARIA

1.- ACTIVACIÓN POR DIFERENTES “INDUCTORES” (TROMBINA, COLÁGENO, ADP).

PARCIALMENTE ACTIVADAS: POR SUST.EXTRAÑAS
(VIDRIO) U OTRAS PLAQUETAS.

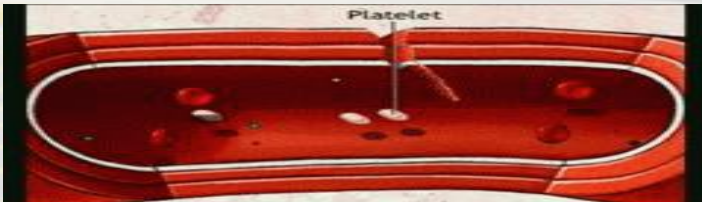
2.- RESPUESTA PLAQUETARIA: SIMILAR PARA TODOS LOS INDUCTORES.

- a) CAMBIO DE FORMA
- b) AGREGACIÓN (SE ACUMULAN)
- c) 3 PROCESOS SECRETORIOS DIFERENTES (ADP)
- d) LIBERACIÓN DE AC.ARAQUIDÓNICO (PG Y TX. A₂)



**COMPRENDER ESTOS
MECANISMOS CAMBIO
RADICALMENTE LA
MORTALIDAD EN
INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO , EN LA
ANGINA INESTABLE Y EN
EL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR**

LESIÓN VASCULAR



LESIÓN VASCULAR

VASOCONSTRICCIÓN

EXPOSICIÓN DEL SUBENDOTELIO
(COLÁGENO)

COAGULACIÓN

ADHESIÓN PLAQUETARIA
CAMBIO DE FORMA
AGREGACION PRIMARIA (LAXO)
REACCIÓN DE LIBERACIÓN

TROMBINA

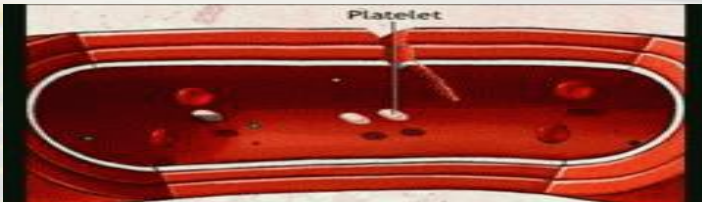
FIBRINA

ADP
CÍCLICOS TROMBOXANO A2
SEROTONINA, ETC

ENDOPERÓXIDOS

AGREGACION 2DARIA.
TAPÓN DEFINITIVO

REACCIONES
LIMITANTES



Plaquetas

Médula osea –
megacariocitos – plaquetas

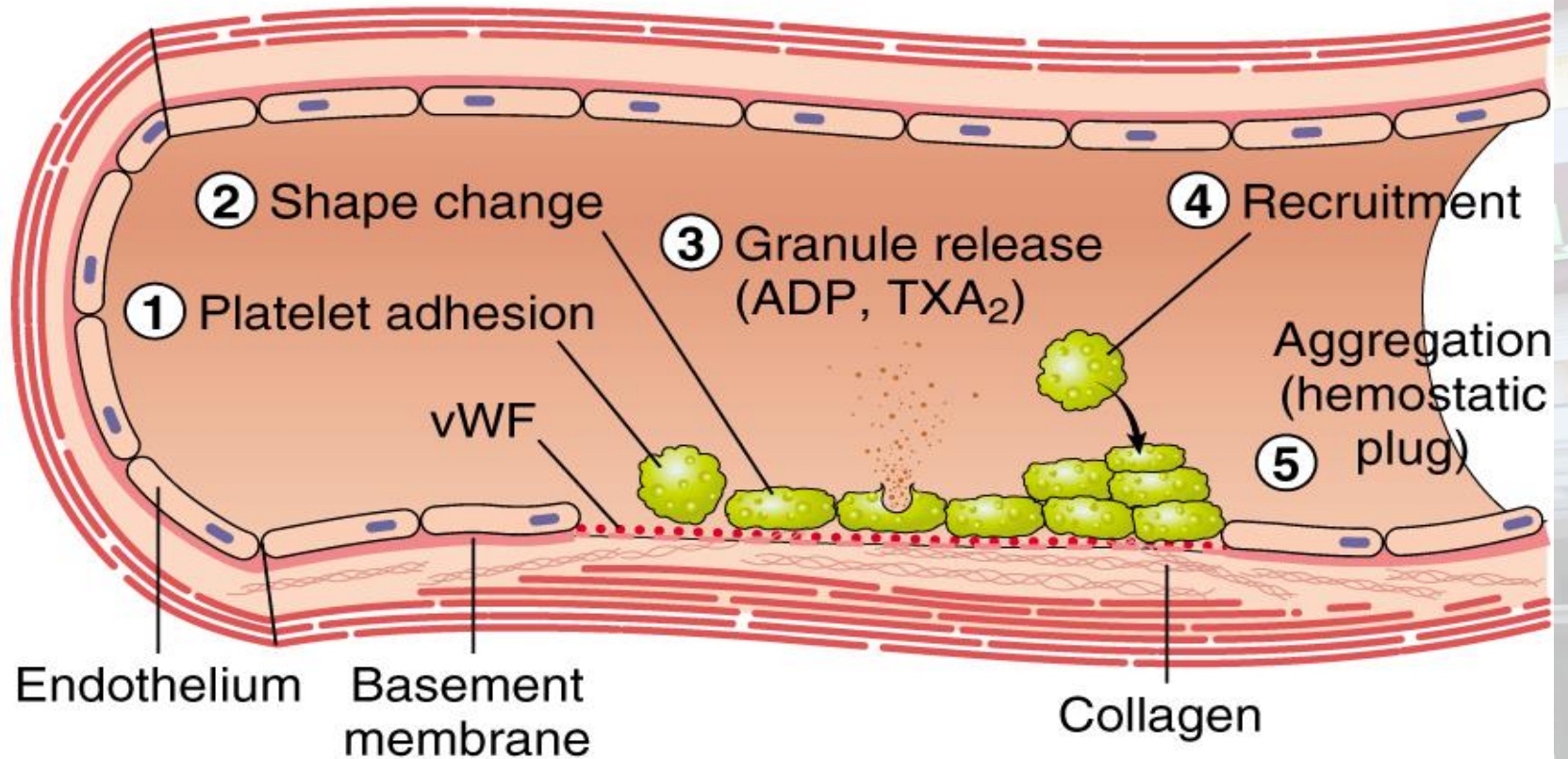
- No tienen núcleo

Circulan de 150,000 –
400,000/mm.

- Vida media de 7 – 9 días

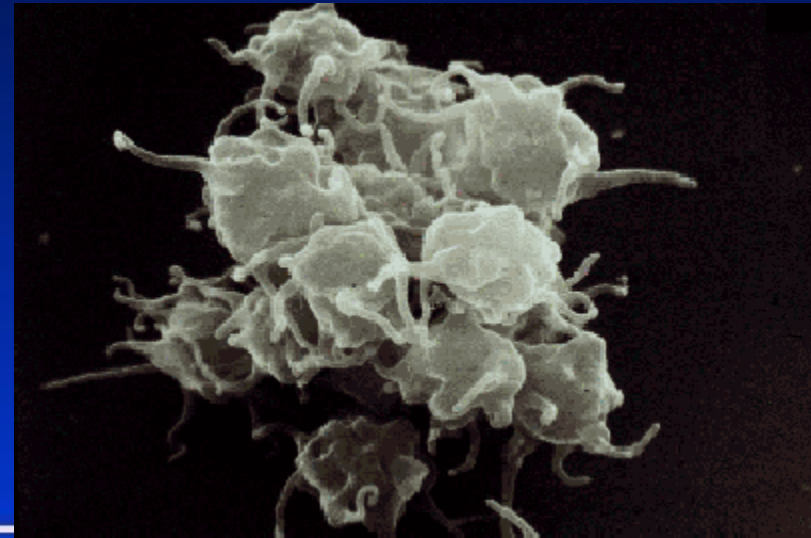
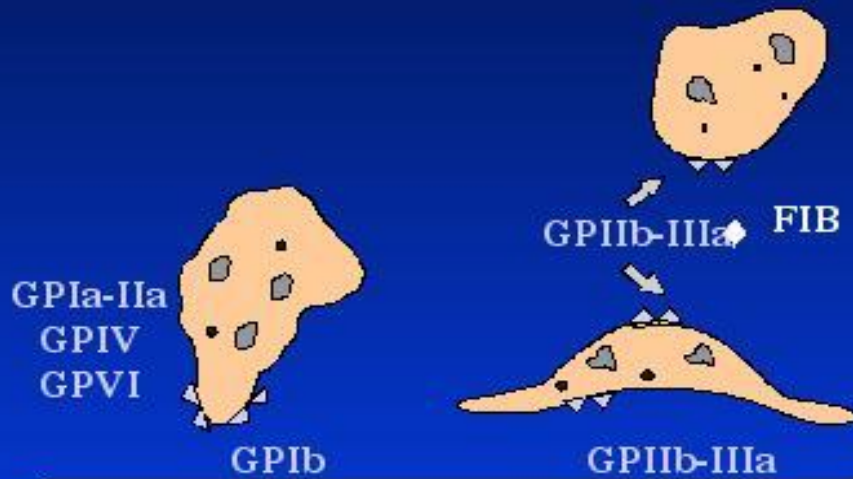


B. PRIMARY HEMOSTASIS



La adhesión y las glicoproteínas

PLATELET FUNCTIONS



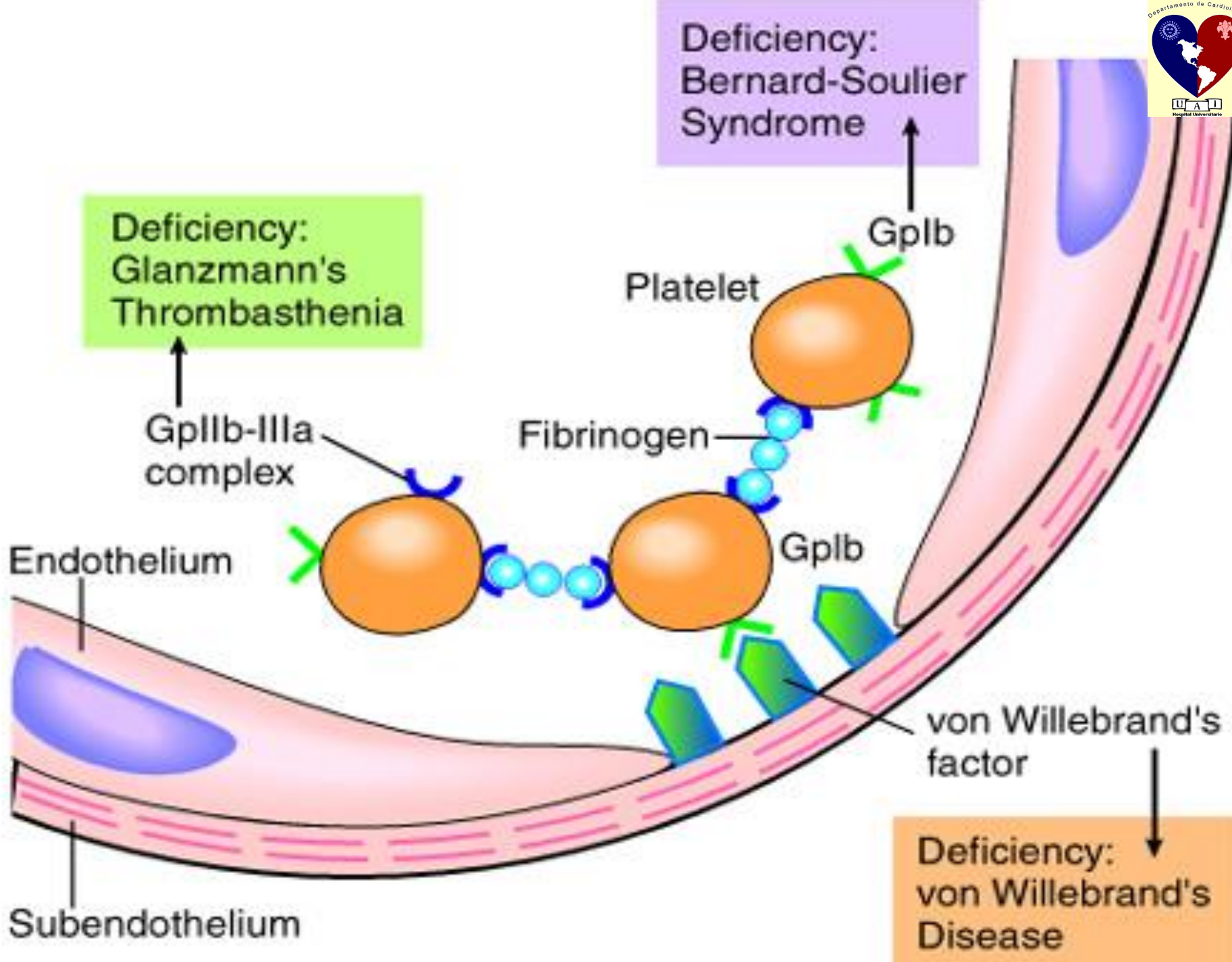
Collagen

VWF

CONTACT

ADHESION

AGGREGATION AND RELEASE



Deficiency:
Glanzmann's
Thrombasthenia

Deficiency:
Bernard-Soulier
Syndrome

Deficiency:
von Willebrand's
Disease

Endothelium

Subendothelium

Platelet

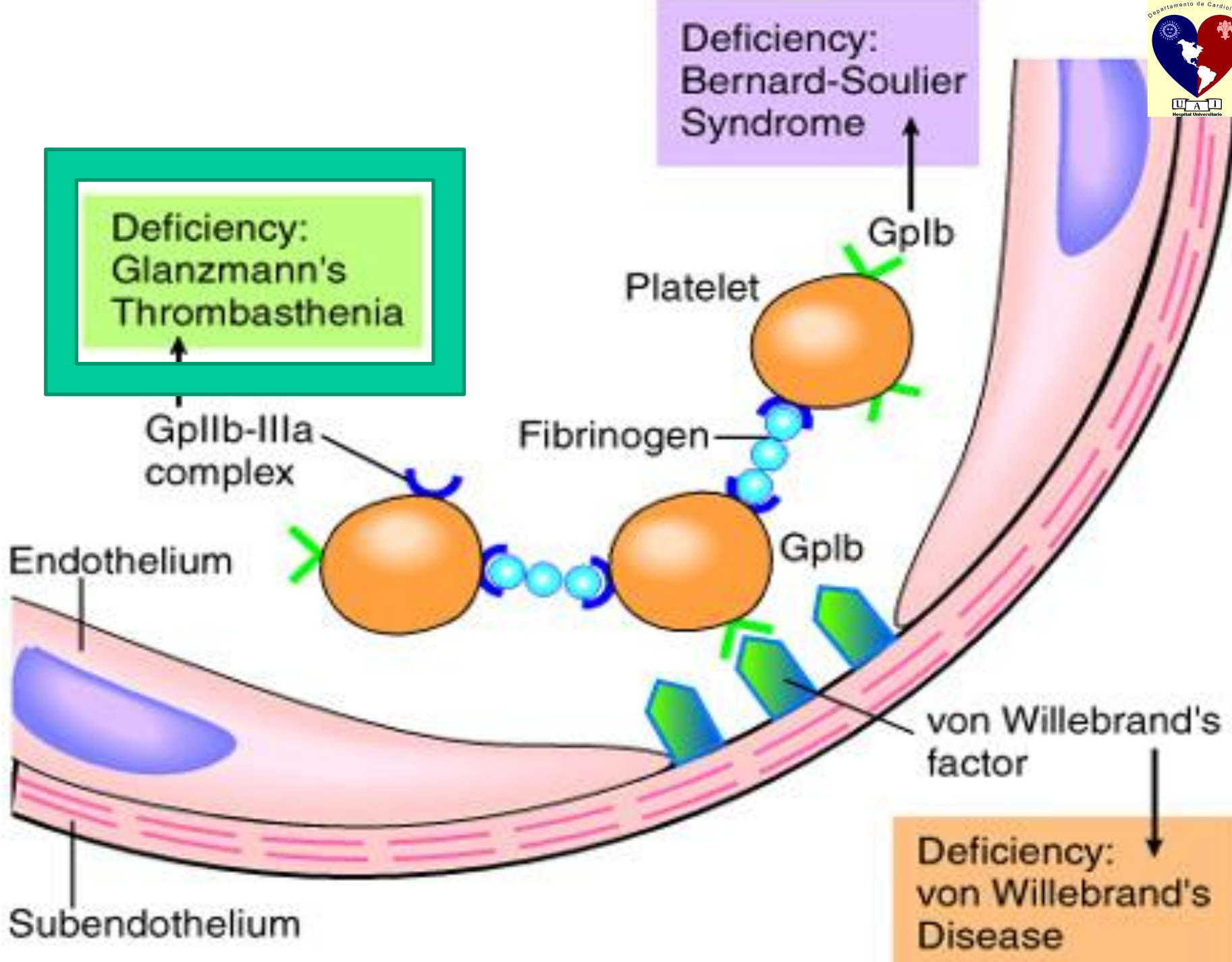
Fibrinogen

GpIb

GpIb

von Willebrand's
factor

GpIIb-IIIa
complex



Deficiency:
Glanzmann's
Thrombasthenia

Deficiency:
Bernard-Soulier
Syndrome

Deficiency:
von Willebrand's
Disease

Endothelium

Subendothelium

GpIb-IIIa
complex

Fibrinogen

Platelet

GpIb

GpIb

von Willebrand's
factor

Betascript
publishing



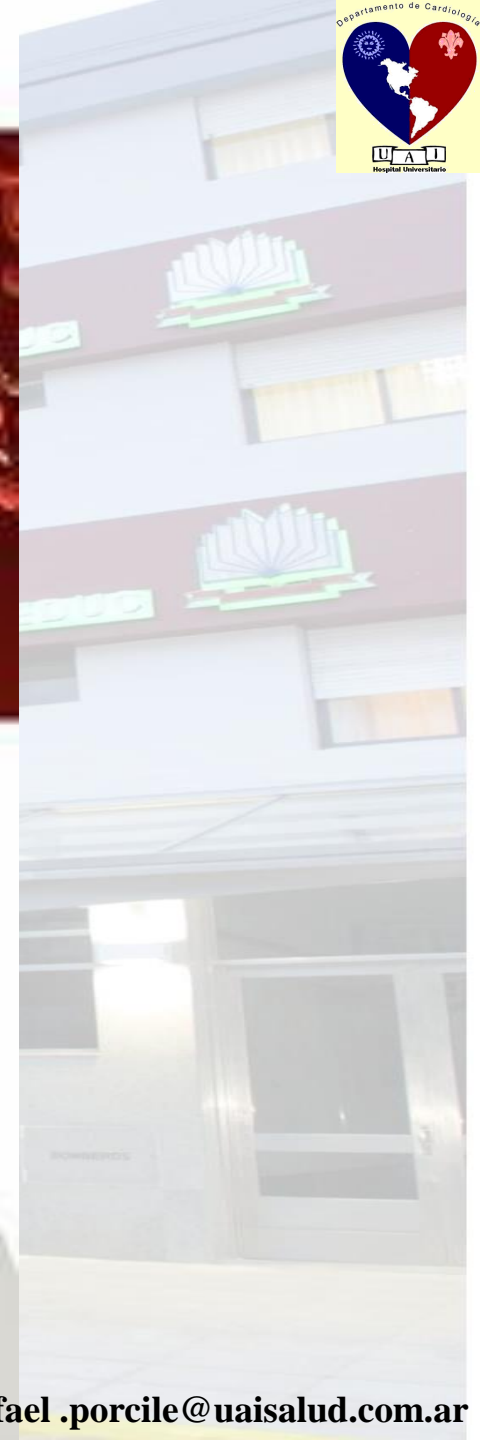
Glanzmann's Thrombasthenia

Autoimmune Disorder, Coagulopathy

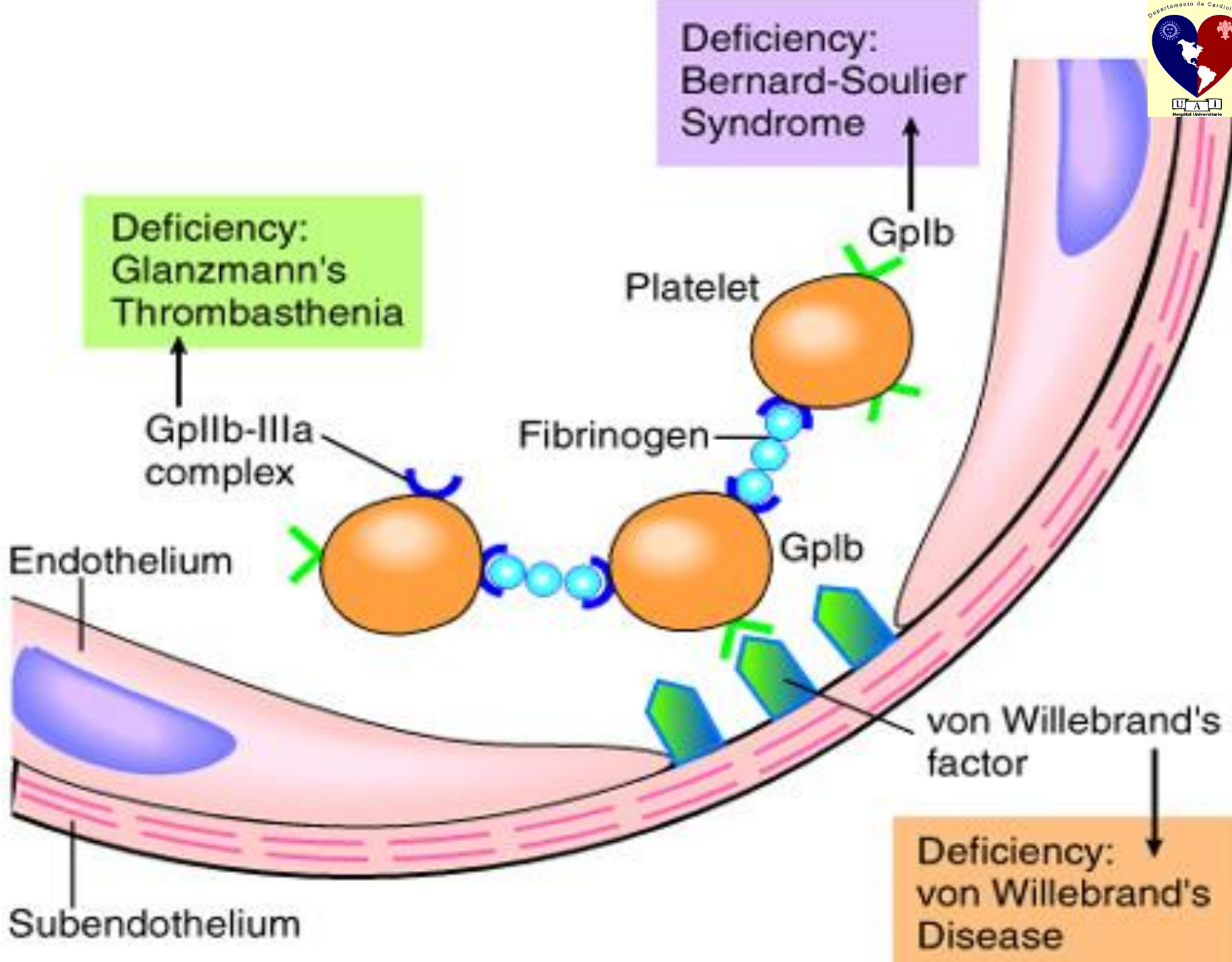
High Quality
Content
by WIKIPEDIA
articles!

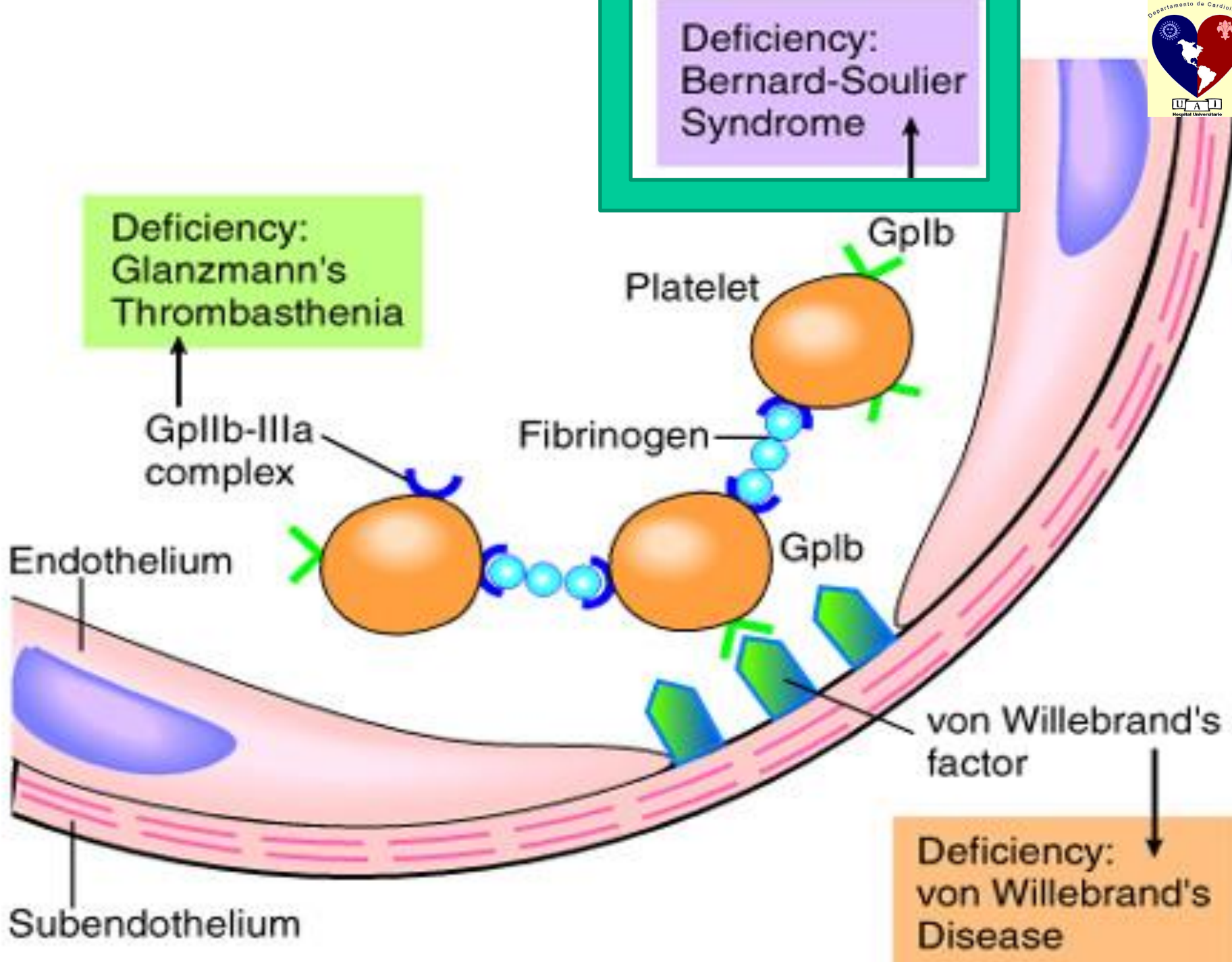
Lambert M. Surhone,
Mariam T. Tennoe, Susan F. Henssonow (Ed.)

rafael.porcile@uaisalud.com.ar



La enfermedad de Glanzmann o trombastenia es una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia de tipo autosómico recesivo en la que el recuento de plaquetas es normal, pero aparecen aisladas sobre el frotis de sangre. El tiempo de sangrado es prolongado, la retracción del coágulo está ausente o disminuida y las plaquetas no se aglutinan al agregar ADP. La cifra de fibrinógeno plaquetario es baja. Se presenta una alteración de la disponibilidad del factor plaquetario 3





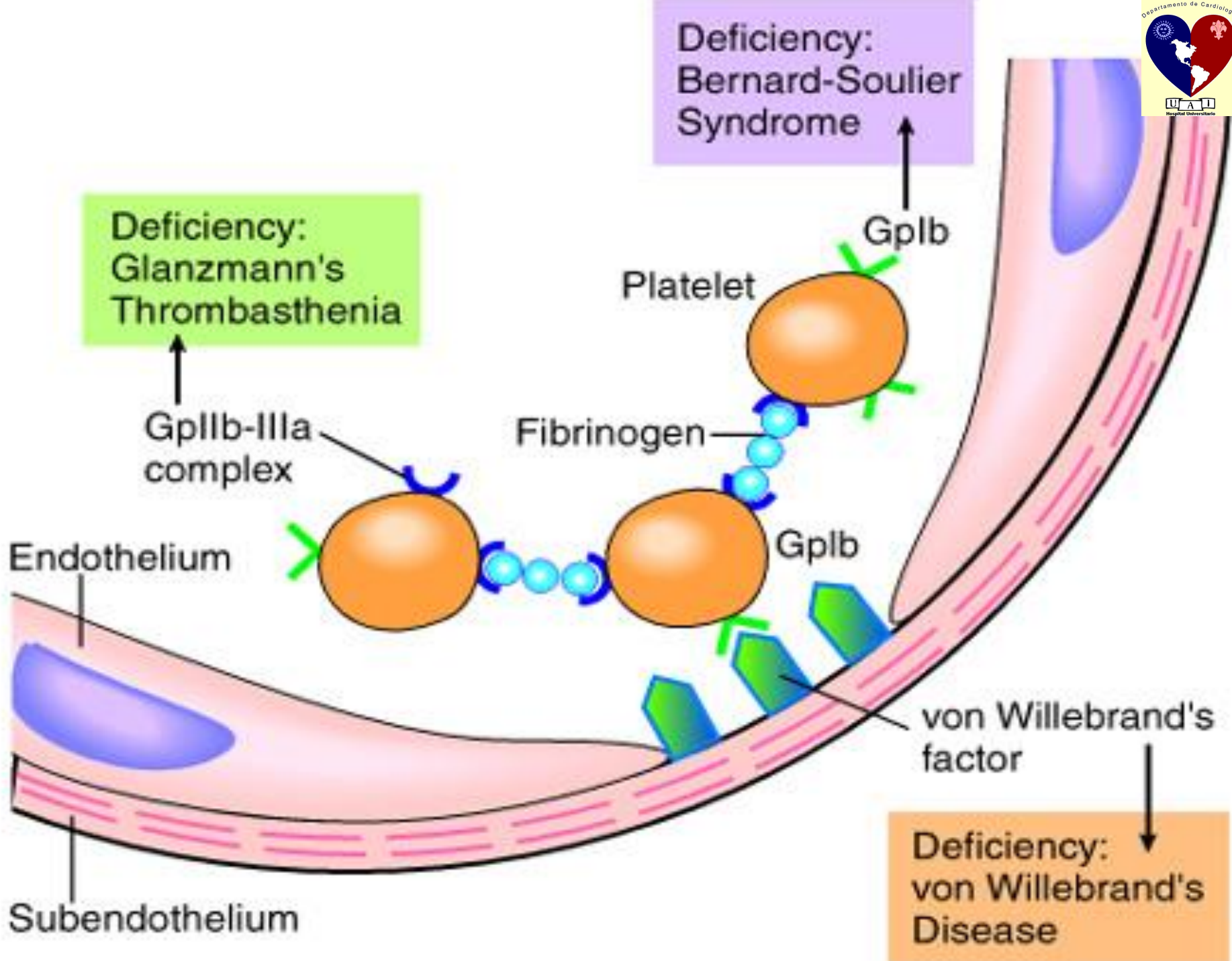
Deficiency:
Glanzmann's
Thrombasthenia

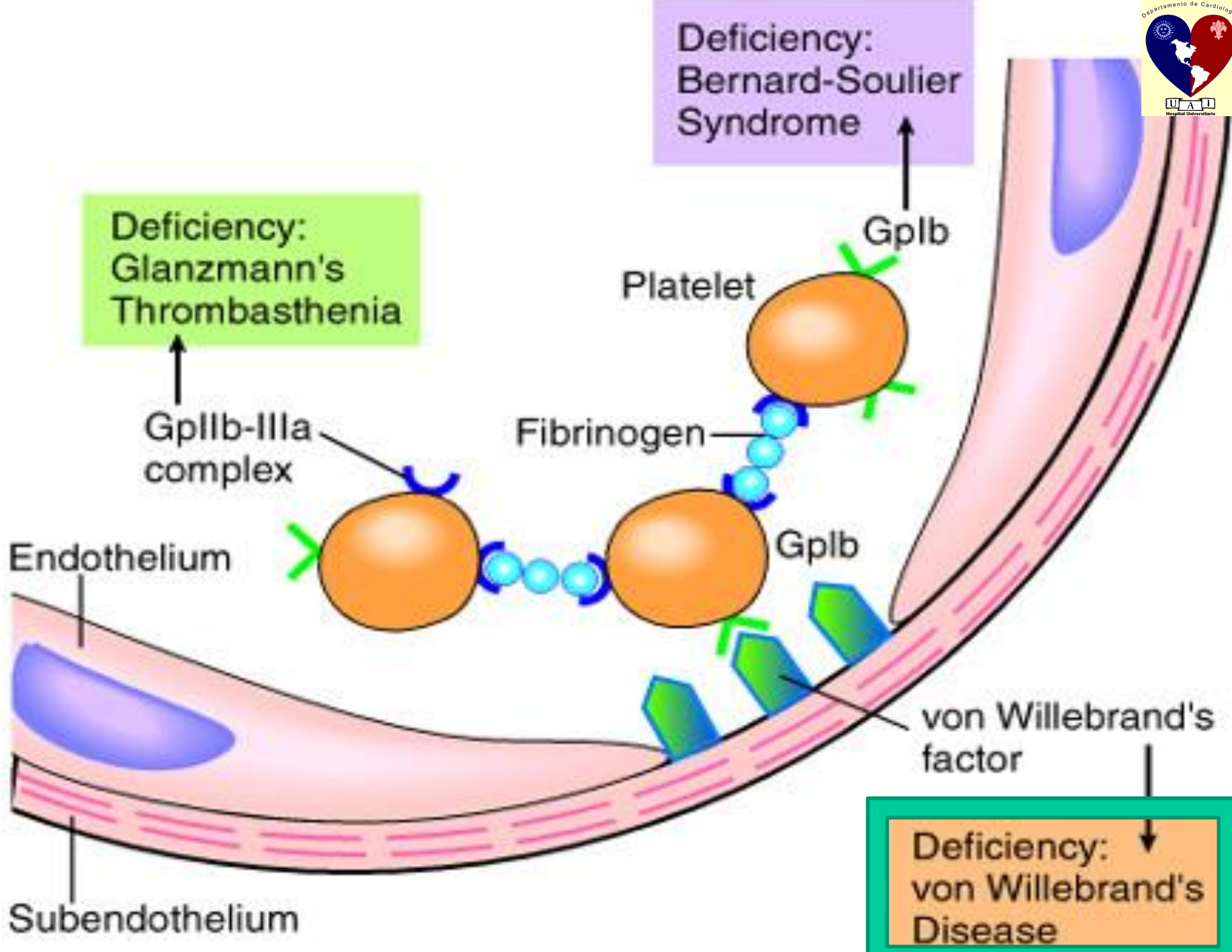
Deficiency:
Bernard-Soulier
Syndrome

Deficiency:
von Willebrand's
Disease

El Síndrome de Bernard-Soulier también llamado **distrofia trombocítica hemorrágica^[1]** es una enfermedad rara genética de herencia autosómica recesiva que afecta la correcta coagulación debido a la deficiencia de la glicoproteína Ib, receptor para el factor de von Willebrand, alterando de esta forma la hemostasia primaria



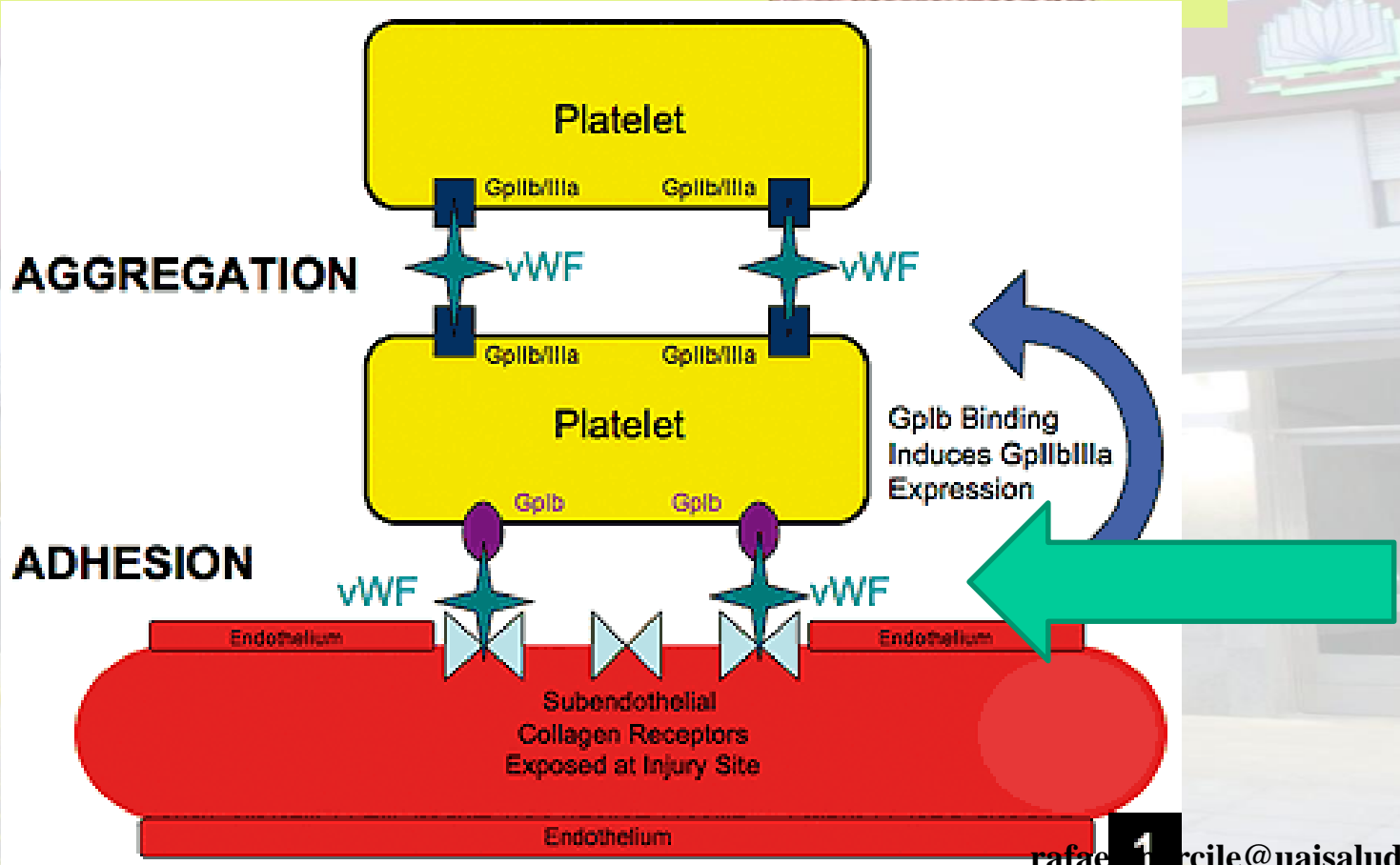




Deficiency:
Glanzmann's
Thrombasthenia

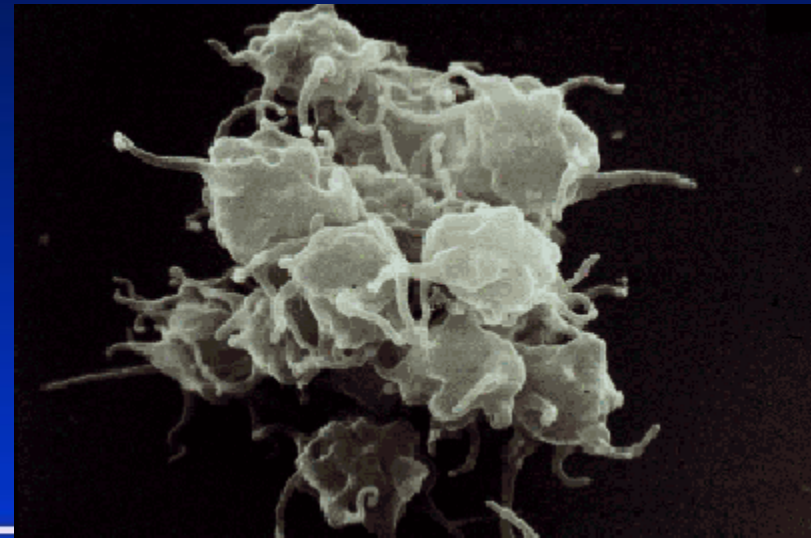
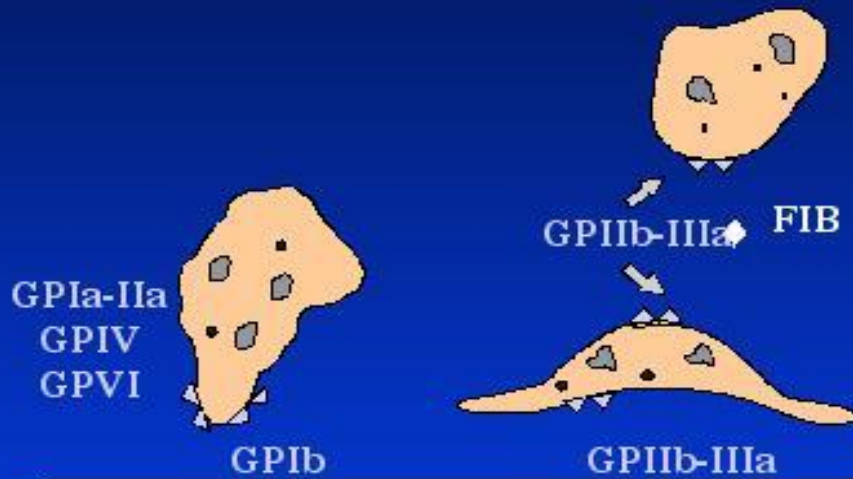
Deficiency:
Bernard-Soulier
Syndrome

Deficiency:
von Willebrand's
Disease



La acrivación y la agregación

PLATELET FUNCTIONS



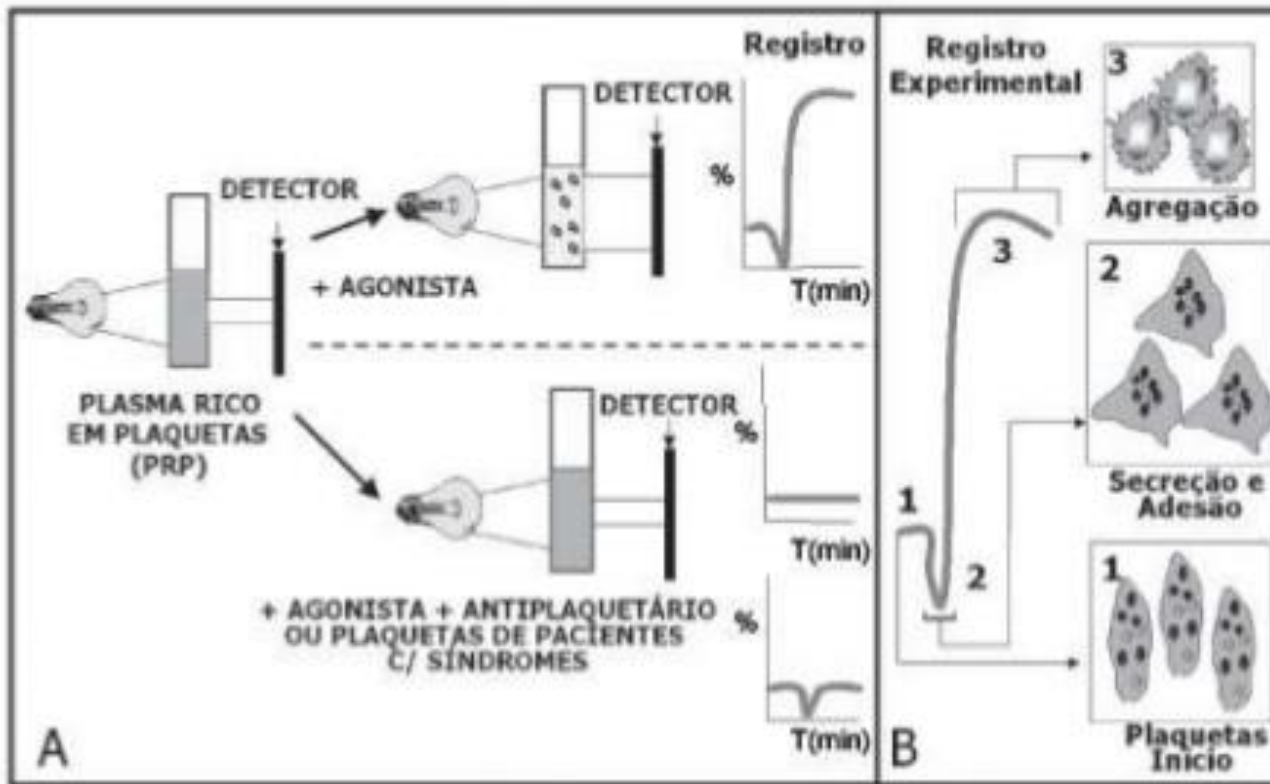
CONTACT

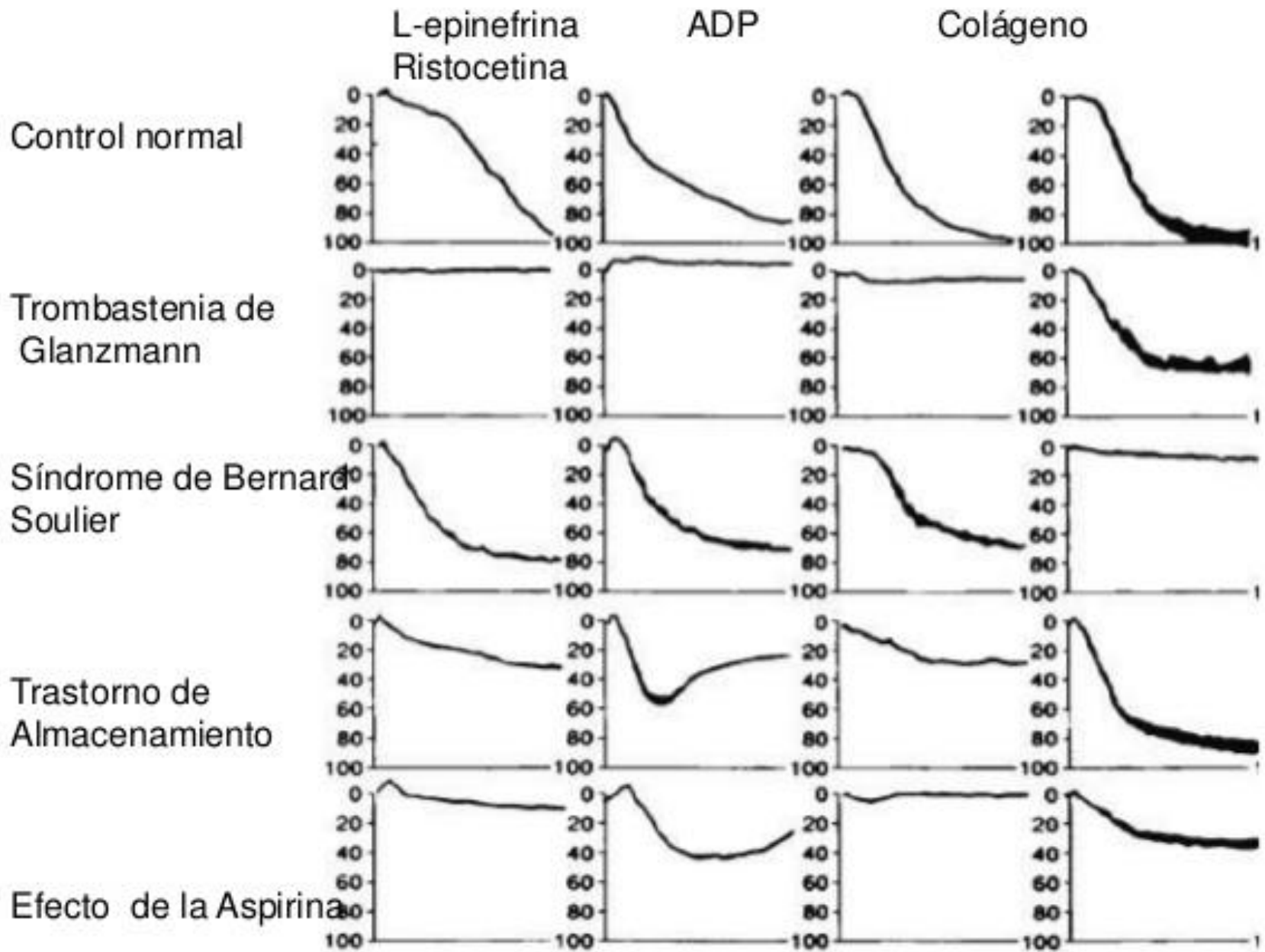
ADHESION

AGGREGATION AND RELEASE

AGREGOMETRIA PLAQUETARIA

- Substancias con capacidad agregante :
 - ▣ ADP, epinefrina, colágeno y ristocetina.





ACTIVACIÓN Y RESPUESTA PLAQUETARIA

1.- ACTIVACIÓN POR DIFERENTES “INDUCTORES” (TROMBINA, COLÁGENO, ADP).

PARCIALMENTE ACTIVADAS: POR SUST.EXTRAÑAS
(VIDRIO) U OTRAS PLAQUETAS.

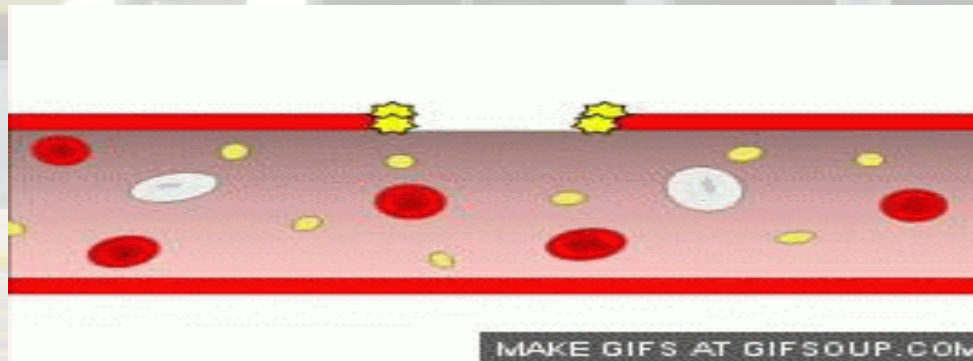
2.- RESPUESTA PLAQUETARIA: SIMILAR PARA TODOS LOS INDUCTORES.

- a) CAMBIO DE FORMA
- b) AGREGACIÓN (SE ACUMULAN)
- c) 3 PROCESOS SECRETORIOS DIFERENTES (ADP)
- d) LIBERACIÓN DE AC.ARAQUIDÓNICO (PG Y TX. A₂)

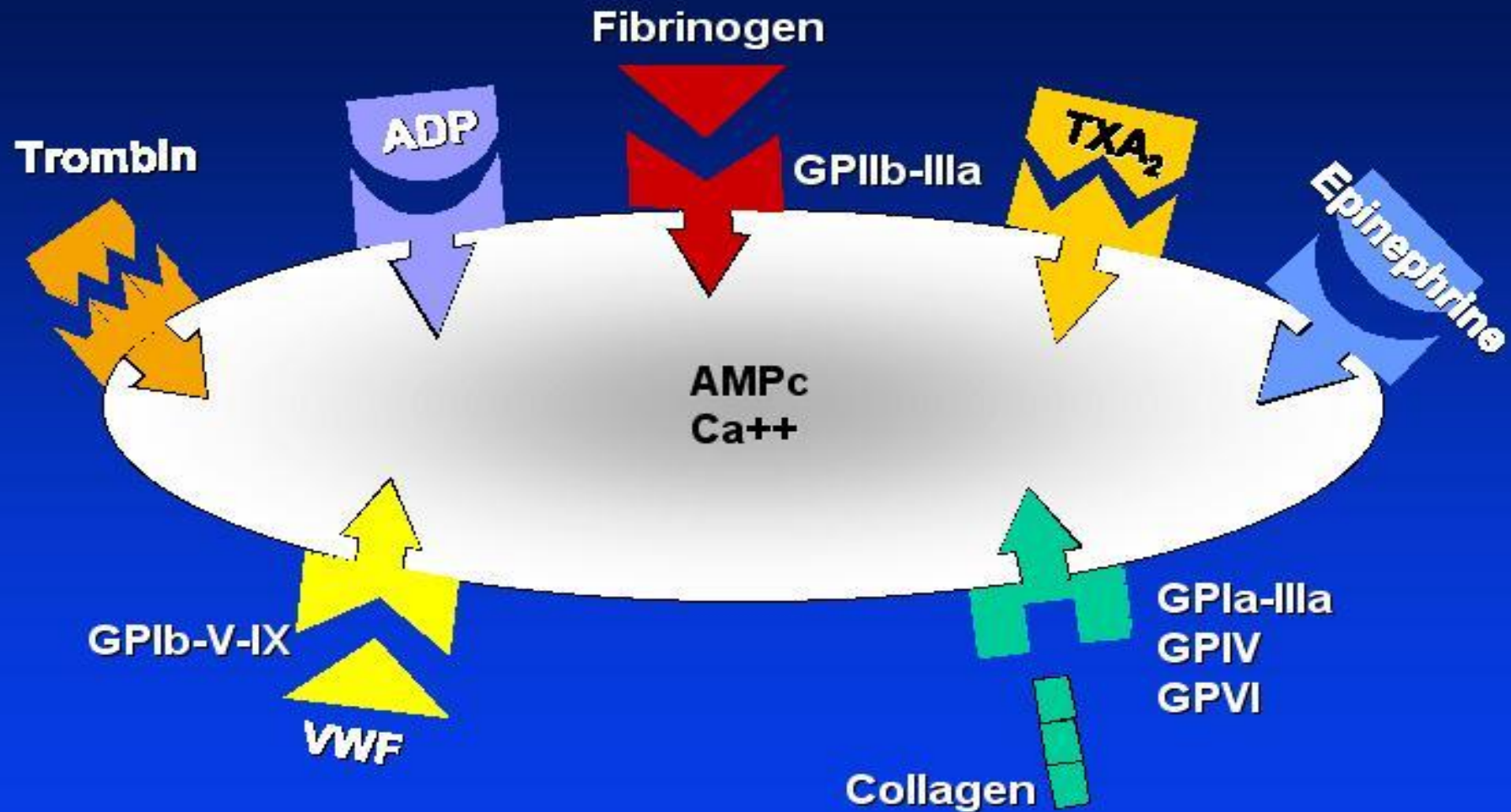


ADP DE LOS GRÁNULOS DESENCADENA LA DESCARGA DE LOS GRANÚLOS EN OTRAS PLAQUETAS

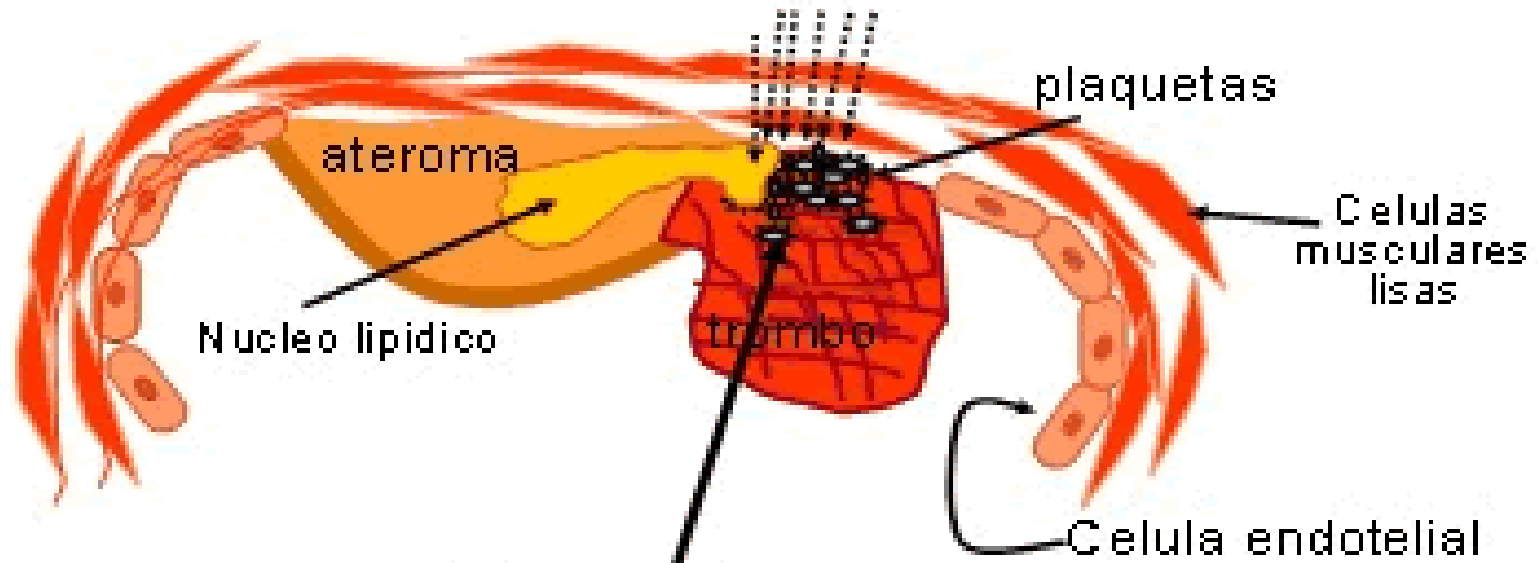
Se produce la liberación del ac. araquidónico de los fosfolípidos de membrana que se metaboliza en dos endoperóxidos cíclicos por **acción de ciclooxigenasa**: PGH₂ Y PGG₂



MECHANISMS OF PLATELET ACTIVATION



Inflamacion



TROMBINA

Factor tisular → Coagulacion
Agonistas estimulan las plaquetas
Trombina unida a fibrina

**COMPRENDER ESTOS
MECANISMOS CAMBIO
RADICALMENTE LA
MORTALIDAD EN
INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO , EN LA
ANGINA INESTABLE Y EN
EL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR**

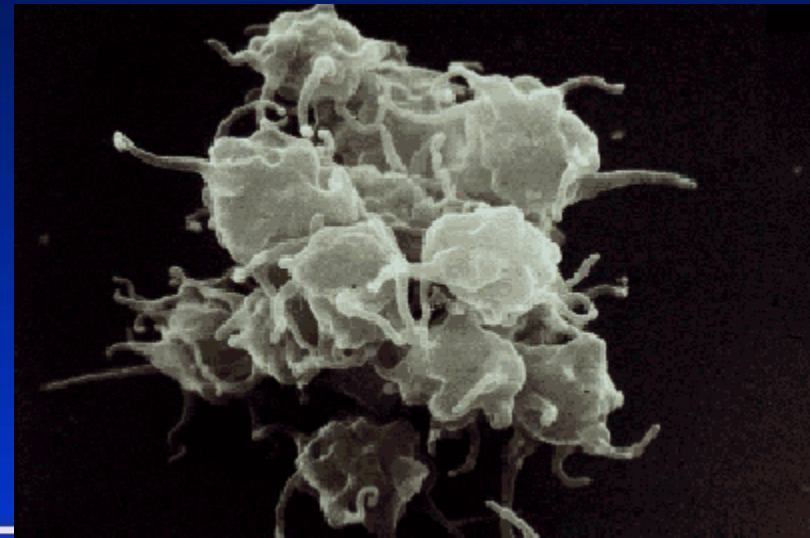
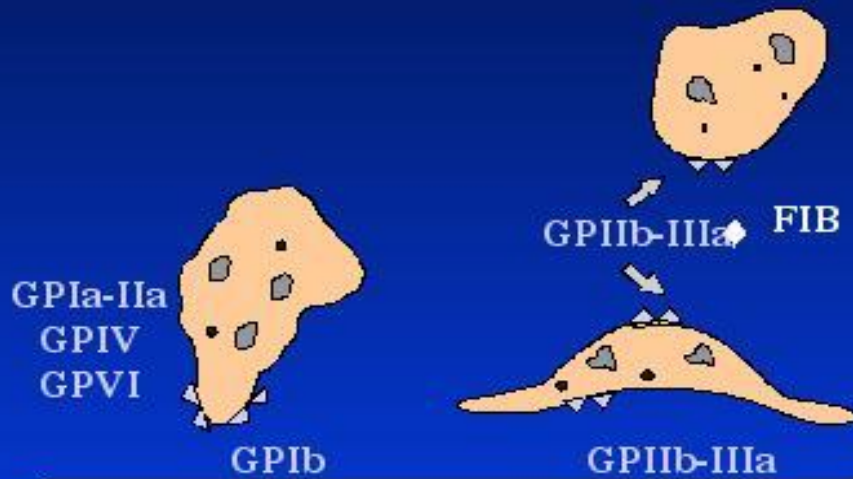
PREGUNTAS Y CAFÉ



¿COMO DETENER ESTE PROCESO?



PLATELET FUNCTIONS



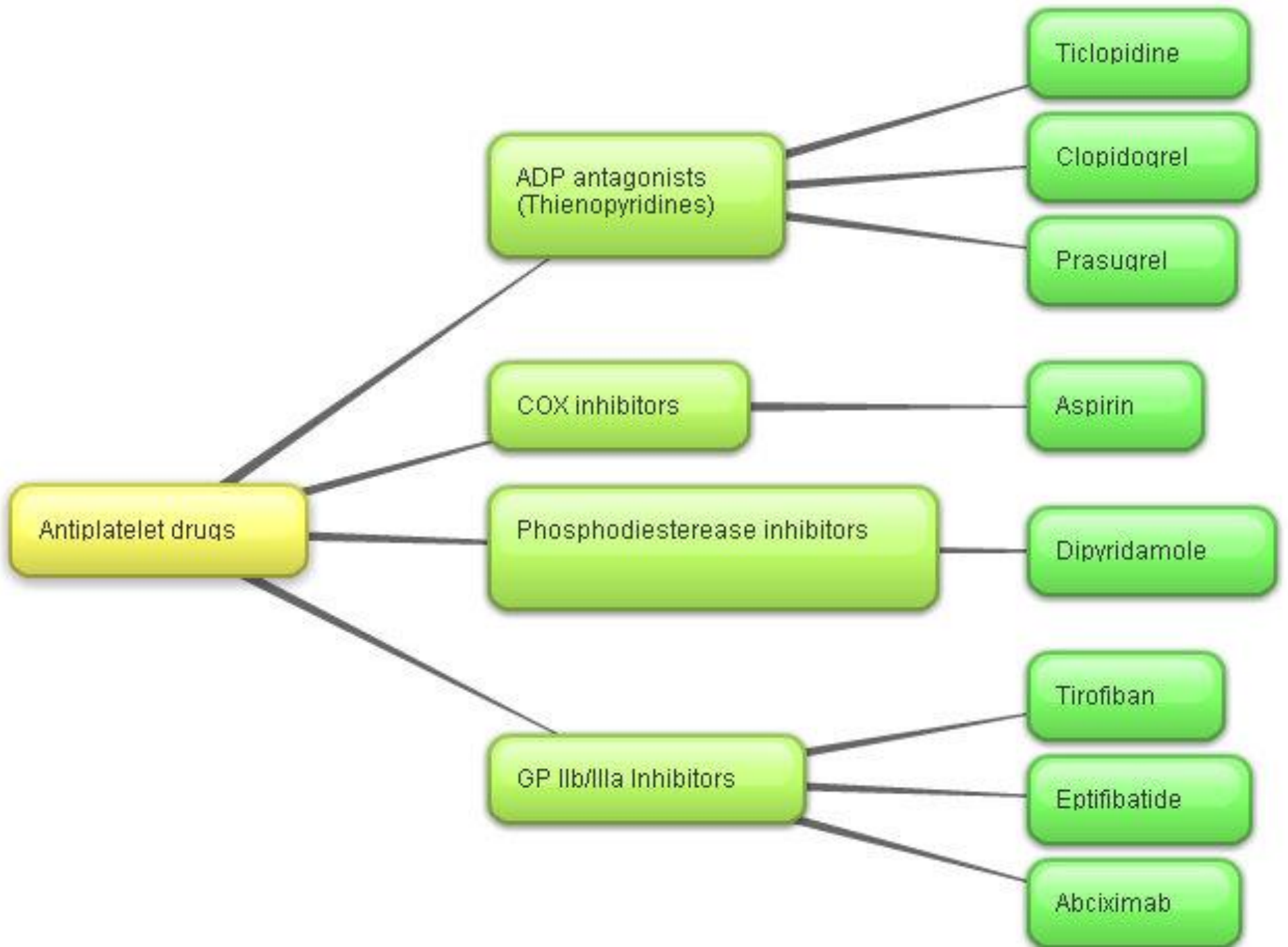
Collagen

VWF

CONTACT

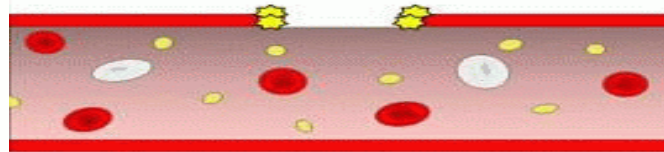
ADHESION

AGGREGATION AND RELEASE



Diphosphoesterase inhibitor
e.g. dipyridamole

Platelet ADP receptor inhibitor
e.g. clopidogrel,
ticlopidine

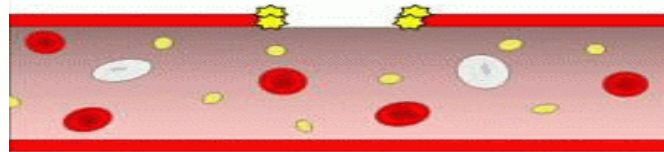


Cyclo-oxygenase inhibitor e.g.
aspirin

Platelet GP IIb/IIIa receptor antagonists
e.g. tirofiban, lami-
fiban, eptifibatide,
abxiximab

Diphosphoesterase
inhibitor
e.g. dipyridamole

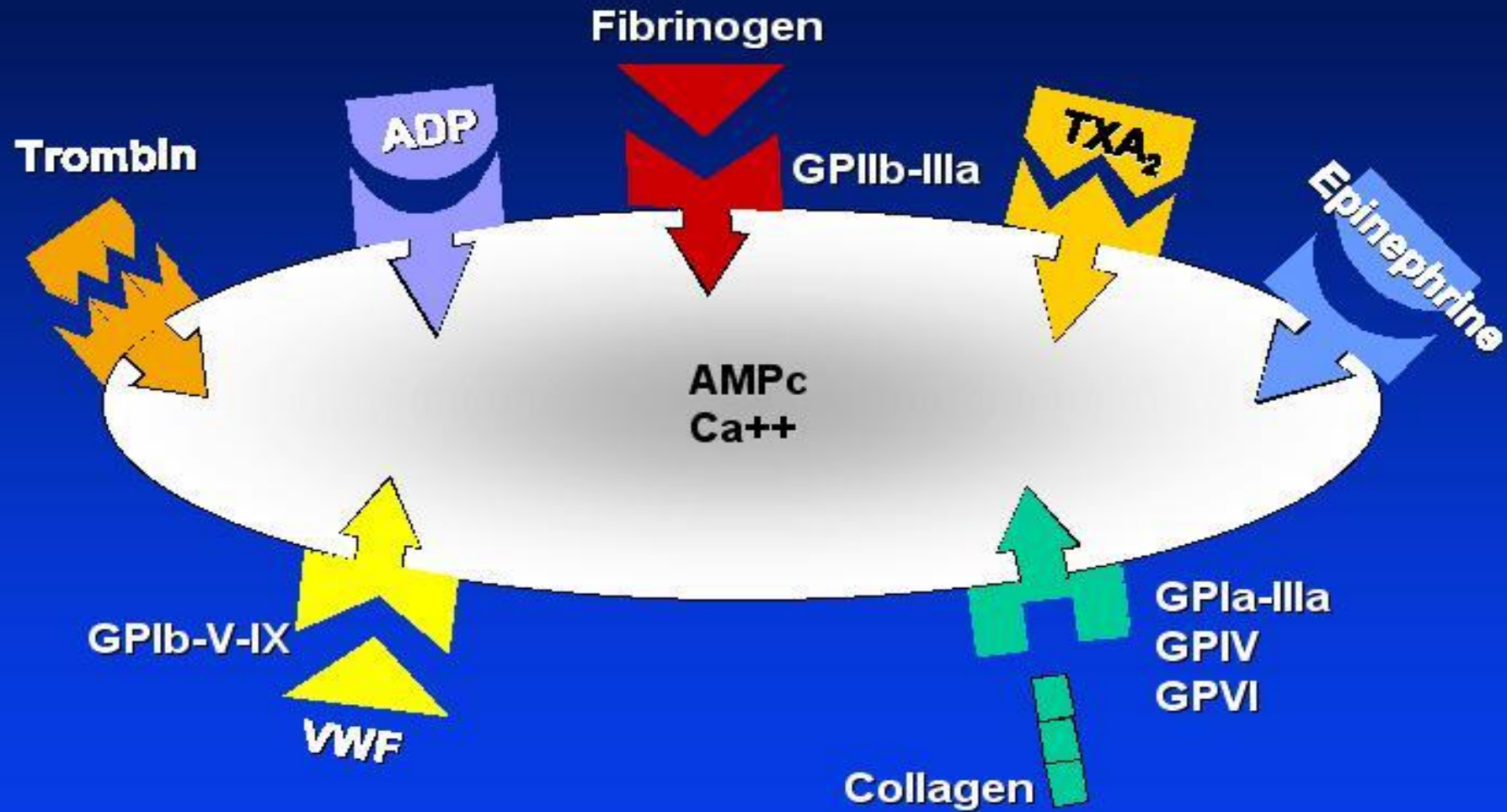
Platelet ADP
receptor inhibitor
e.g. clopidogrel,
ticlopidine



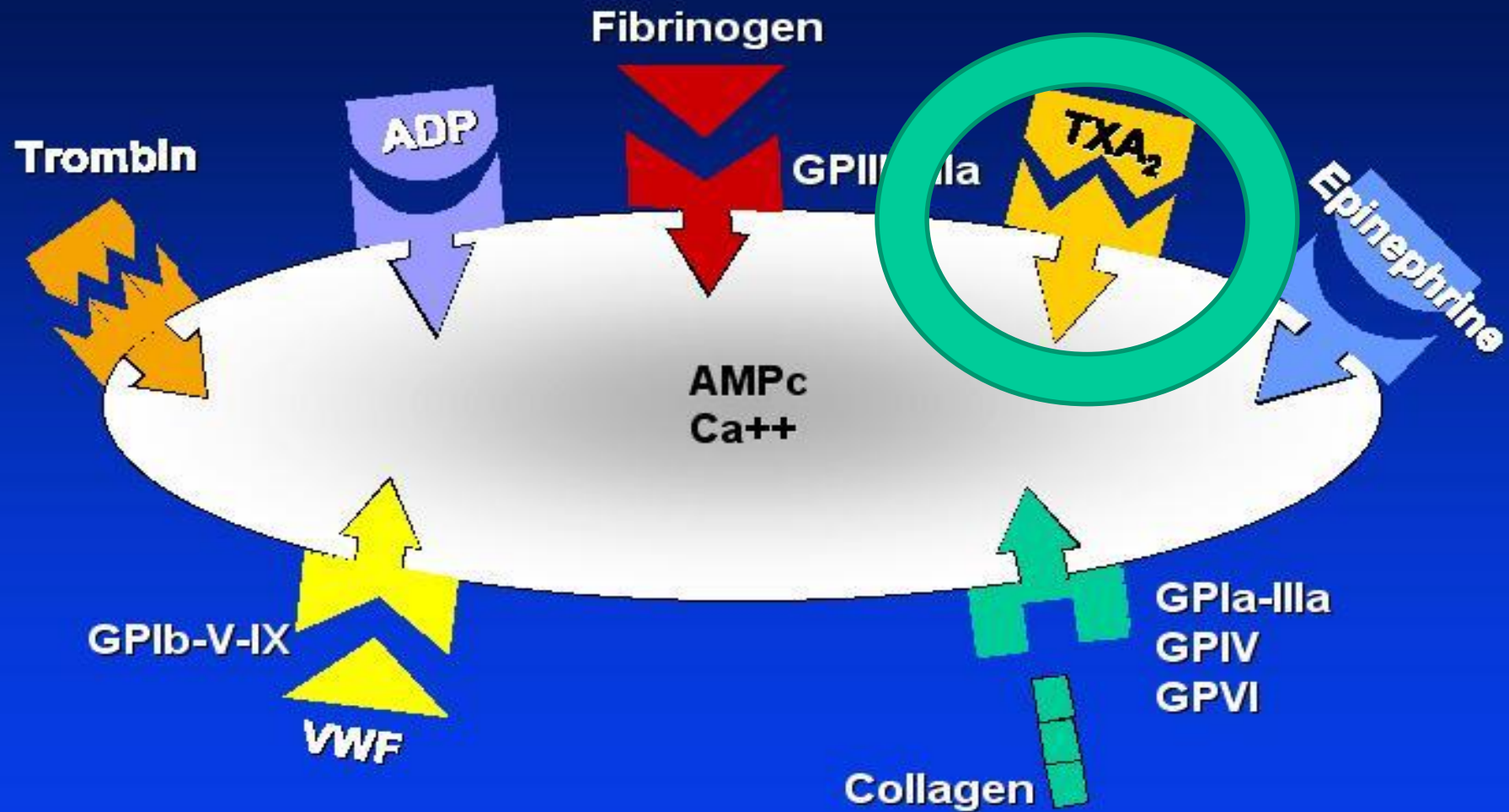
Cyclo-oxygenase
inhibitor e.g.
aspirin

Platelet GP IIb/IIIa
receptor antagonists
e.g. tirofiban, lami-
fiban, eptifibatide,
abxiximab

MECHANISMS OF PLATELET ACTIVATION

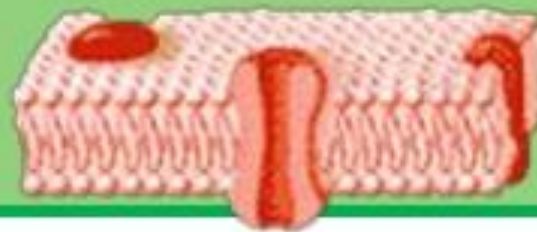


MECHANISMS OF PLATELET ACTIVATION



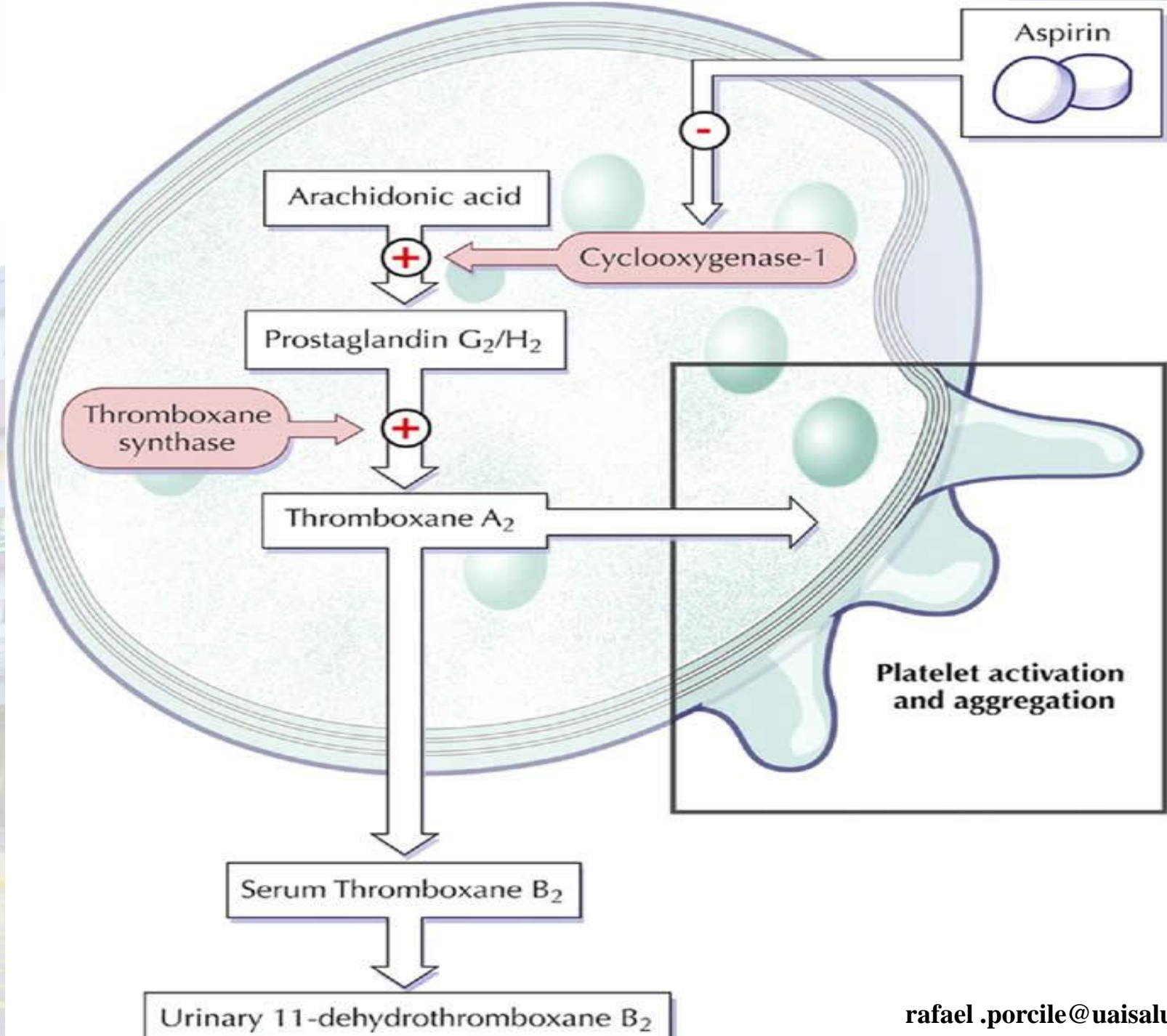
Todo comienza con el ácido araquidónico

- El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de la membrana por la acción de **fosfolipasas**, que son enzimas lisosomales: la Fosfolipasa A2 y/o la Fosfolipasa C.
- Existen 2 genes que codifican la enzima ciclooxigenasa. La **CICLOXIGENASA-1** (COX-1), es producida en condiciones normales, de reposo; mientras que la **CICLOXIGENASA-2** (COX-2) es inducida en células endoteliales y fibroblastos de líquido sinovial reumatoide, por agentes inflamatorios como la interleucina-1 (IL-1).



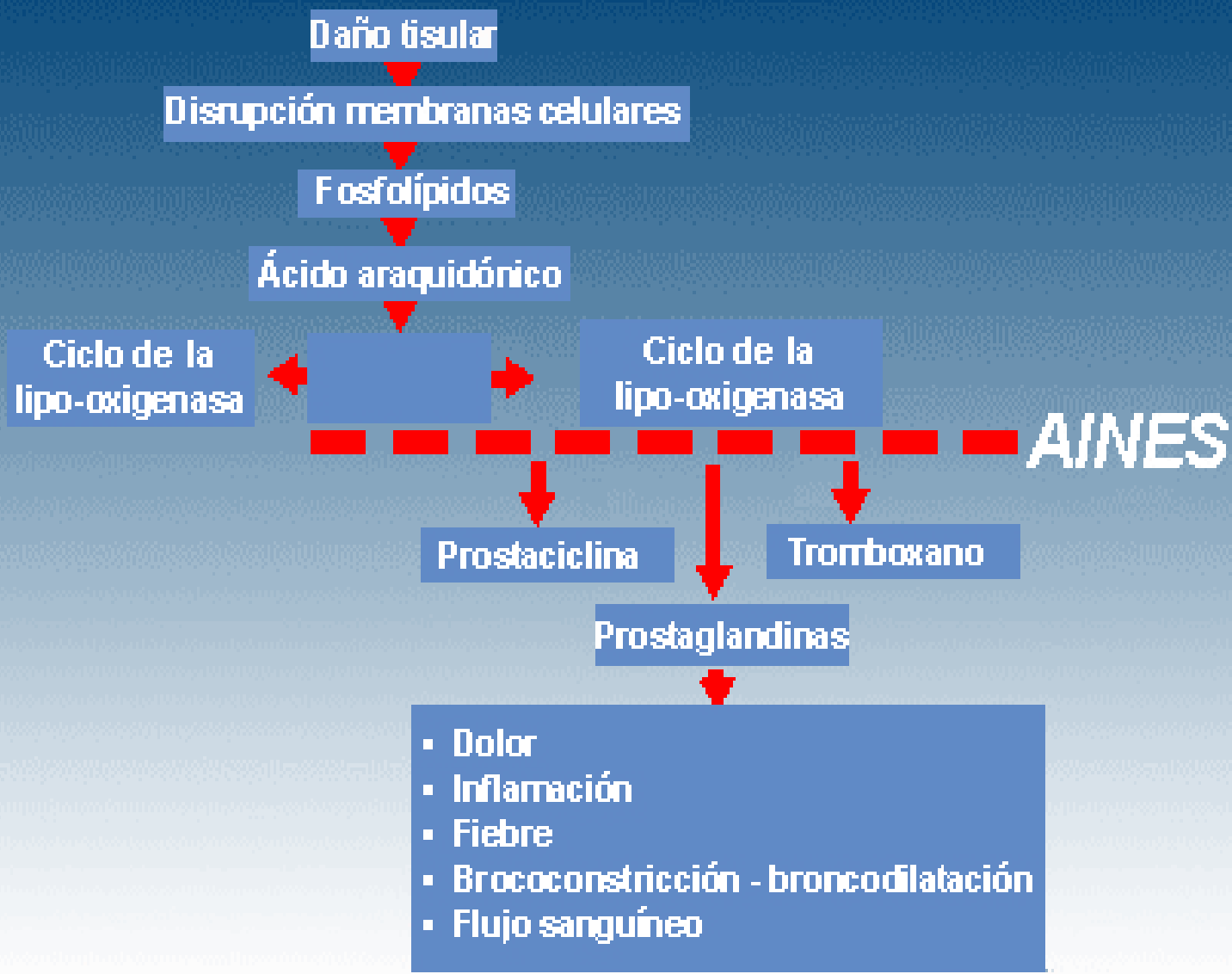
Fosfolipasa A2

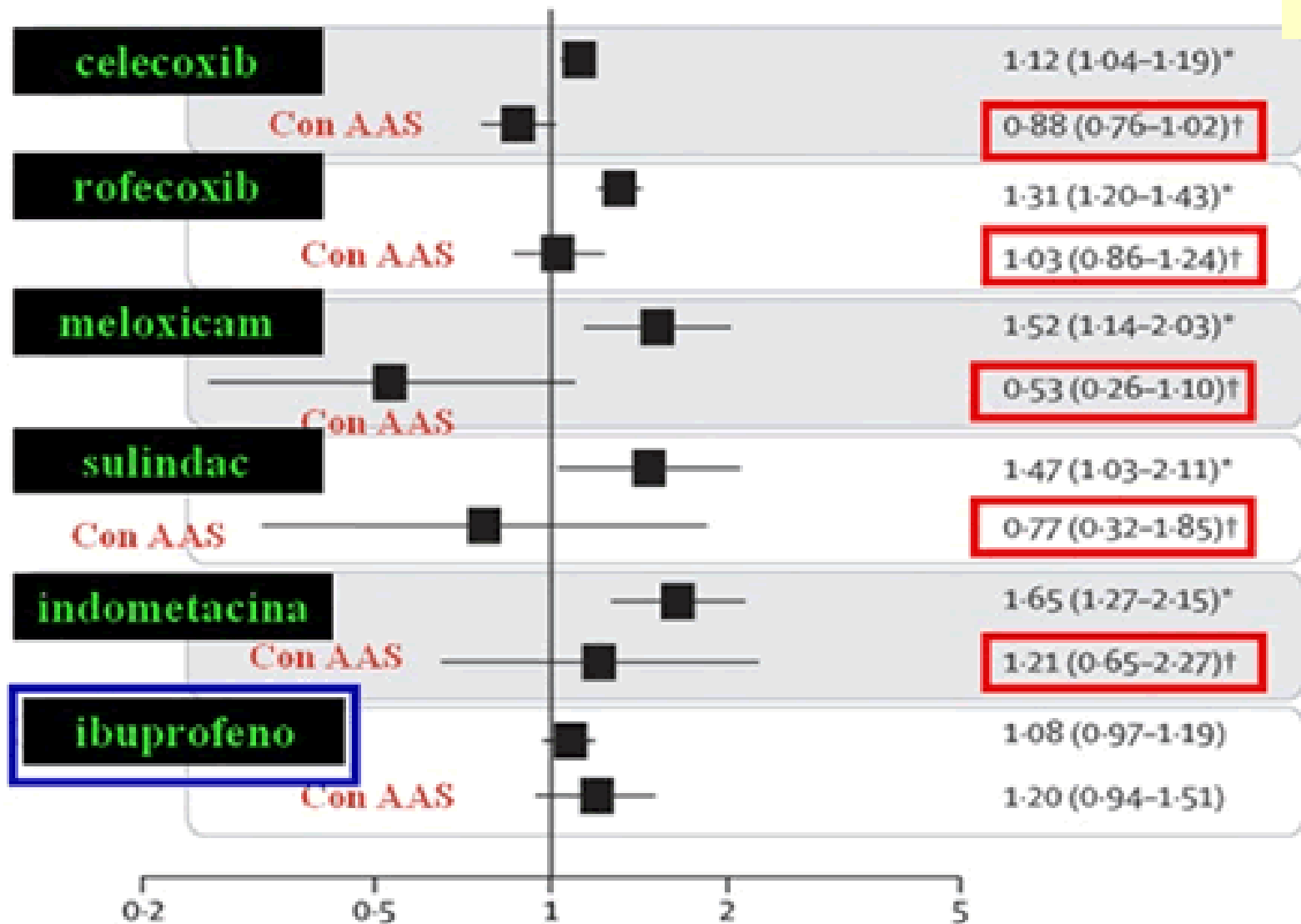
Ácido Araquidónico



SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Figura 1





Bayer-Tablets and Capsules of Aspirin



Made on the Banks of the Hudson River

The one genuine Aspirin is manufactured at the plant of the Bayer Company Inc., at Farnam, New York, on the Banks of the Hudson River. This has been true since 1904. No other Aspirin. The whole is genuine, possesses optimum medicinal value equal to that of the original.

For Your Protection

Bayer-Tablets and Capsules of Aspirin contain the genuine product and every package and every tablet is clearly and consistently marked with

The Bayer
 Cross



The Guarantee
 of Purity

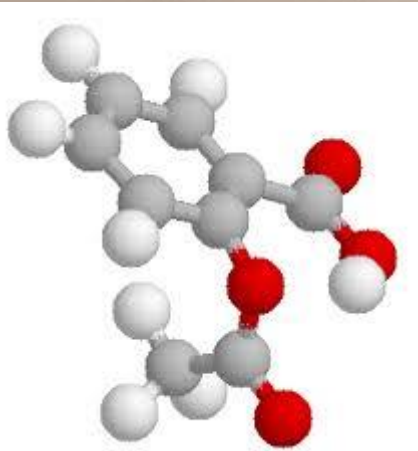


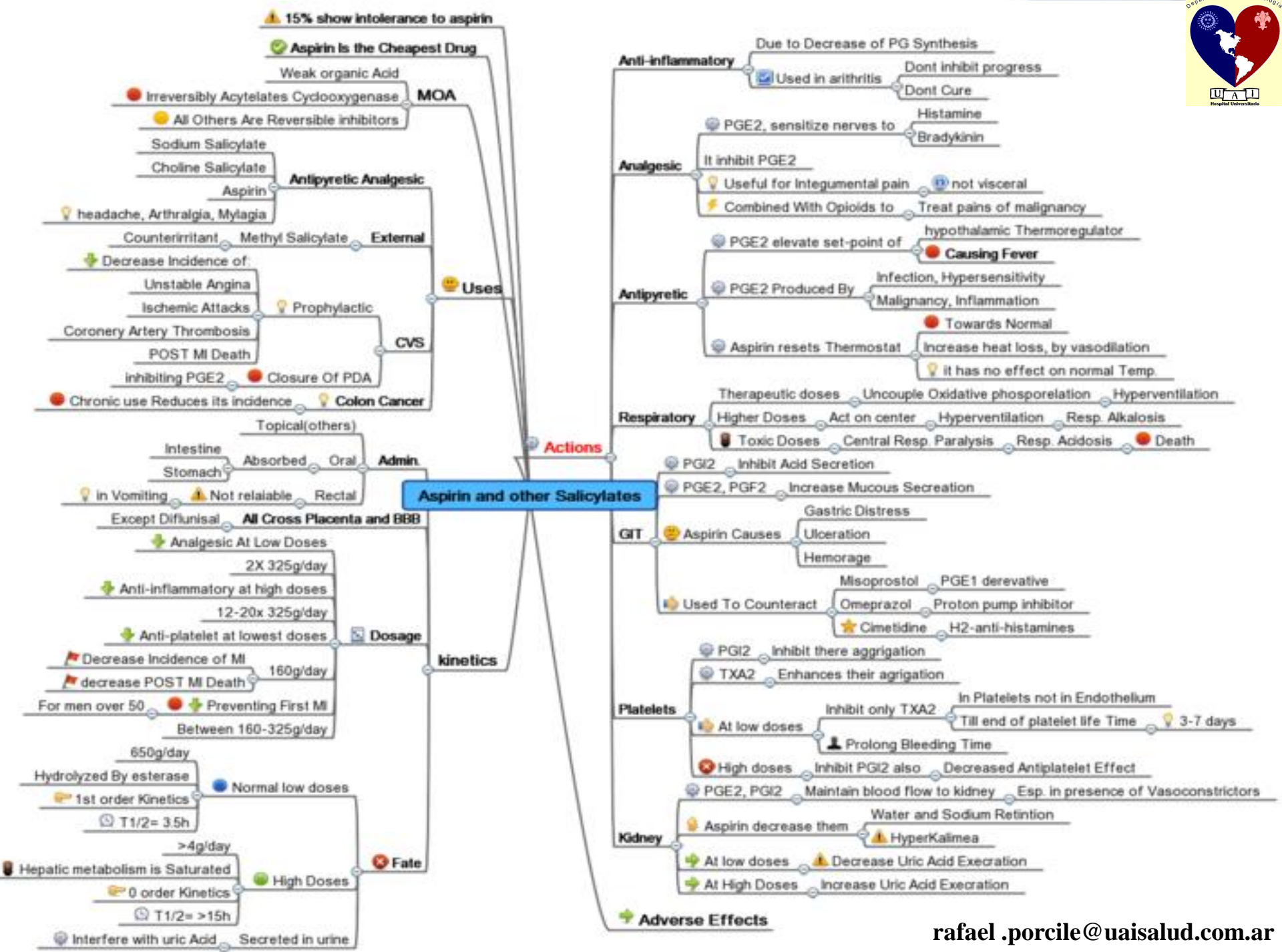
*It is the choice of every
 loyal American to
 buy a Bayer Tablet and
 War Savings Stamp*

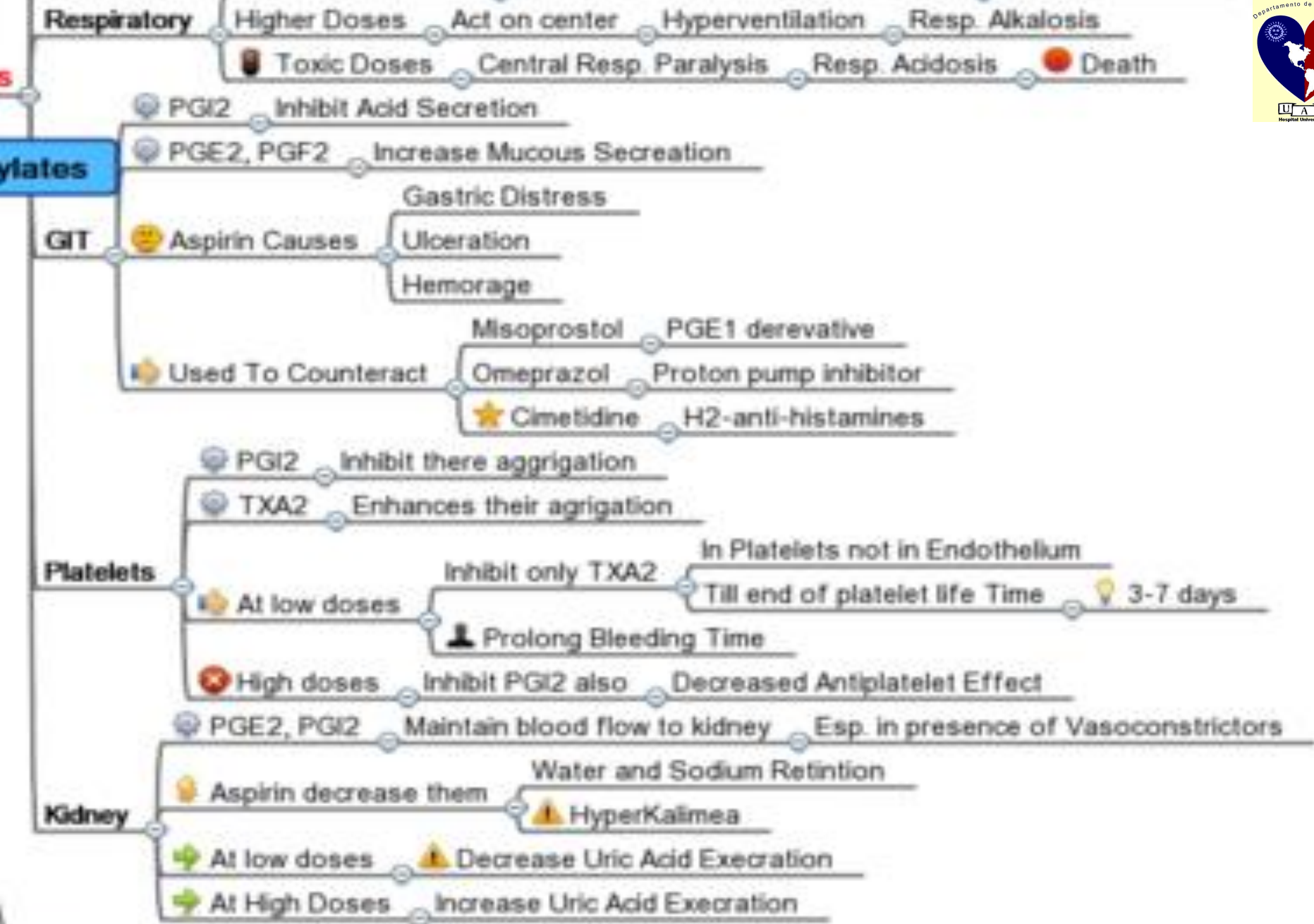
Antiagregantes plaquetarios



ACIDO
ACETIL
SALICILICO







➡ Adverse Effects

ASPIRINA PARA INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Second International Study of Infarct Survival

ISIS-II (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases suspected acute myocardial infarction: ISIS-II.

Lancet 1988;2: 349-60



Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2



En el ensayo ISIS-II, en los enfermos que recibieron estreptoquinasa y aspirina, la mortalidad fue bastante menor al compararla con el grupo placebo. Si sólo se daba aspirina o estreptoquinasa, la mortalidad también era menor al compararla con el grupo control. La aspirina en este grupo de pacientes intenta prevenir la reoclusión durante la fase aguda del infarto

Aspirin significantly reduced non-fatal reinfarction (1.0% vs 2.0%) and non-fatal stroke (0.3% vs 0.6%), and was not associated with any significant increase in cerebral haemorrhage or in bleeds requiring transfusion

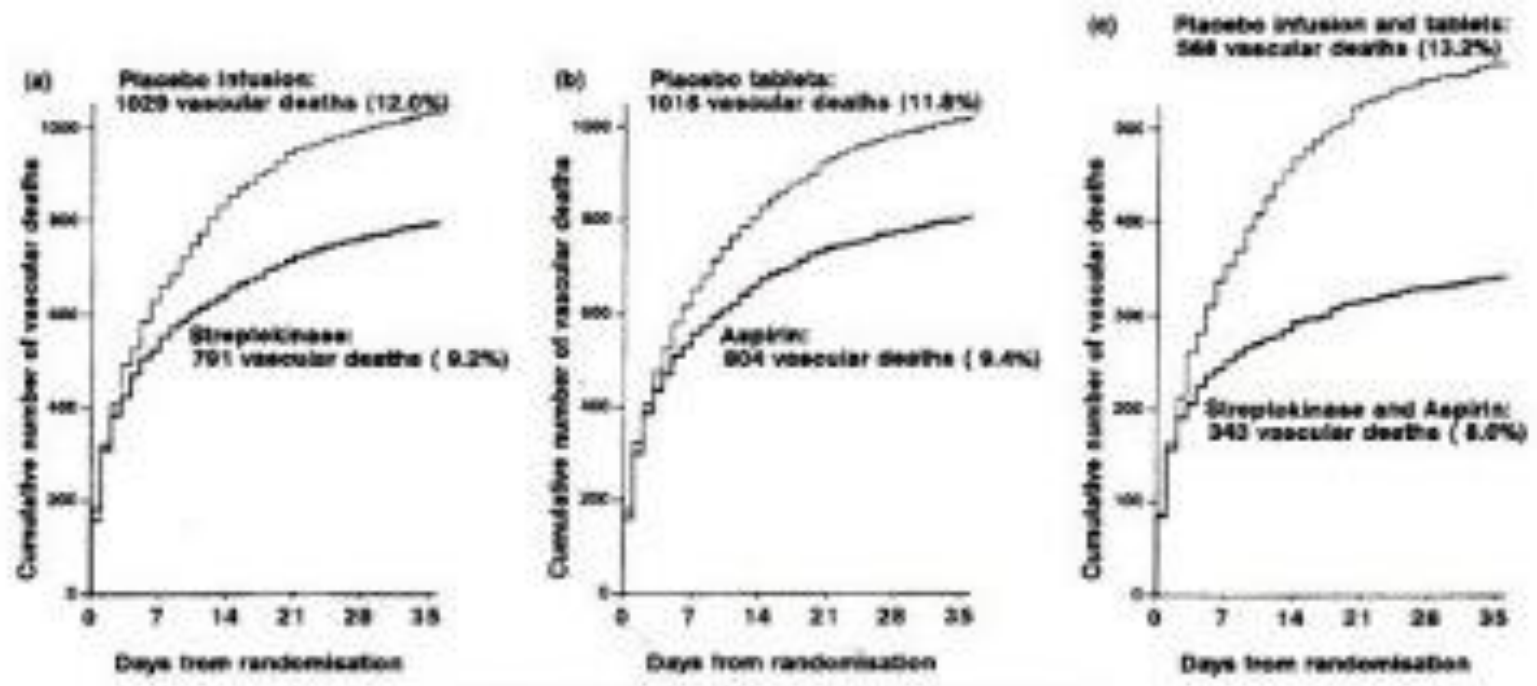
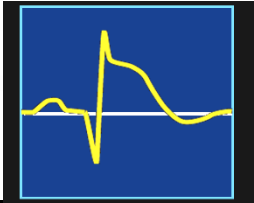


Fig 1—Cumulative vascular mortality in days 0–35.

(a) All patients allocated active streptokinase or all allocated a placebo infusion; (b) all patients allocated active aspirin or all allocated placebo tablets; and (c) all patients allocated both active treatments or all allocated neither. (Statistical tests 0–day 35—observed number of vascular deaths in active treatment group minus expected number, and the standard deviation of this difference: (a) -118.8 SD 20.2 ; (b) -105.3 SD 20.2 ; (c) -112.3 SD 14.3 .)



En base a estas evidencias resulta claro el valor de la aspirina en la prevención del infarto agudo de miocardio fatal y no fatal en pacientes con angina inestable o infarto no Q, y por esta razón su empleo sistemático en estos pacientes es universalmente aceptado



ACC/AHA STEMI Focused Update: Acute Medical Therapy

General treatment measures	<ul style="list-style-type: none"> ● Aspirin, nitrates, oxygen, analgesics^a (morphine)
Infarct size limitation	<ul style="list-style-type: none"> ● β-blockers (not for acute use in patients with evidence of heart failure)
Reperfusion	<ul style="list-style-type: none"> ● Thrombolysis (within 30 min) or primary PCI (within 90 min)
Anticoagulant and antiplatelet therapy	<ul style="list-style-type: none"> ● UFH or enoxaparin or fondaparinux^b ● Clopidogrel 75 mg/d added to aspirin for patients undergoing fibrinolysis; 300 mg loading dose for patients <75 y who receive fibrinolytic therapy or who do not receive reperfusion therapy ● If PCI: clopidogrel, GP IIb/IIIa inhibitors

^a Patients routinely taking NSAIDs (except for aspirin), both nonselective as well as COX-2 selective agents, before STEMI should have those agents discontinued at the time of presentation with STEMI because of the increased risk of mortality, reinfarction, hypertension, heart failure, and myocardial rupture associated with their use.

^b Because of the risk of catheter thrombosis, fondaparinux should not be used as the sole anticoagulant to support PCI. An additional anticoagulant with anti-IIa activity should be administered.

Antman E, et al. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.001.

ASPIRINA PARA PREVENCIÓN PRIMARIA

BENEFICIOS

- La aspirina reduce de forma estadísticamente significativa la incidencia de evento vascular grave*
(0.51 % Vs 0.57 % por año.).
- **Esta reducción fue atribuible principalmente a la reducción significativa del riesgo de primer infarto
(0.18 % Vs 0.23 % por año) .**

- Históricamente, sólo se tenían en cuenta los potenciales beneficios cardiovasculares de la antiagregación de larga duración con aspirina .

BALANCE BENEFICIO AAS



UNIVERSIDAD
INTERAMERICANA



ATENCION!!!!!!!



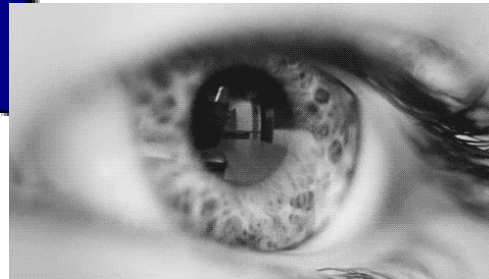




**LA AMENAZA PUEDE VENIR
DE OTRO LADO**

Aspirin for primary prevention

**Fewer
heart attacks**



**More
bleeding events**

Annual coronary event risk

RIESGOS

- **Sangrado GI *** : **Aumento estadísticamente significativo del riesgo de sangrado** en aquellos que tomaban aspirina respecto a los que tomaron placebo. (OR 1.68 / IC 95 % 1.51-1.88)
- **Hemorragia intracraneal ****: Aumento relativo del riesgo de infarto hemorrágico (resultado no estadísticamente significativo (RR 1.32 /IC 95% 1.00-1.75)
- **Sangrado mayor ****: **Asociación estadísticamente significativa de toma de AAS con aumento del riesgo de sangrado mayor** (RR 1.53 / IC 95 % 1.30-1.82)

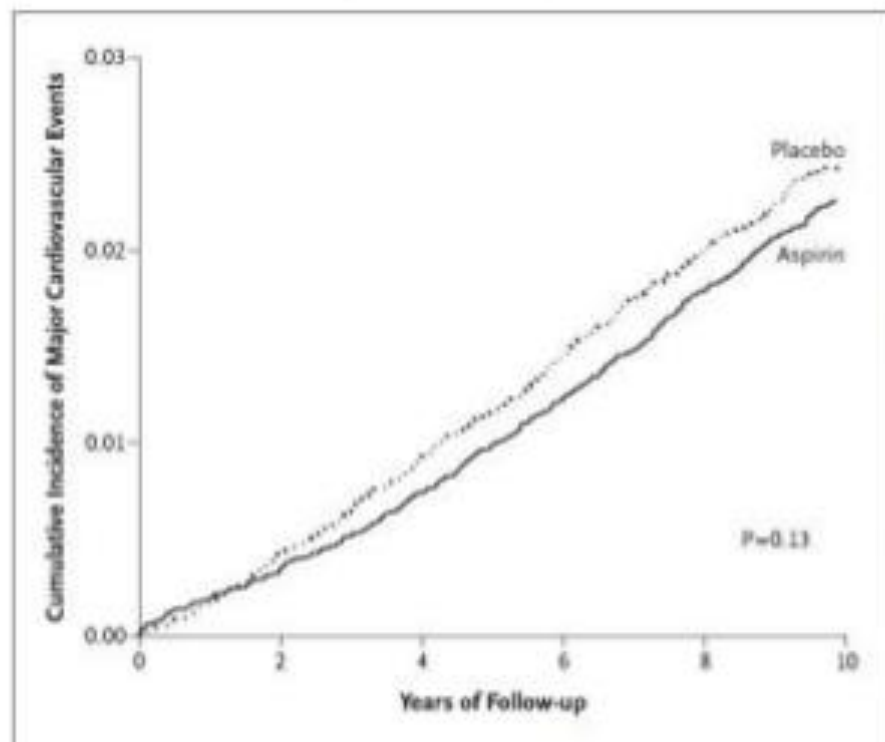
*Metanálisis de 24 RCT de aproximadamente 66.000 personas tomado AAS durante más de un año.

** Metaanálisis de datos individuales por pacientes recogidos en 6 ensayos de prevención primaria.

Aspirin Evidence: Primary Prevention

Womens' Health Study (WHS)

39,876 women randomized to aspirin (100 mg every other day) or placebo for an average of 10 years



Aspirin does not reduce cardiovascular events among women



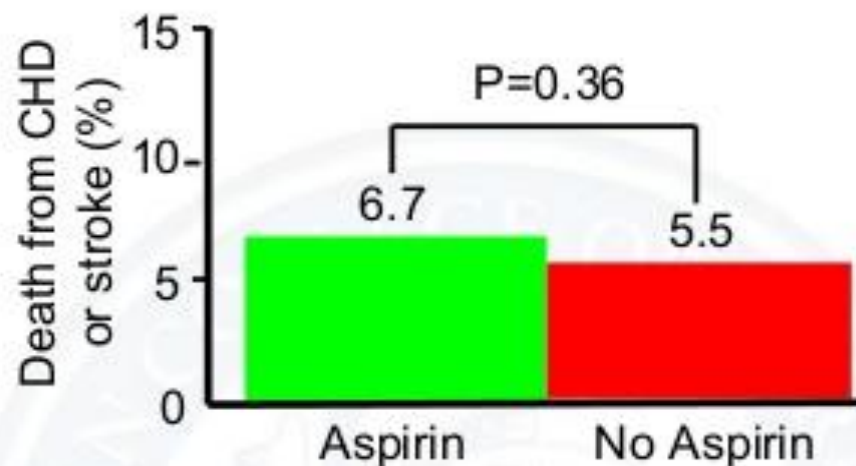
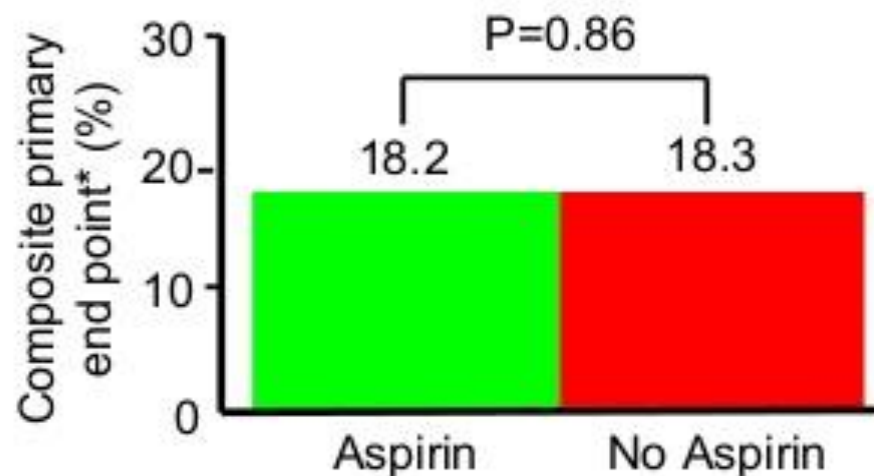
*Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.*

Source: Ridker P et al. *NEJM* 2005;352:1293-1304

Aspirin Evidence: Primary Prevention

Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) Study

1,276 asymptomatic patients with DM and an ABI <0.99 randomized in a 2 x 2 design to aspirin (100 mg), antioxidants, aspirin plus antioxidants, or placebo



Aspirin does not reduce the risk of adverse CV events in diabetics



Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.

*Includes fatal CHD or stroke, non-fatal MI or stroke, or amputation above the ankle for critical limb ischemia

ABI=Ankle brachial index, CHD=Coronary heart disease, CV=Cardiovascular, DM=Diabetes mellitus, MI=Myocardial infarction

Source: Belch J et al. *BMJ*. 2008;337:a1840

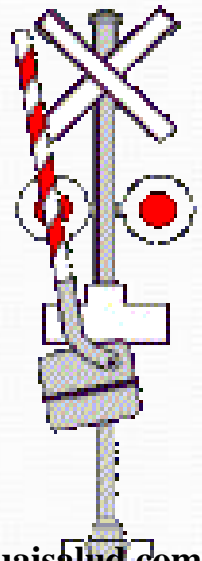


European Heart Journal (2012) **33**, 1635–1701
doi:10.1093/eurheartj/ehs092

JOINT ESC GUIDELINES

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

- AAS no puede ser recomendado en individuos sin ECV debido al riesgo incrementado de hemorragia grave.
(Grado de Recomendación III, nivel de evidencia B)





CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

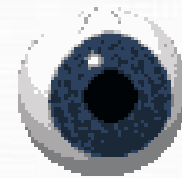
Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

- **Recomiendan la utilización de AAS (75-100 mg / día) frente a no utilizar AAS en personas mayores de 50 años sin ECV sintomática. ****

(Grado de Recomendación 2B)



Propuesta de toma de decisiones (USPSTF)



1. Calcular Riesgo Cardiovascular del paciente.
 1. - FRAMINGHAM/SCORE.
2. La magnitud del riesgo y del beneficio puede estimarse con tablas que propone la USPSTF.
3. **AAS debe ser prescrito basándonos en un juicio clínico individualizado cuando el beneficio absoluto es mayor que el riesgo absoluto.**
4. Cuando la magnitud del riesgo es similar a la del beneficio, la preferencia del paciente debe ser tomada en cuenta.
5. **Esta aproximación general puede que no sea útil en paciente que tienen factores de riesgo de sangrado de base.**

Escores de Framingham

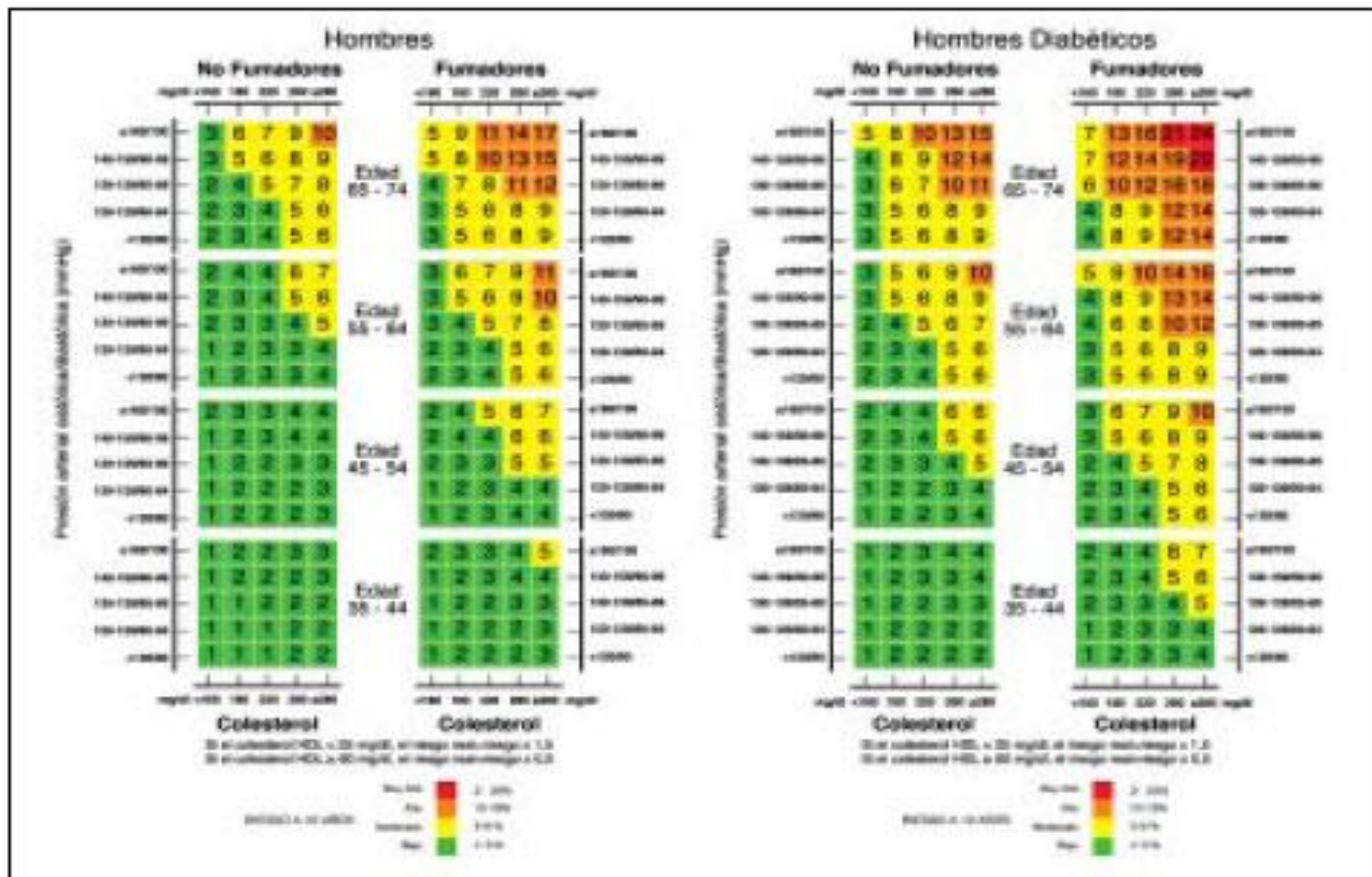
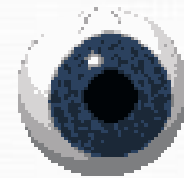


Figura 2. Tabla de estimación de riesgo coronario a 10 años en hombres diabéticos y no diabéticos de 35 a 74 años para población chilena.
 rafael.porcile@uaisalud.com.ar

Propuesta de toma de decisiones (USPSTF)



1. Calcular Riesgo Cardiovascular del paciente.
 1. - FRAMINGHAM/SCORE.
2. La magnitud del riesgo y del beneficio puede estimarse con tablas que propone la USPSTF.
3. **AAS debe ser prescrito basándonos en un juicio clínico individualizado cuando el beneficio absoluto es mayor que el riesgo absoluto.**
4. Cuando la magnitud del riesgo es similar a la del beneficio, la preferencia del paciente debe ser tomada en cuenta.
5. **Esta aproximación general puede que no se a útil en paciente que tienen factores de riesgo de sangrado de base.**

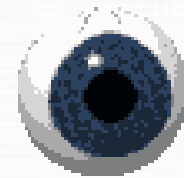


UNIVERSIDAD ABORIGINAL
INTEGRACIONISTA

HOSPITAL ESCUELA

U.S. Preventive Services TASK FORCE

Propuesta de toma de decisiones (USPSTF)



1. Calcular Riesgo Cardiovascular del paciente.
 1. - FRAMINGHAM/SCORE.
2. La magnitud del riesgo y del beneficio puede estimarse con tablas que propone la USPSTF.
3. **AAS debe ser prescrito basándonos en un juicio clínico individualizado cuando el beneficio absoluto es mayor que el riesgo absoluto.**
4. Cuando la magnitud del riesgo es similar a la del beneficio, la preferencia del paciente debe ser tomada en cuenta.
5. **Esta aproximación general puede que no se a útil en paciente que tienen factores de riesgo de sangrado de base.**

Dosis

- En general todas las guías establecen el mejor ratio beneficio/riesgo entre 75-325 mg /día.
 - FDA 75-325 mg/día.
 - ACC/AHA 75-160 mg/día.
 - ACCP 75-100.
- **Antitrombotic Trialist Collaboration meta-analyses:**
 - **Son igual de efectivas dosis comprendidas entre 75 y 325 mg/diarios en la prevención de evento vascular.**



Aspirin Recommendations

Primary Prevention



Aspirin (81 mg daily or 100 mg every other day) in at risk women \geq 65 years of age



Aspirin in at risk women <65 years of age for ischemic stroke prevention



Aspirin in optimal risk women <65 years of age

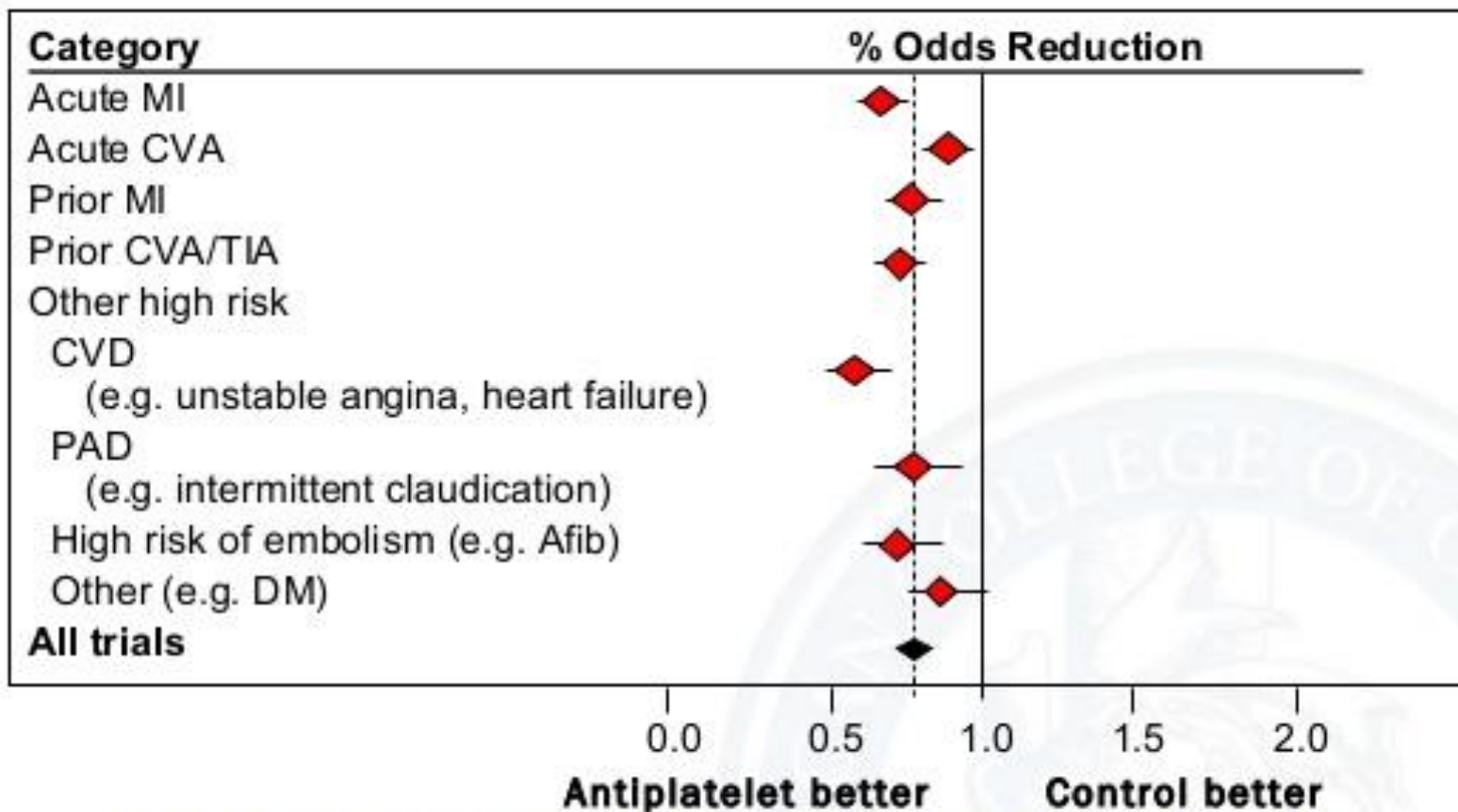


Prevención secundaria

Aspirin Evidence: Secondary Prevention



Effect of antiplatelet treatment* on vascular events**



Aspirin reduces the risk of adverse cardiovascular events



*Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.*

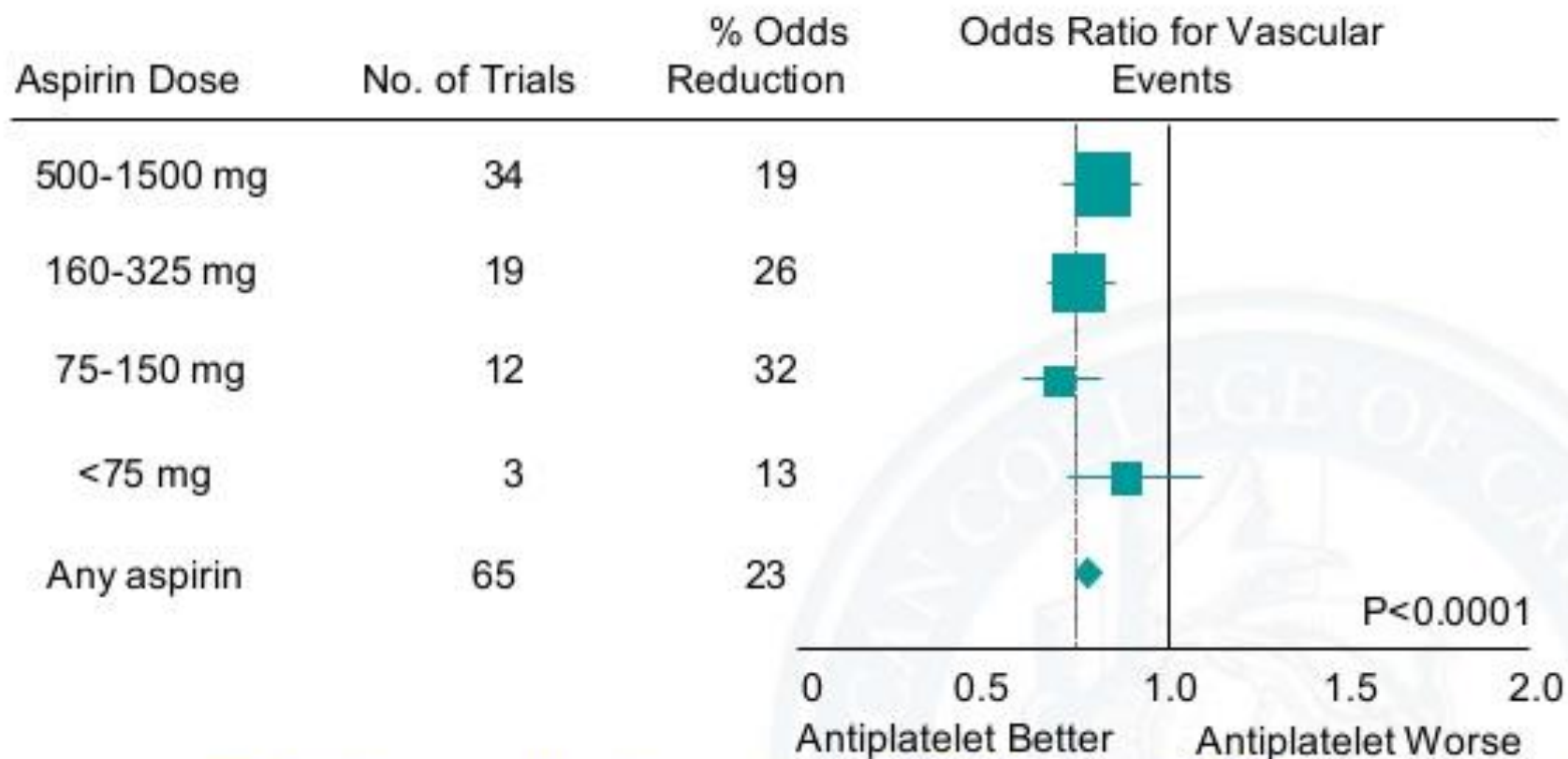
*Aspirin was the predominant antiplatelet agent studied

**Include MI, stroke, or death

Source: Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86

Aspirin Evidence: Dose and Efficacy

Effect of aspirin doses on vascular events in high-risk patients (excluding those with acute stroke)



High dose aspirin does not provide improved efficacy



Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.

Aspirin Recommendations (Continued)

Secondary Prevention



Aspirin (75-162 mg daily) if known CAD[†] or NSTEMI-ACS[‡]



Aspirin (81-325 mg daily) following PCI or fibrinolytic therapy for a STEMI^{*}



Aspirin (preferentially at 81 mg daily) following PCI for a NSTEMI-ACS[#] or a STEMI^{*} or fibrinolytic therapy for a STEMI^{*}

ACS=Acute Coronary Syndrome, CAD=Coronary artery disease, NSTEMI-ACS=Non-ST segment elevation acute coronary syndrome, PCI=Percutaneous coronary intervention, STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction

Sources:

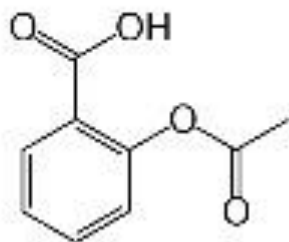
- [†]Smith SC Jr. et al. JACC 2011;58:2432-2446
- [‡]Wright RS et al. JACC 2011;57:e215-367
- [#]O'Gara PT et al. JACC 2013;61:e78-e140
- ^{*}Jneid H et al. JACC 2012;60:645-681



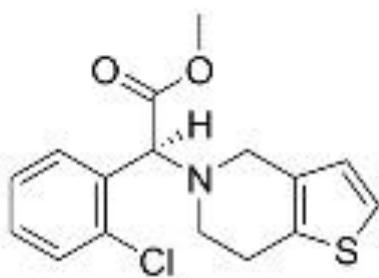
Angina Inestable y aspirina



Unstable angina

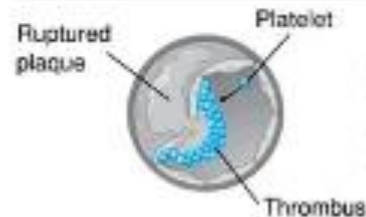


Aspirin

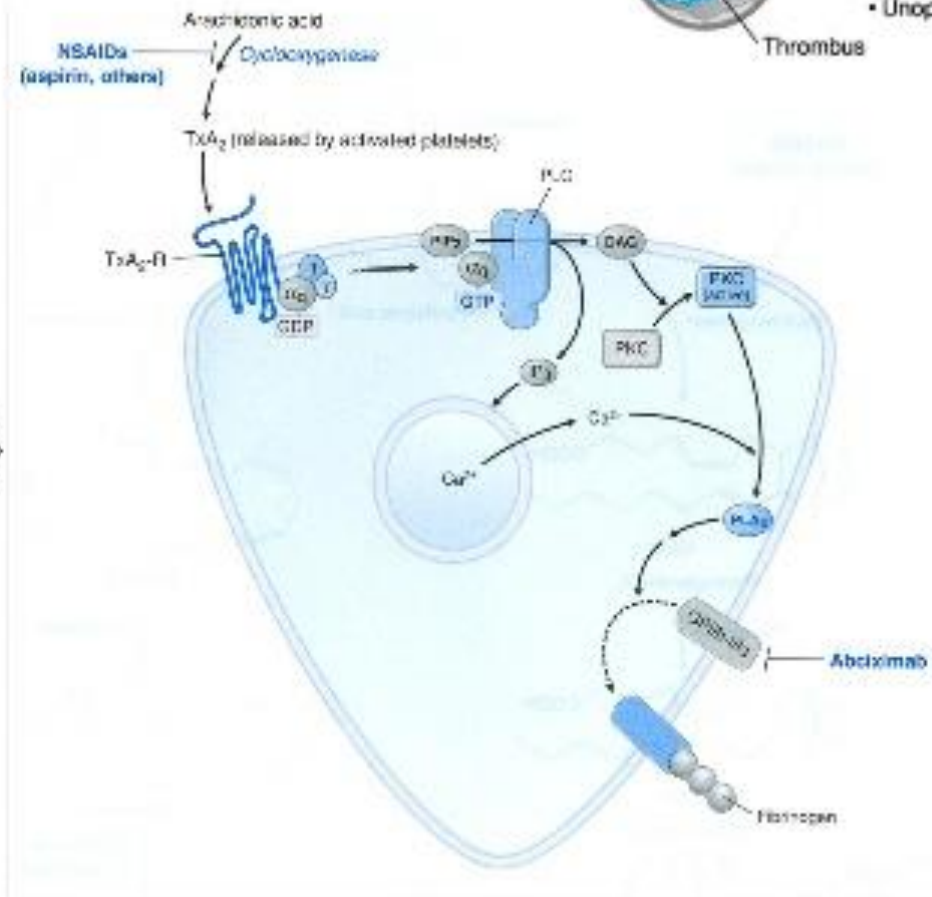


Clopidogrel

Unstable angina



- Plaque ruptured
- Platelet aggregation
- Thrombus formation
- Unopposed vasoconstriction





white

and blue

El Estudio de la Administración de Veteranos

Se incluyeron 1266 pacientes masculinos y se empleó una dosis de 324 mg. diarios de aspirina

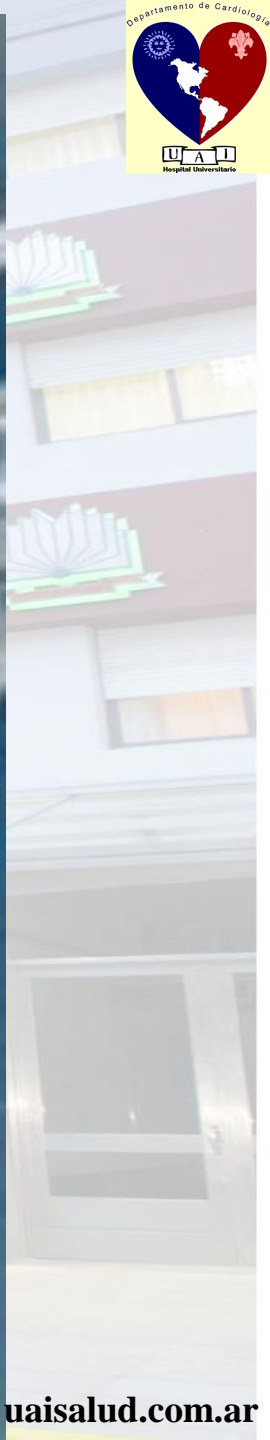
La incidencia de infarto de miocardio o muerte a las 12 semanas fue un 51 % menor en el grupo tratado con aspirina: 31 pacientes (5 %), comparado con 65 (10.1 %); $p = 0.0005$

El infarto de miocardio no fatal fué 51 % menor en el grupo con aspirina (3.4 % vs 6.9 %, $p = 0.005$).

Grupo de Investigación de Inestabilidad en la Arteriopatía Coronaria (RISC)

911 pacientes masculinos con angina inestable o infarto de miocardio no Q, fueron randomizados a placebo o baja dosis de aspirina (75 mg. por día).

El análisis de los 796 pacientes mostró una reducción de muerte e infarto a los 5 días del 5,7 % a 2,5 %, (riesgo relativo = 0.43; intervalo de confianza = 0.21-0.91), a los 30 días de 13,3 % al 4,2 %, (riesgo relativo = 0.31, intervalo de confianza = 0.18-0.43) y a los 90 días del 17 % al 6,5 % (riesgo relativo 0.36, intervalo de confianza = 0.23- 0.57



Adding Heparin to Aspirin Reduces the Incidence of Myocardial Infarction and Death in Patients With Unstable Angina

A Meta-analysis

Allison Oler, MD; Mary A. Whooley, MD; Jacqueline Oler, PhD; Deborah Grady, MD, MPH

Objective.—To estimate the risk of myocardial infarction (MI) and death in patients with unstable angina who are treated with aspirin plus heparin compared with patients treated with aspirin alone.

Data Sources.—Studies were retrieved using MEDLINE, bibliographies, and consultation with experts.

Study Selection.—Only published trials that enrolled patients with unstable angina, randomized participants to aspirin plus heparin vs aspirin alone, and reported incidence of myocardial infarction or death were included in the meta-analysis.

Data Extraction.—Patient outcomes including MI or death, recurrent ischemic pain, and major bleeding during randomized treatment; revascularization procedures after randomization; and MI or death during the 2 to 12 weeks following randomization were extracted by 2 authors, 1 of whom was blinded to the journal, institution, and author of each study.

Data Synthesis.—Six randomized trials were included. The overall summary relative risk (RR) of MI or death during randomized treatment was 0.67 (95% confidence interval [CI], 0.44-1.02) in patients with unstable angina treated with aspirin plus heparin compared with those treated with aspirin alone. The summary RRs for secondary endpoints in patients treated with aspirin plus heparin compared with those treated with aspirin alone were 0.68 (95% CI, 0.40-1.17) for recurrent ischemic pain; 0.82 (95% CI, 0.56-1.20) for MI or death 2 to 12 weeks following randomization; 1.03 (95% CI, 0.74-1.43) for revascularization; and 1.99 (95% CI, 0.52-7.65) for major bleeding. We found no statistically significant heterogeneity among individual study findings.

Conclusions.—Our findings are consistent with a 33% reduction in risk of MI or death in patients with unstable angina treated with aspirin plus heparin compared with those treated with aspirin alone. The bulk of evidence suggests that most patients with unstable angina should be treated with both heparin and aspirin.

JAMA. 1996;276:811-815

UNSTABLE ANGINA, ranging from progressive angina to angina at rest, results from intracoronary plaque disruption causing increased stenosis and, in some cases, intermittent thrombosis.¹ Prospective studies have found that 12%

of patients admitted to the hospital with unstable angina progress to myocardial infarction (MI) within 2 weeks of diagnosis.^{2,3} One-year mortality of patients with unstable angina ranges from 5% to 14% with approximately half of these deaths occurring within 4 weeks of diagnosis.⁴ In patients with unstable angina, aspirin reduces the risk of thrombosis by inhibiting platelet aggregation and decreases the risk of cardiac death or nonfatal MI by 30% to 51%.⁵⁻⁷

Heparin binds to antithrombin III and induces a conformational change that results in rapid inhibition of thrombin.⁸ This inhibition of thrombin prevents propagation of an established thrombus and al-

lows time for endogenous fibrinolysis to occur. In theory, adding heparin to aspirin should reduce intracoronary obstruction, improve coronary blood flow, reduce myocardial ischemia, and ultimately decrease cardiac morbidity and mortality in patients with unstable angina.⁹ Several randomized clinical trials have demonstrated a trend toward reduced risk of death or nonfatal myocardial infarction in patients with unstable angina treated with aspirin plus intravenous heparin compared with patients treated with aspirin alone.^{7,10-14} However, it has not been established definitively that the combination of aspirin plus heparin is superior to aspirin alone. We performed a meta-analysis of published randomized trials to determine whether treatment with intravenous heparin and aspirin is more effective than treatment with aspirin alone in preventing MI or death in patients with unstable angina.

METHODS

Literature Review

We performed a literature search using the MEDLINE database (January 1966 to September 1995) with the keywords "aspirin," "heparin," and "unstable angina." The search was not restricted to citations in the English-language literature. In addition, a manual search was done using reference lists from identified articles and consultation with experts.

Studies included in the meta-analysis met the following criteria: (1) a randomized clinical trial; (2) eligible participants were admitted to the hospital with the diagnosis of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction; (3) participants were assigned either to intravenous heparin and aspirin or to aspirin alone; and (4) the incidence of myocardial infarction (prolonged chest pain associated with Q waves or persistent ST changes on electrocardiogram and/or a 2-fold increase over baseline creatine

From the Departments of Medicine (Drs A. Oler, Whooley, and Grady) and Epidemiology and Biostatistics (Dr Grady), University of California, San Francisco, School of Medicine; the General Internal Medicine Section, San Francisco Veterans Affairs Medical Center (Drs Whooley and Grady); and the Department of Quantitative Methods, Drexel University, Philadelphia, Pa (Dr J. Oler).

Reprints: Deborah Grady, MD, MPH, General Internal Medicine Section, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, 111A1, 4150 Clement St, San Francisco, CA 94121.

yielded a summary RR of MI or death during randomized treatment of 0.56 (95% CI, 0.40-0.80; for test of heterogeneity, $P=.52$) in patients with unstable angina treated with aspirin plus heparin compared with those treated with aspirin alone. We believe the possibility that low-molecular-weight heparin is superior to unfractionated heparin in patients with unstable angina should be explored in a randomized controlled trial.

CONCLUSION

This meta-analysis of 6 randomized controlled trials demonstrated a strong trend toward reduction in risk of MI or death during randomized therapy in patients with unstable angina treated with aspirin plus heparin compared with those treated with aspirin alone. Current evi-

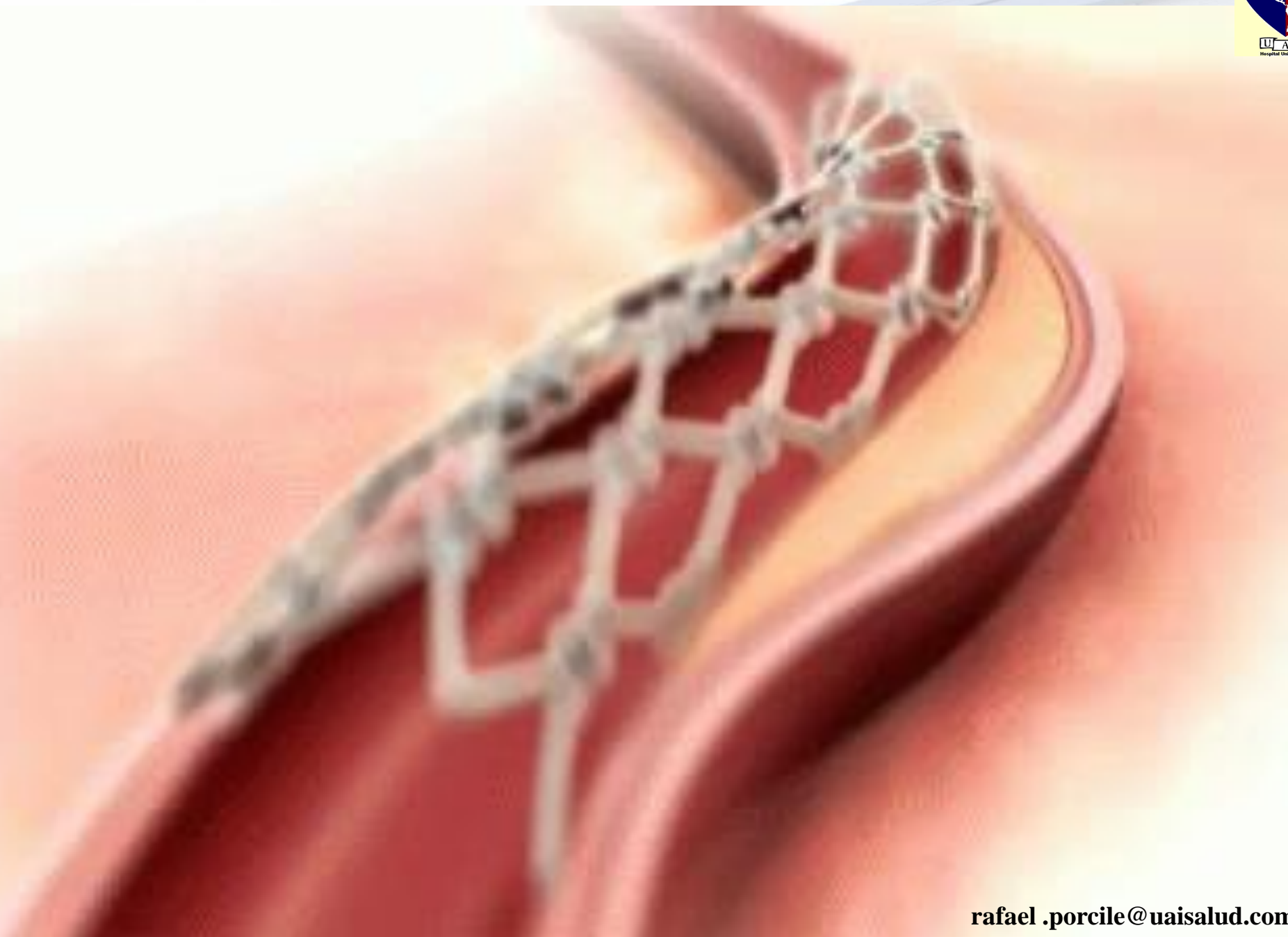
- Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:39-44.
14. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:313-318.
15. Walter S, Cook R. A comparison of several point estimators of the odds ratios in a single 2×2 contingency table. *Biometrics.* 1991;47:795-811.
16. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 1981.
17. Fisher LD, van Belle G. *Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences.* New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 1993.
18. Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med.* 1989;8:141-151.
19. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res.* 1993;2:121-145.
20. *BMDP Statistical Software, Inc.* PC90 ed. Los Angeles: University of California Press; 1990.



Downloaded from www.jama.com by guest on April 16, 2015

Recomendaciones para el uso de la aspirina en angina inestable

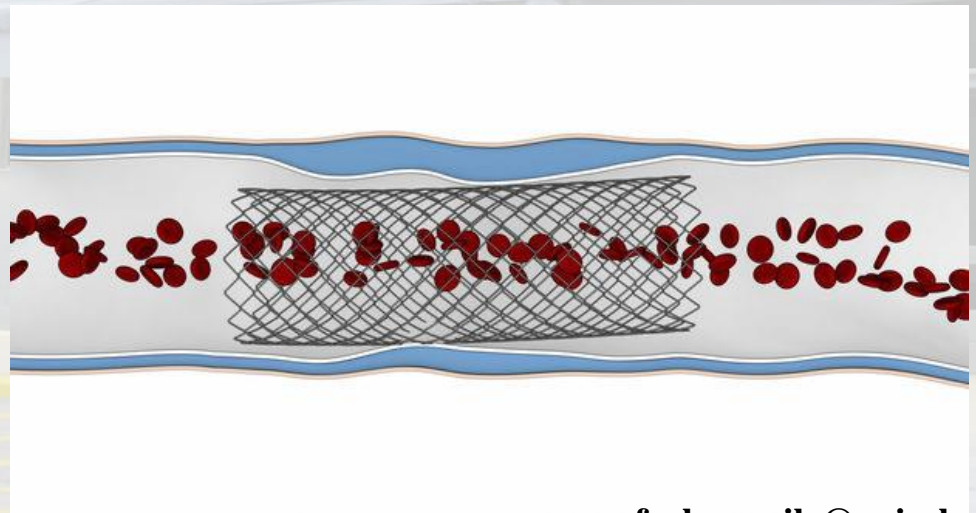
1. Comenzar con aspirina (250-500 mg. en forma masticable o soluble)
2. Continuar con aspirina (75-125 mg. recubierto o preparación buffer) diariamente y por tiempo indefinido si es bien tolerada.



Stent Intracoronario

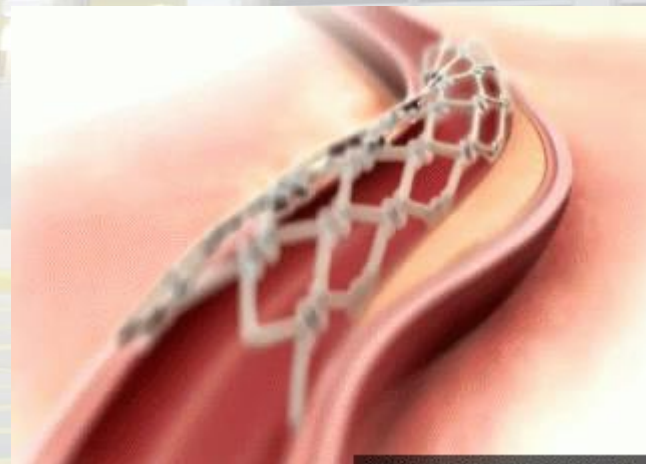
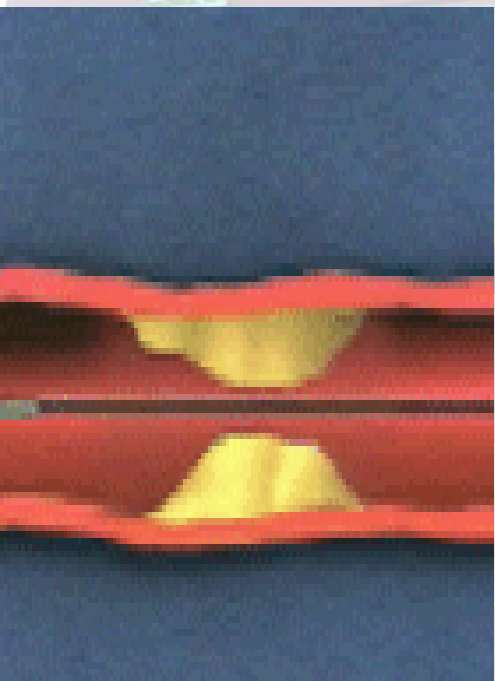
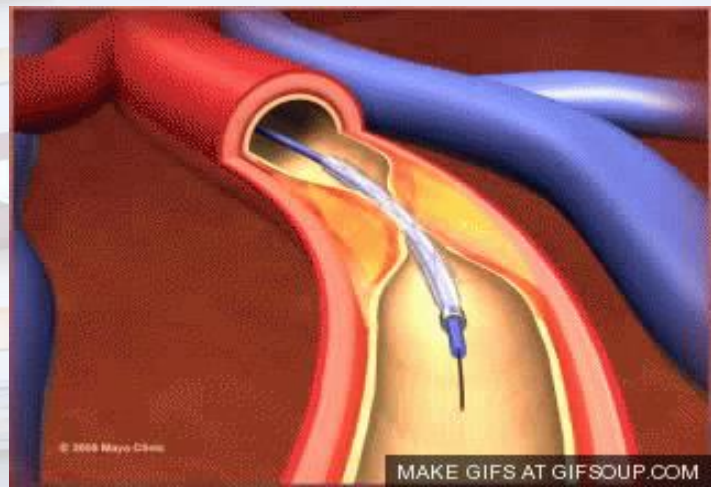
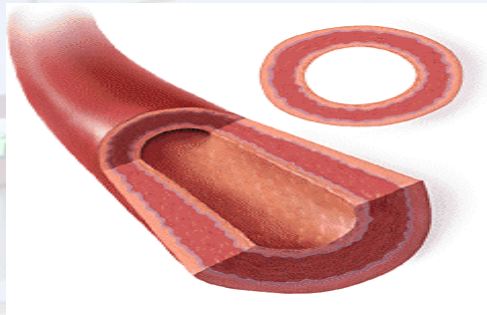
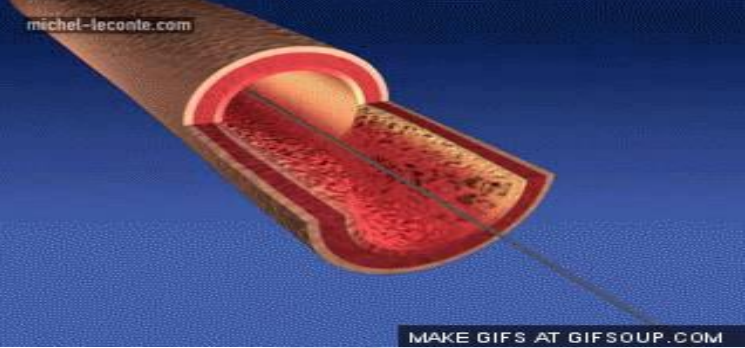
Aspirina y angioplastia

CHARISMA trial, a subgroup of 9,478 patients with prior MI, stroke, and symptomatic peripheral arterial disease did appear to benefit from dual antiplatelet therapy

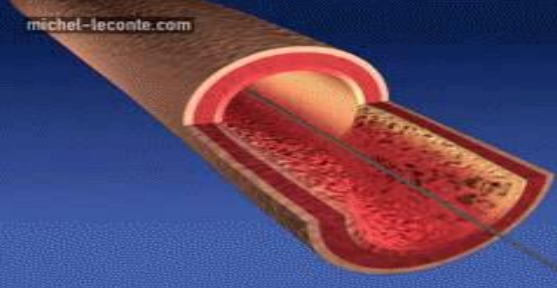


RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES





michel-leconte.com



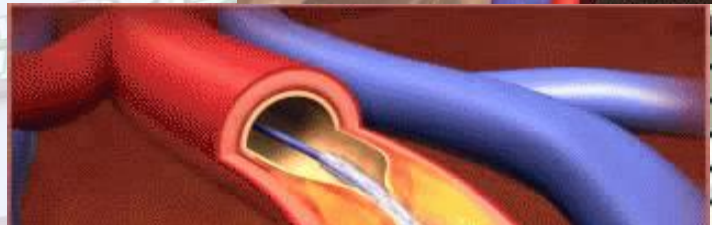
MAKE GIFS AT GIFSOUP.COM



MAKE GIFS AT GIFSOUP.COM

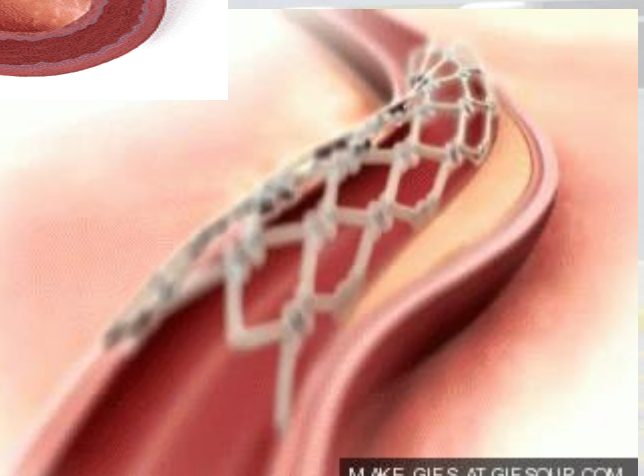
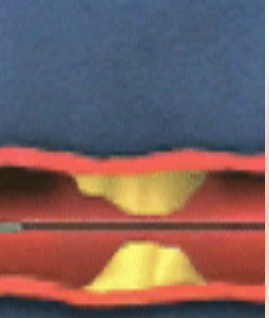
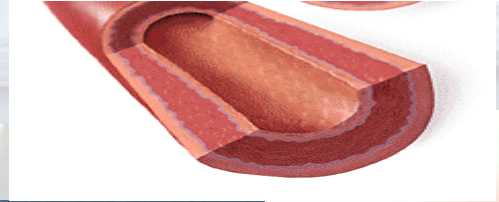


Deploy



MAKE GIFS AT GIFSOUP.COM

Julio César Palmaz



MAKE GIFS AT GIFSOUP.COM



MAKE GIFS AT GIFSOUP.COM



Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva
Presidencia de la Nación

rafael.porcile@uaisalud.com.ar

Julio César Palmaz

Nacido el 13 de diciembre de 1945 en **La Plata, Argentina**

Estudió en la Universidad Nacional de La Plata, obteniendo su título de médico en 1971.

Realizó sus prácticas en la especialidad de radiología en el Hospital Interzonal General de Agudos San Martín de La Plata, antes de trasladarse a Estados Unidos.

Es conocido por inventar el *stent expandible*, por el que obtuvo una patente en 1988 En 2013 recibió la Mención Especial por Trayectoria de los Premios Konex a la Ciencia y Tecnología

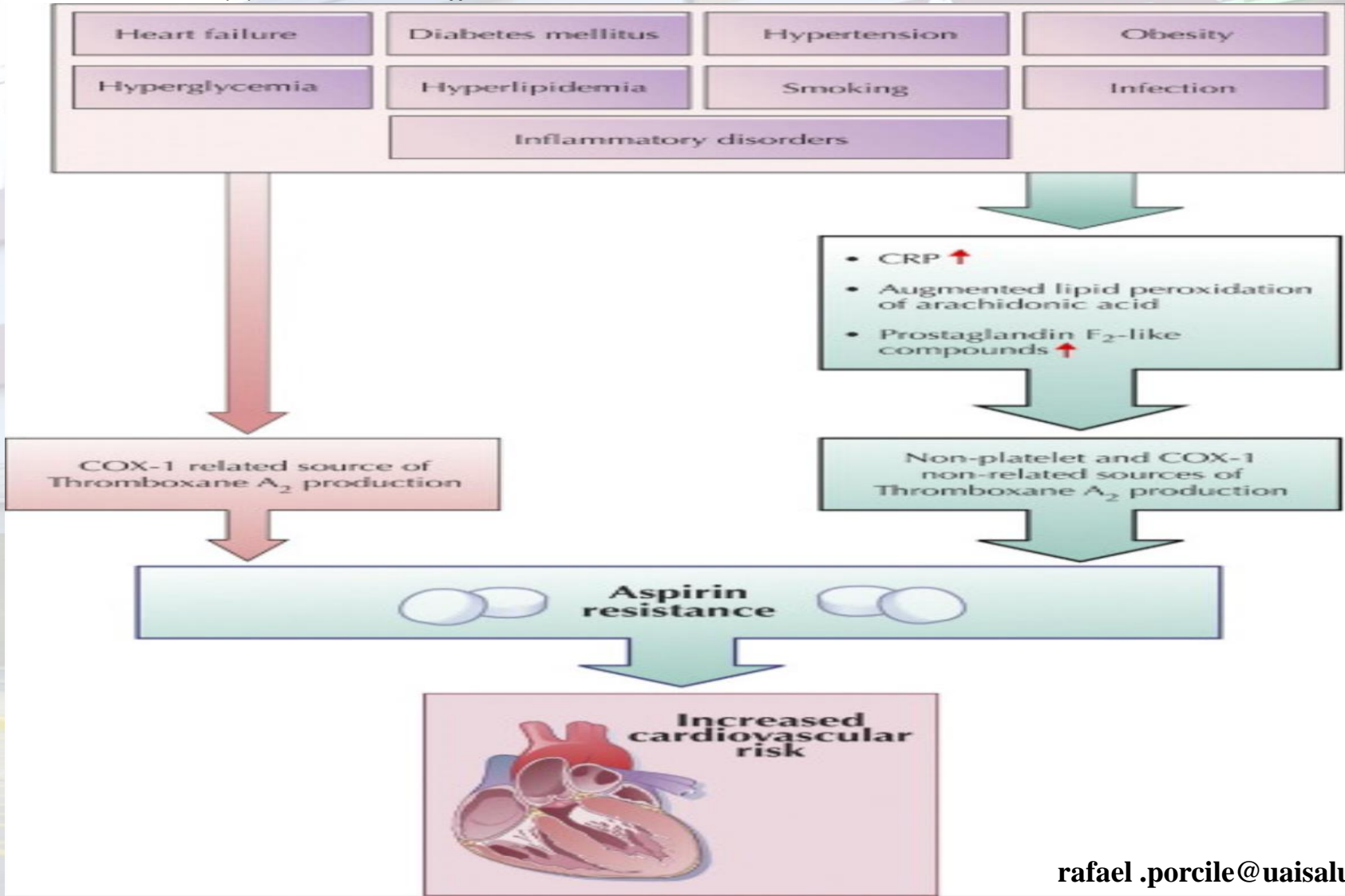
El stent desarrollado por Palmaz fue aprobado para su uso en arterias periféricas en 1991 y en arterias coronarias en 1994.



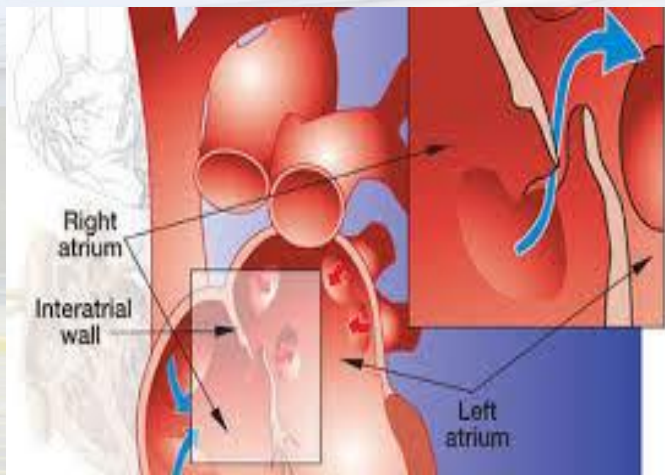
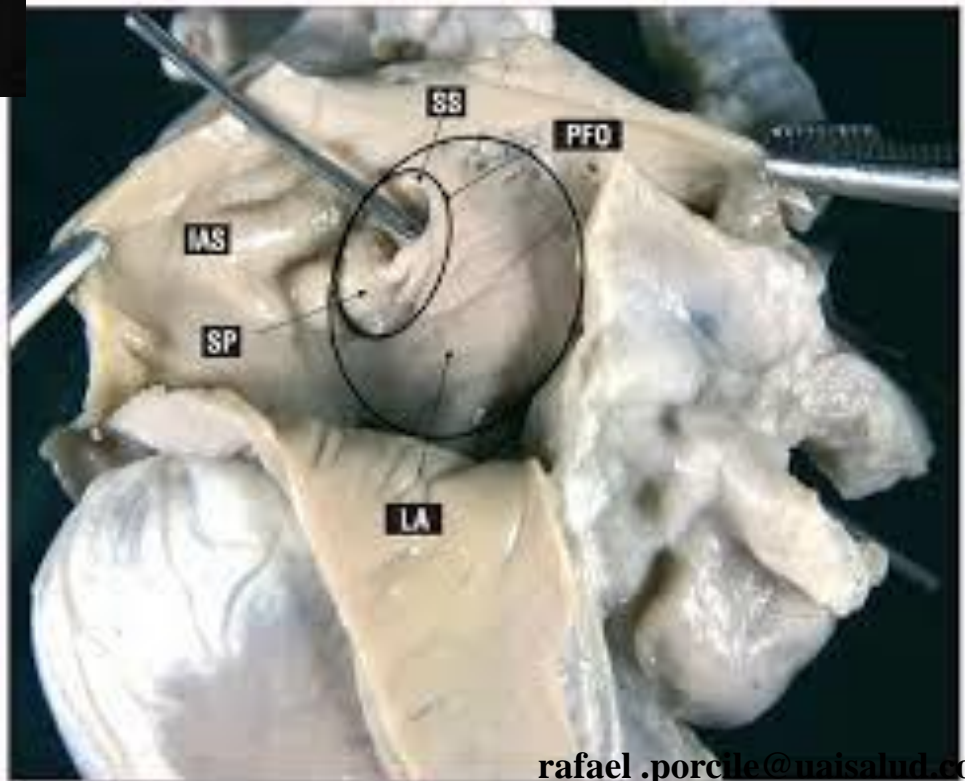
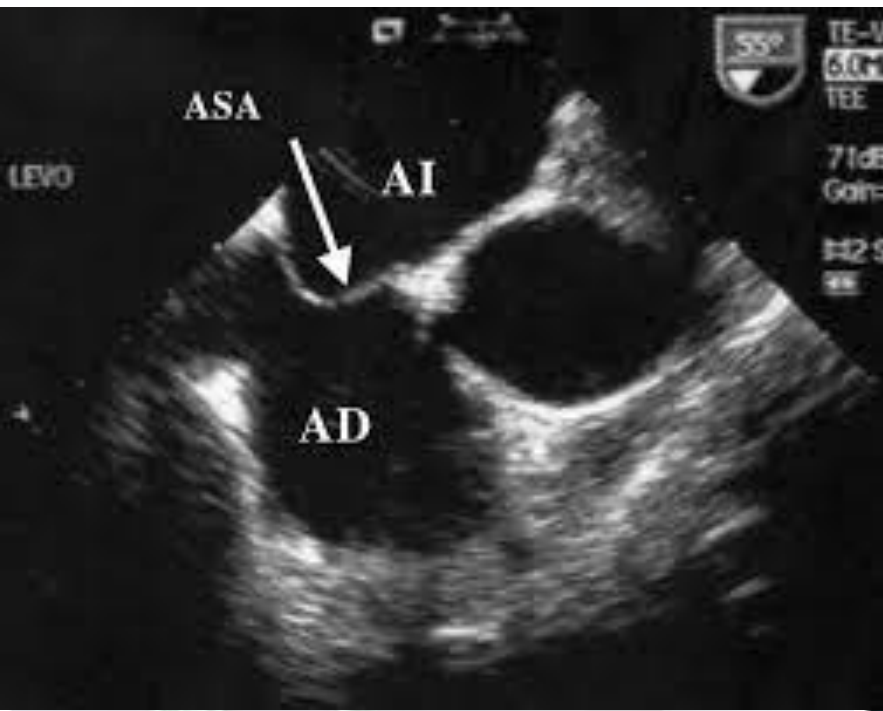
RESISTENCIA A LA ASPIRINA

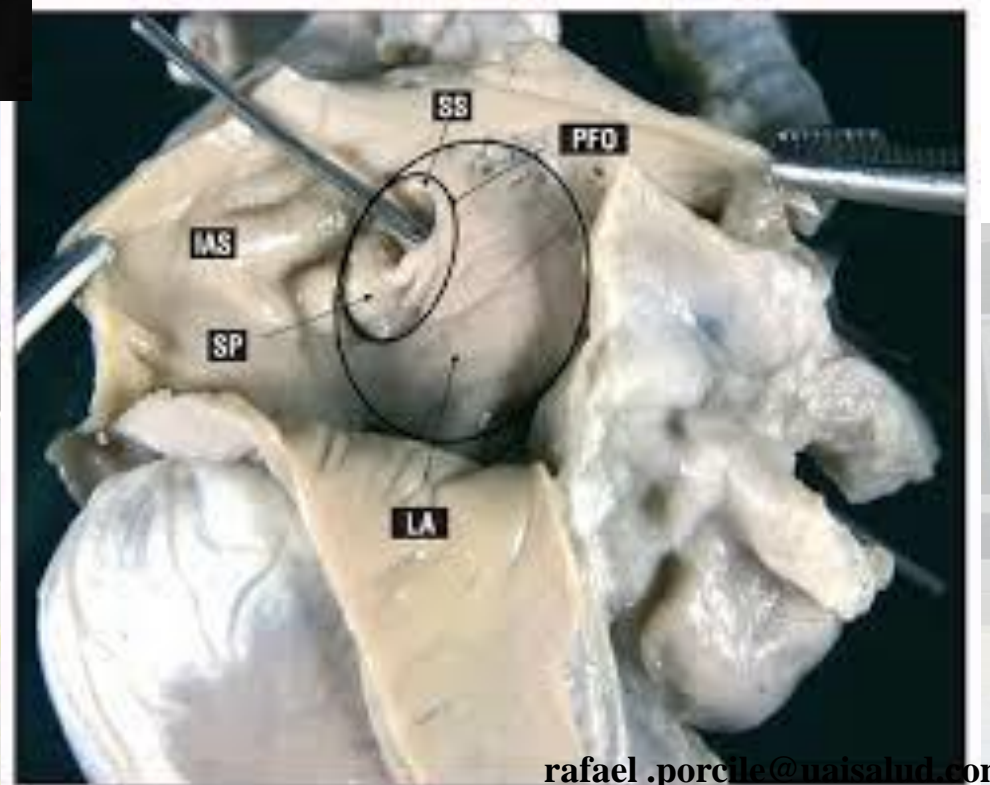
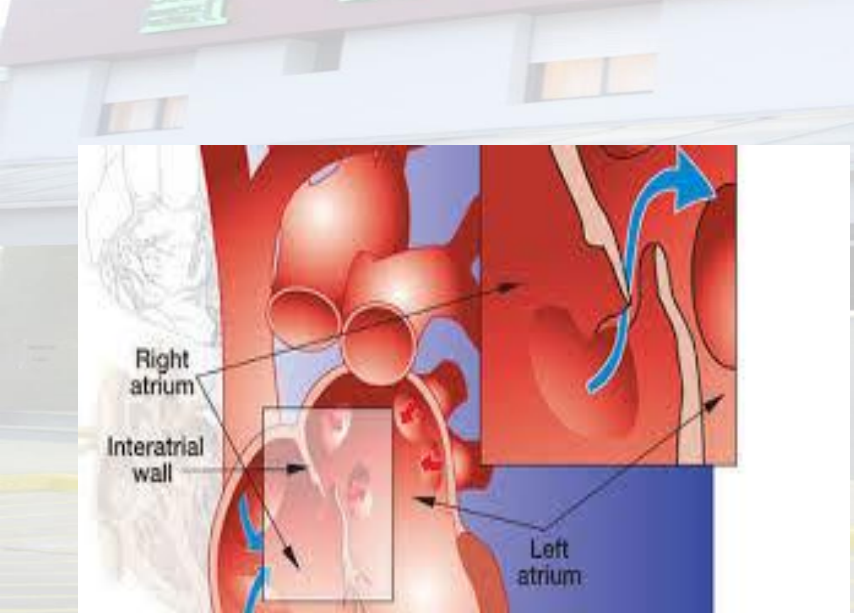
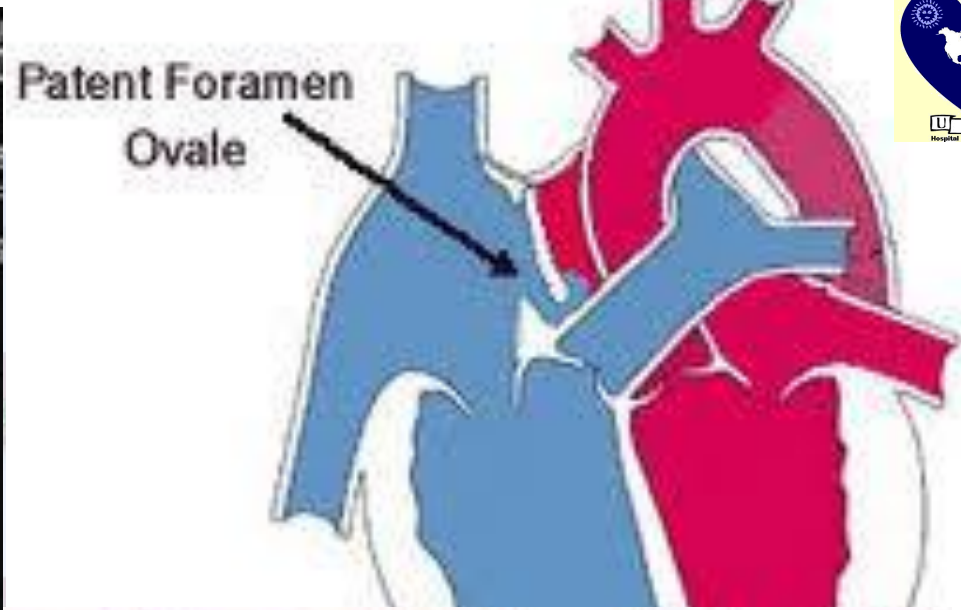
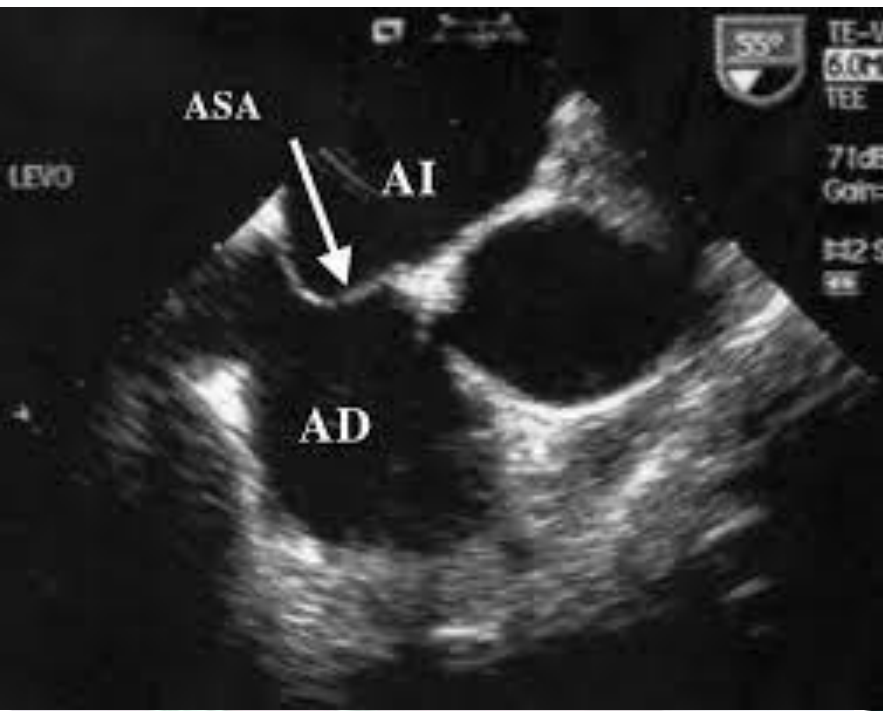
From: The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention: Implications of Aspirin Resistance

J Am Coll Cardiol. 2008;51(19):1829-1843. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.080









La persistencia del foramen oval permeable (FOP) en adultos es un hallazgo común, del que se ha descrito una **prevalencia del 25% en la población general.**

Es un hallazgo casual sin repercusiones clínicas.

Sin embargo, se ha señalado la **posible relación del FOP con accidentes cerebrovasculares embólicos, el síndrome platipnea-ortodesoxia,** la embolia gaseosa de los buceadores o las migrañas.

El tratamiento de elección del FOP todavía no está definido, y muchos de los estudios publicados presentan resultados contradictorios.

Platipnea-ortodesoxia

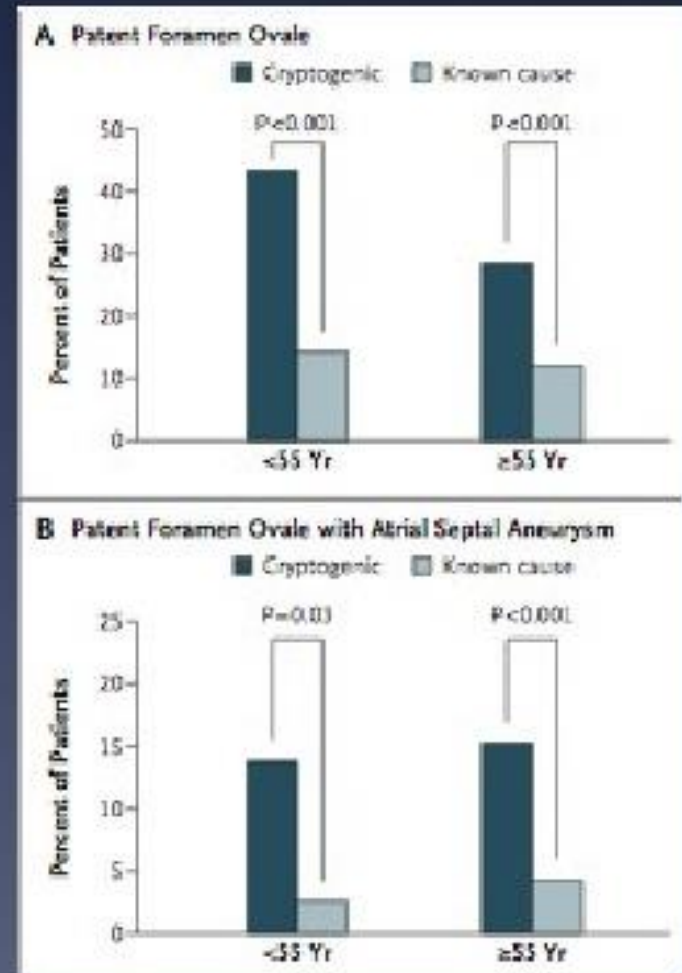
Disnea y desaturación arterial **sentado o parado**; mejorando cuando se adopta la posición de decúbito dorsal (DD).

Esta dado por shunt de **derecha a izquierda** a través de un foramen oval permeable

Esto es permitido por un cambio en la arquitectura cardiaca durante la posición de sentado, que hace que el jet de sangre proveniente de la vena cava inferior se dirija hacia el FOP permitiendo el shunt.

Ictus cerebral y foramen oval

- * En pacientes con ictus criptogénico hay mayor prevalencia de FO comparado a sujetos normales o con ictus de causa identificable.
- * La asociación FO con ictus criptogénico es mayor en menores de 55 años.



Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. N Engl J Med. 2007;357:2262–8

VOLVAMOS A LO NUESTRO... ASPIRINA

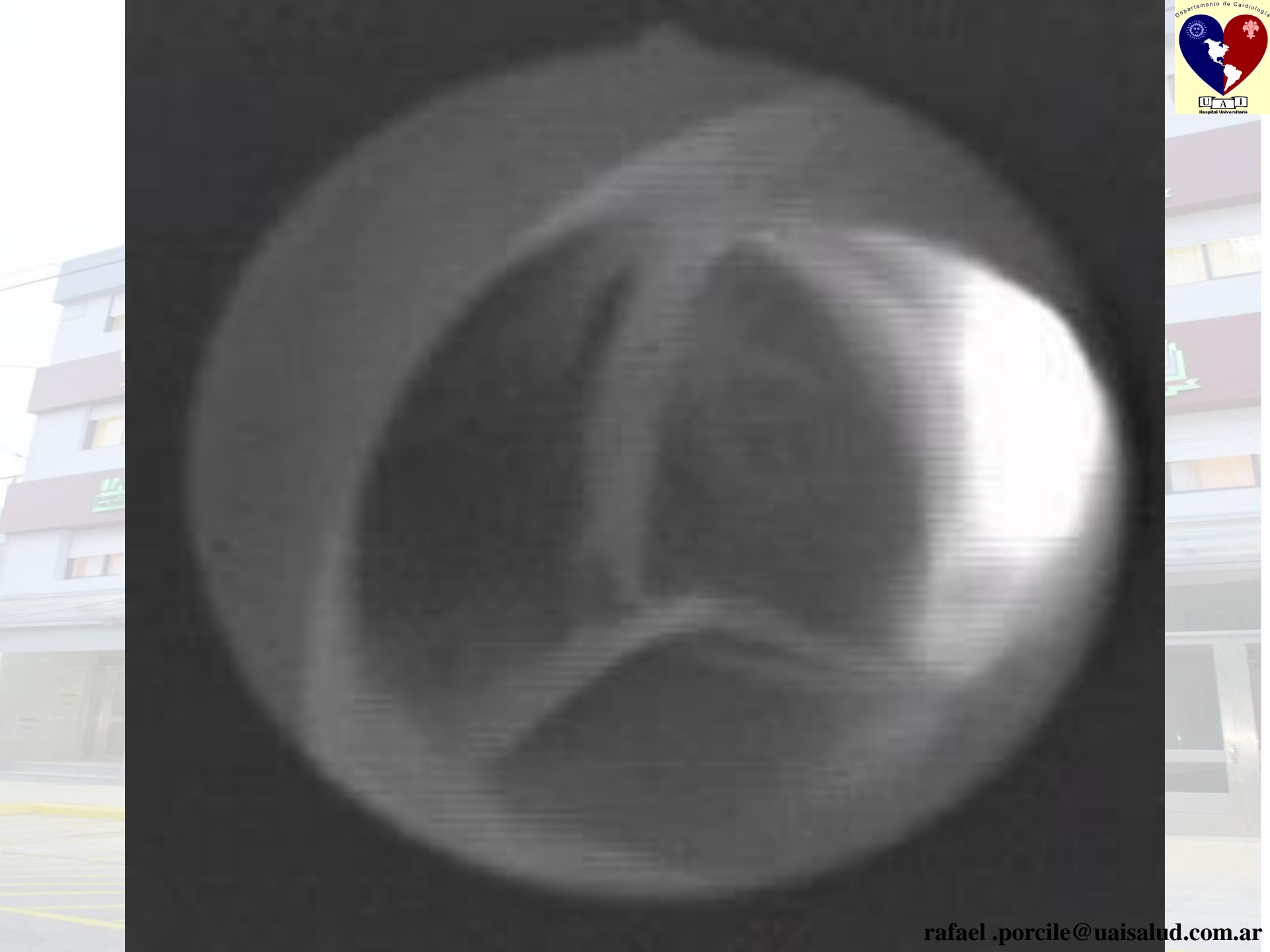


¿ASPIRINA EN FORAMEN OVAL PERMEABLE?

Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest. 2012;141(2 Suppl):e576S

In patients with patent **foramen ovale (PFO) and stroke or transient ischemic attack, we recommend initial aspirin therapy (Grade 1B) and suggest substitution of VKA if recurrence (Grade 2C)**

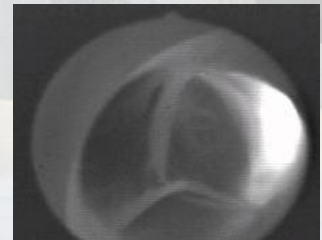


ASPIRINA EN REEMPLAZO VALVULAR AORTICO

Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest. 2012;141(2 Suppl):e576S

In the first 3 months after bioprosthetic valve implantation, we recommend aspirin for aortic valves (Grade 2C)



ASPIRINA EN PASTICAS QUIRURGICA VALVULARES

Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

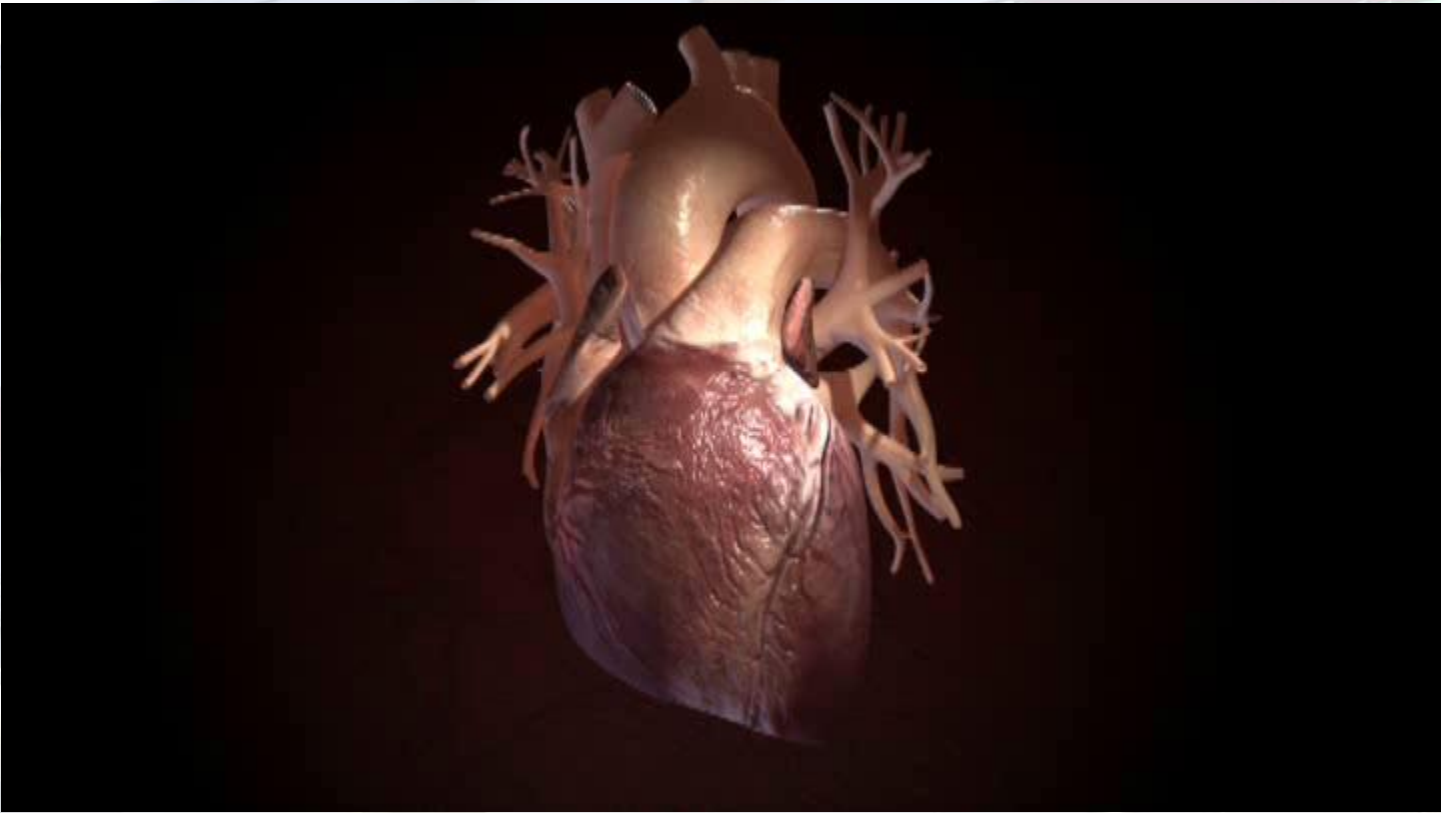
Chest. 2012;141(2 Suppl):e576S

In valve repair patients, we suggest aspirin therapy (Grade 2C)

Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest. 2012;141(2 Suppl):e576S

The addition of clopidogrel to aspirin if the aortic valve is transcatheter (Grade 2C),



ASPIRINA PARA PREVENIR EMBOLIAS EN LA FIBRILACION AURICULAR

Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.

AUHart RG, Pearce LA, Aguilar MI
SOAnn Intern Med. 2007;146(12):857.

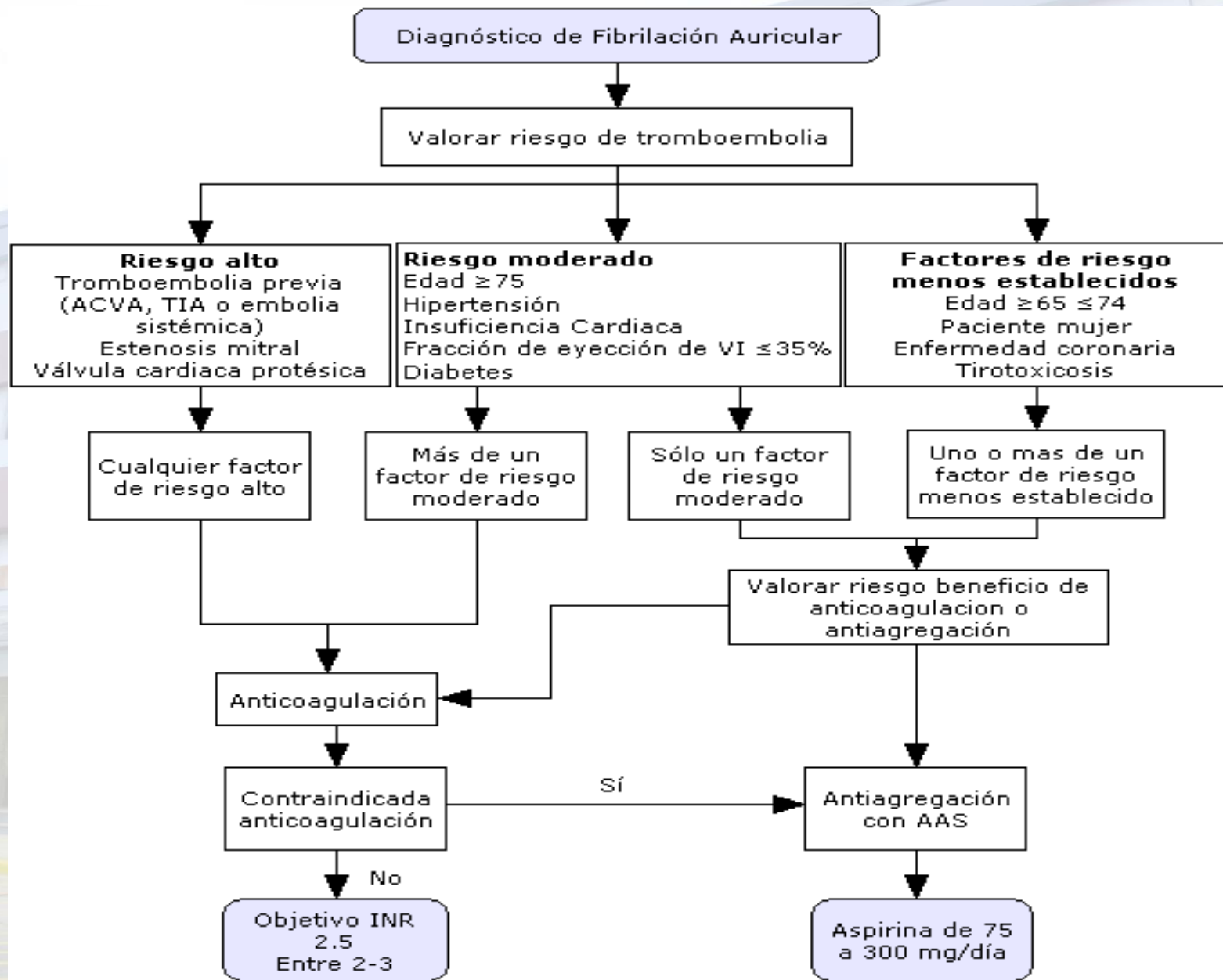
Adjusted-dose **warfarin** and **antiplatelet agents** reduce stroke by approximately **60%** and by approximately **20%**, respectively, in patients who have atrial fibrillation.

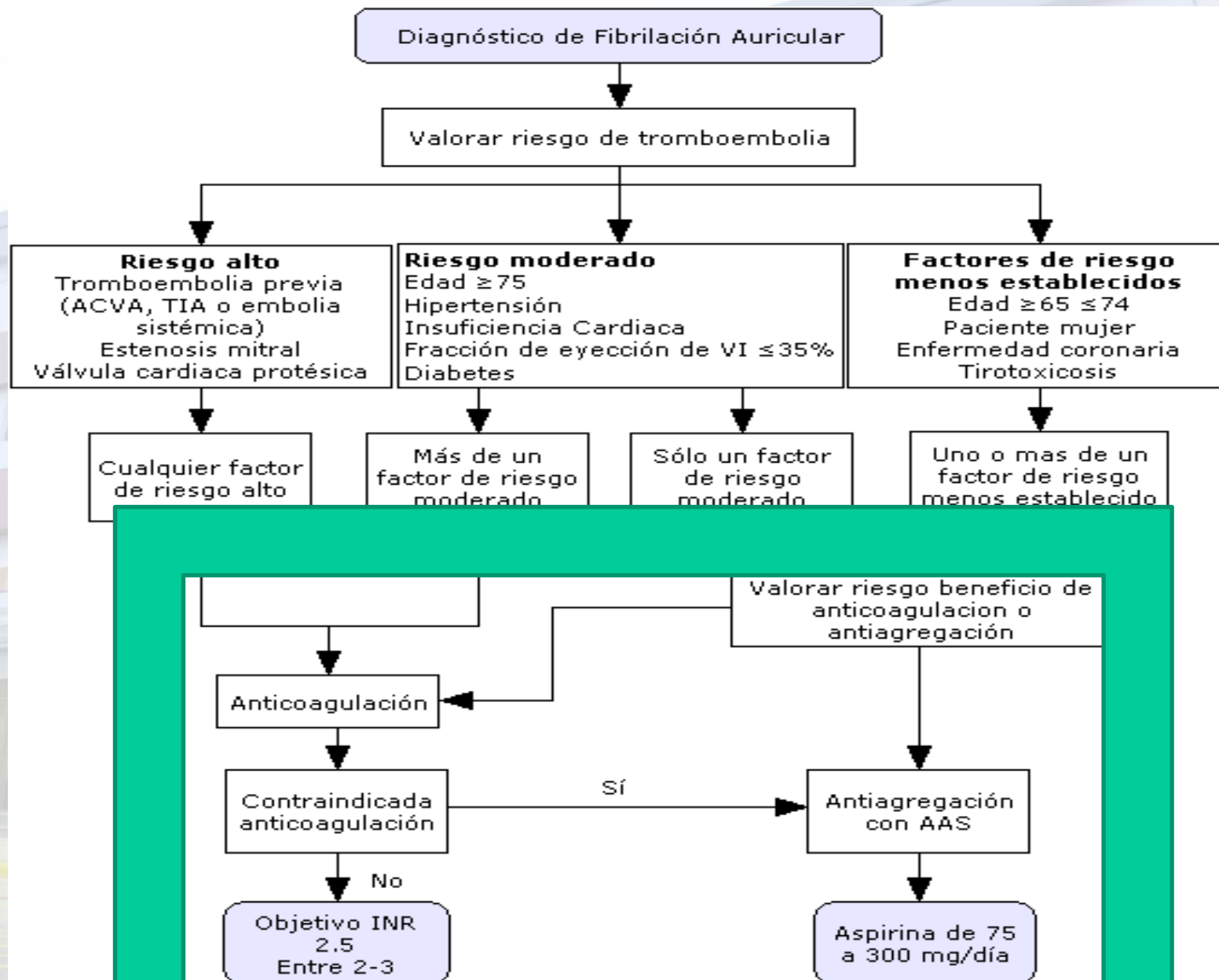
Warfarin is substantially more efficacious (by approximately 40%) than antiplatelet therapy.

Major extracranial hemorrhage associated with antithrombotic therapy in participants from the trials included in this meta-analysis were less than the absolute reductions in stroke. Judicious use of antithrombotic therapy importantly reduces stroke for most patients who have atrial fibrillation.

ASI NO ES LA FORMA



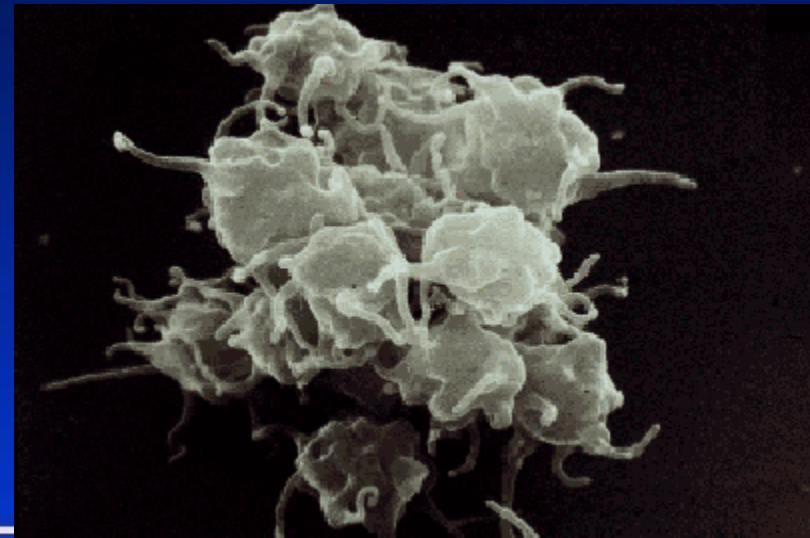
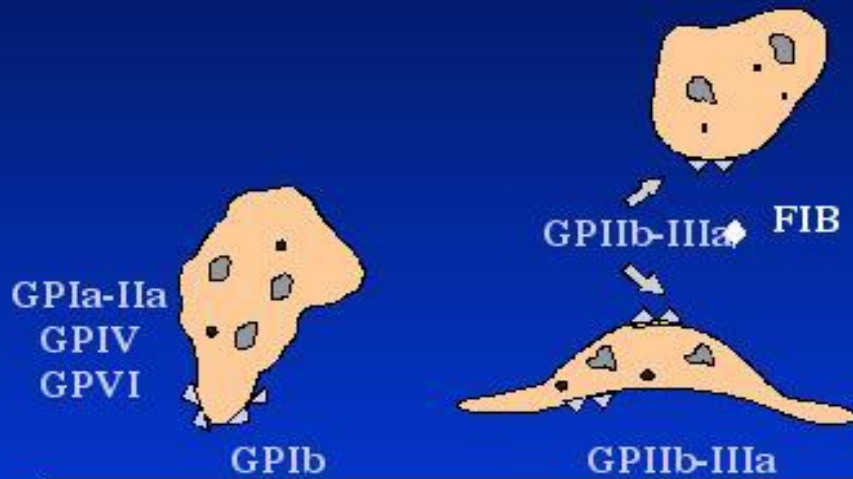




CAFÉ Y PREGUNTAS



PLATELET FUNCTIONS



Collagen

VWF

CONTACT

ADHESION

AGGREGATION AND RELEASE

ACTIVACIÓN Y RESPUESTA PLAQUETARIA

1.- ACTIVACIÓN POR DIFERENTES “INDUCTORES” (TROMBINA, COLÁGENO, ADP).

PARCIALMENTE ACTIVADAS: POR SUST.EXTRAÑAS
(VIDRIO) U OTRAS PLAQUETAS.

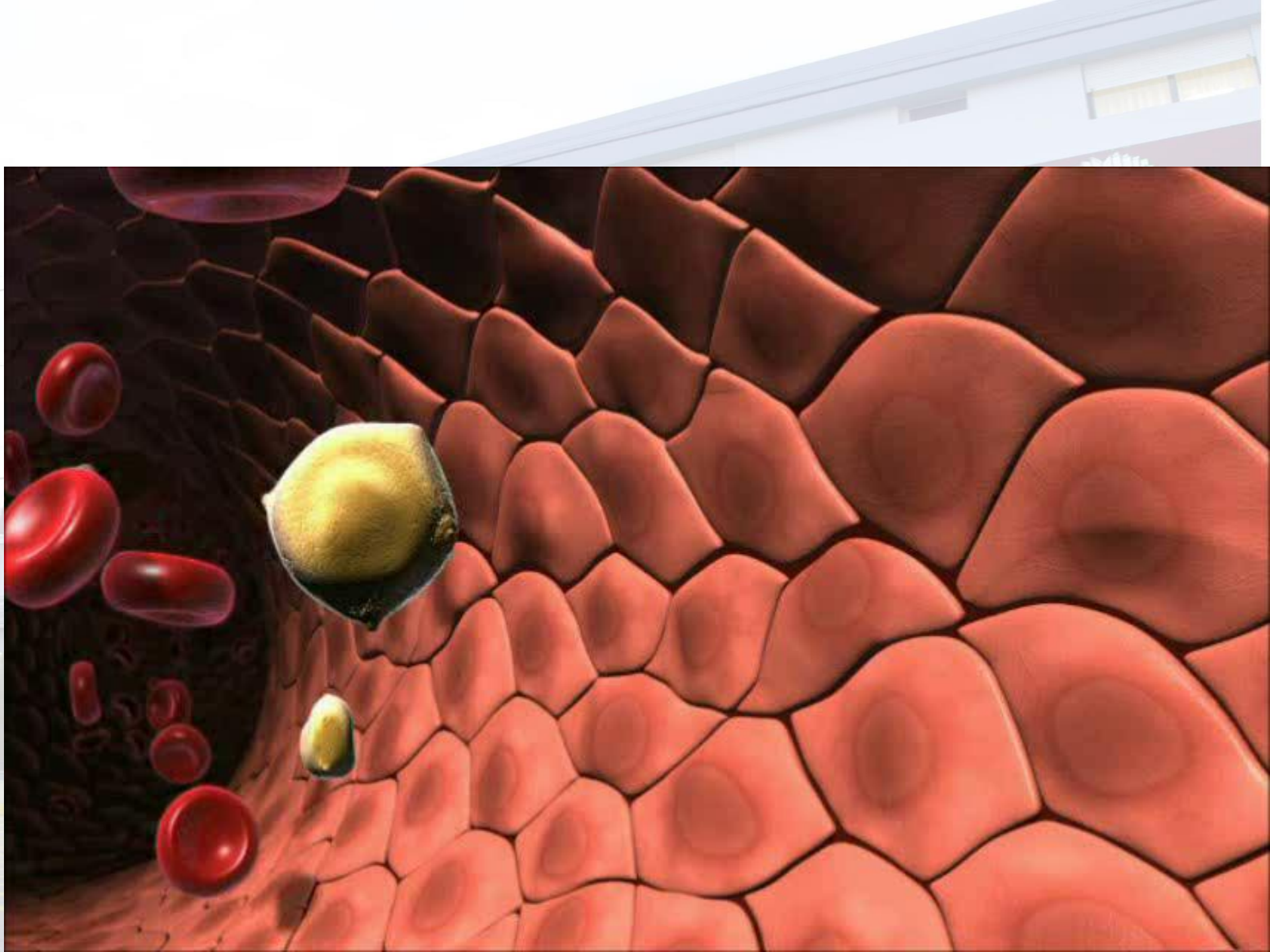
2.- RESPUESTA PLAQUETARIA: SIMILAR PARA TODOS LOS INDUCTORES.

- a) CAMBIO DE FORMA
- b) AGREGACIÓN (SE ACUMULAN)
- c) 3 PROCESOS SECRETORIOS DIFERENTES (ADP)
- d) LIBERACIÓN DE AC.ARAQUIDÓNICO (PG Y TX. A₂)

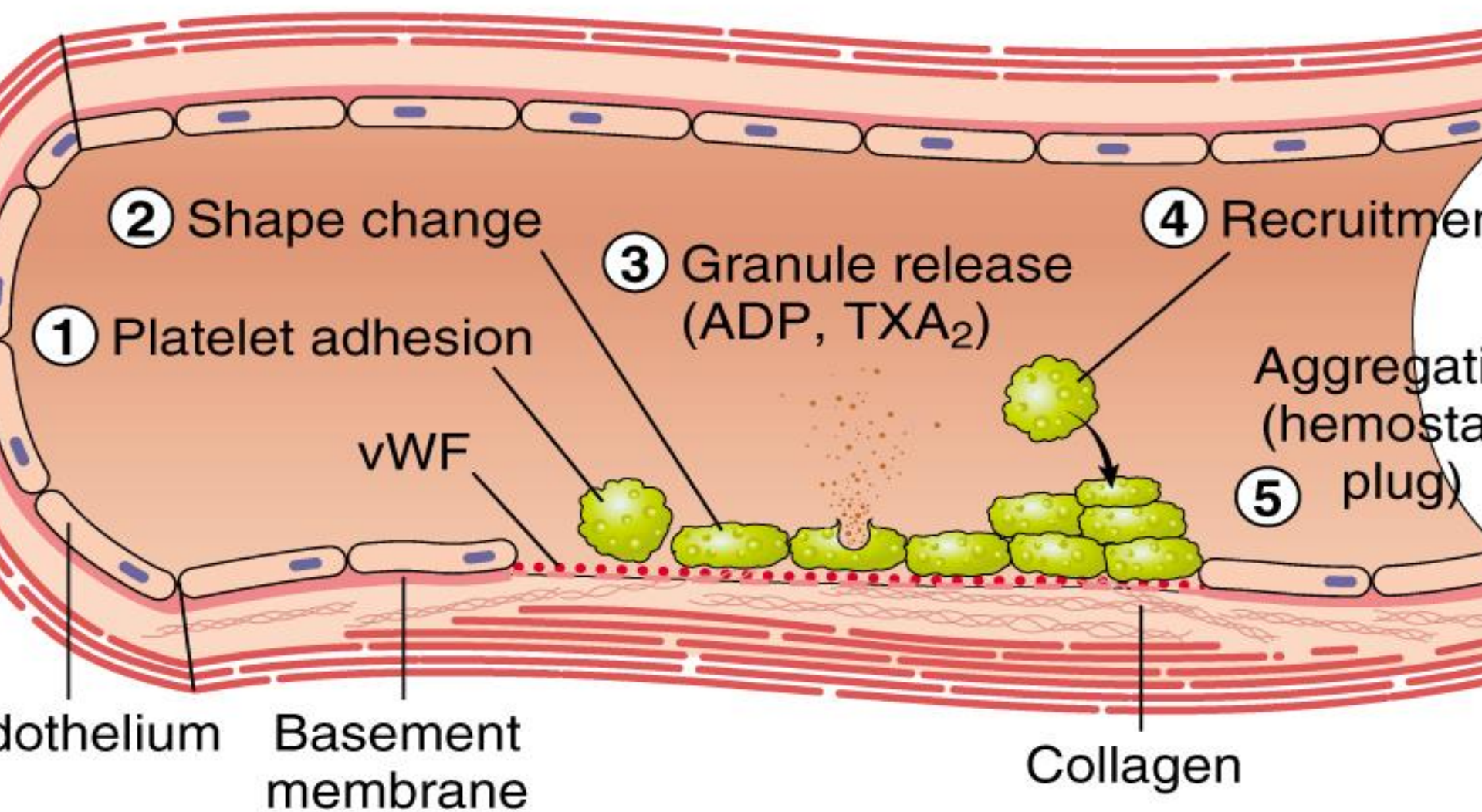


¿COMO DETENER ESTE PROCESO?

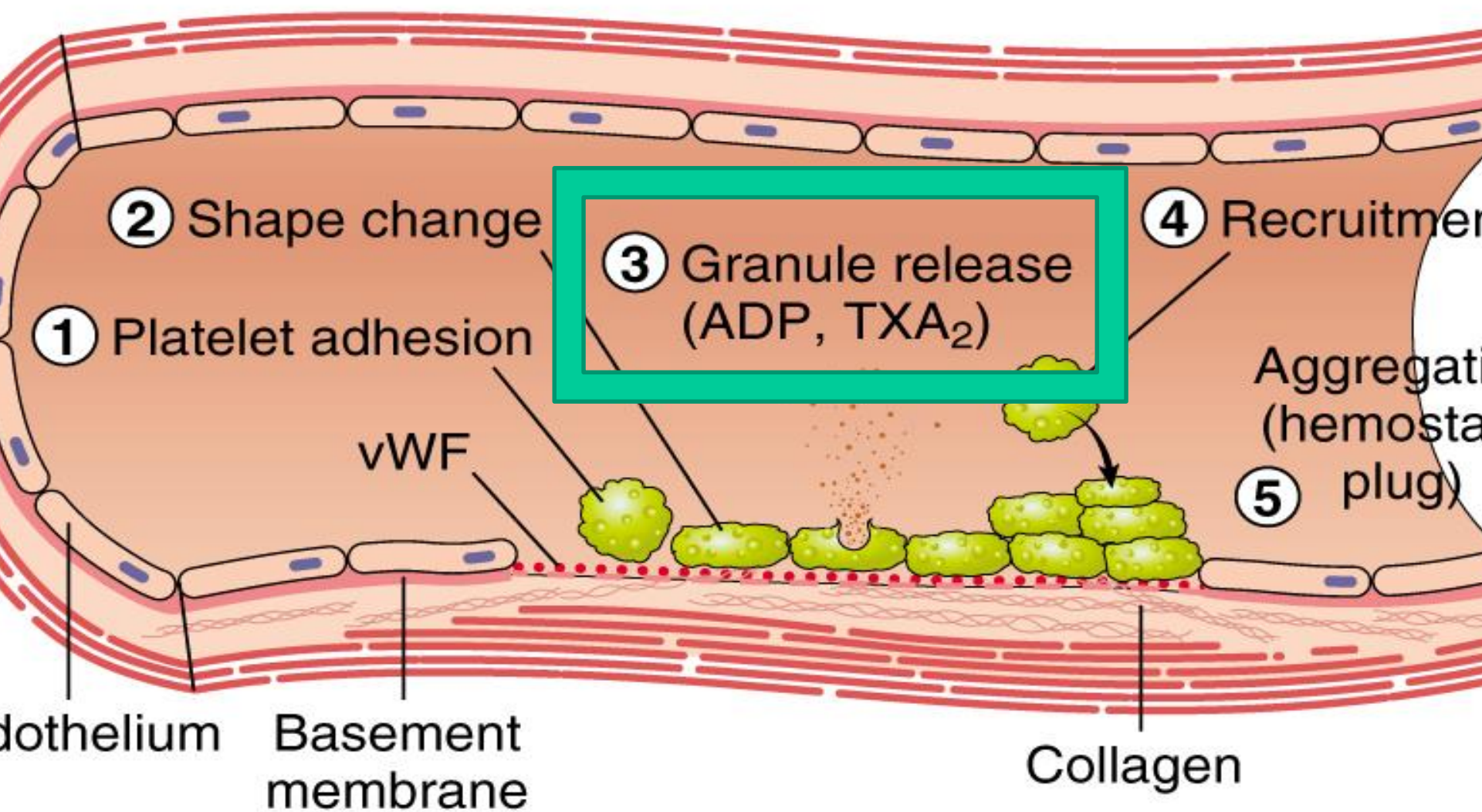


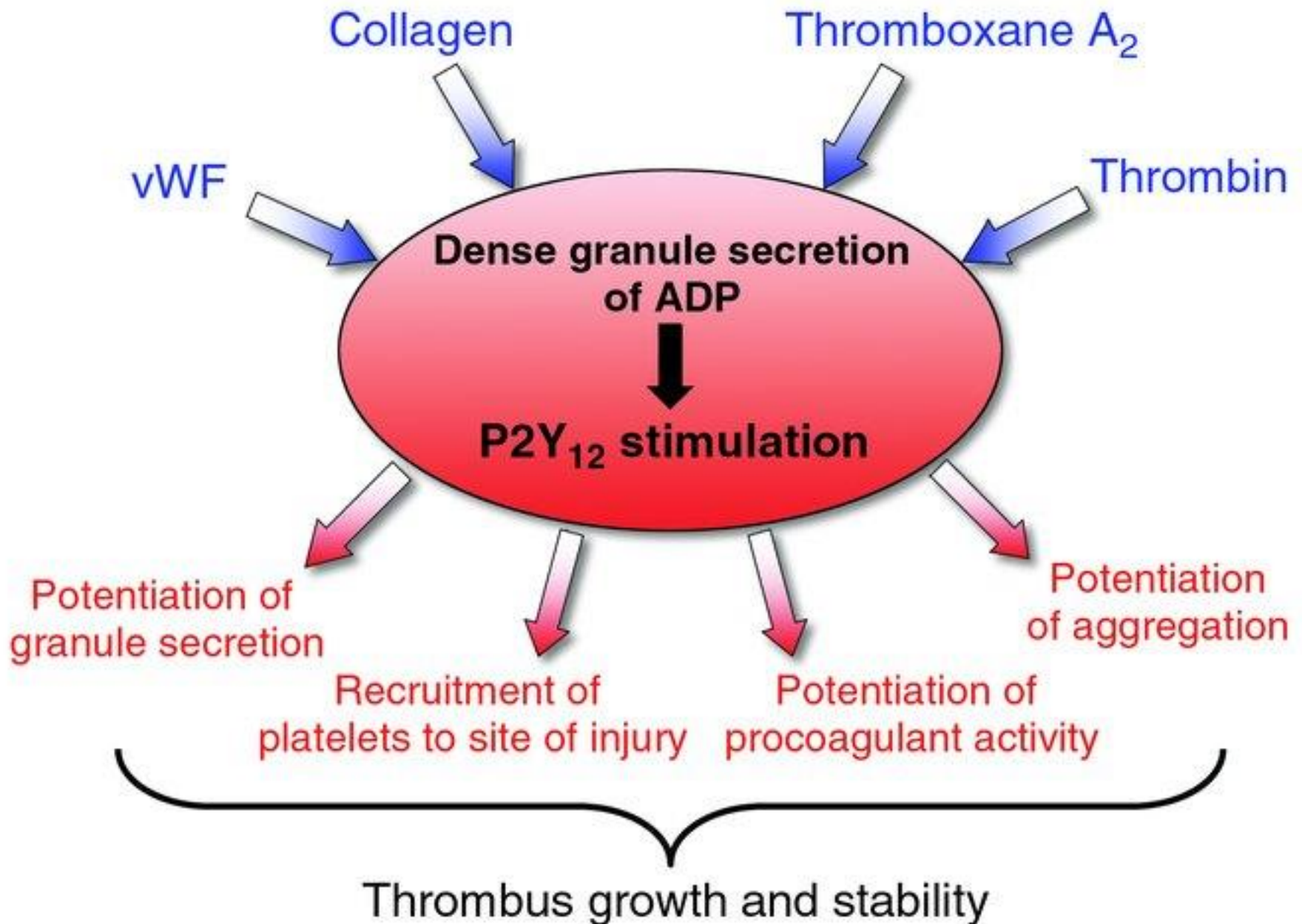


PRIMARY HEMOSTASIS

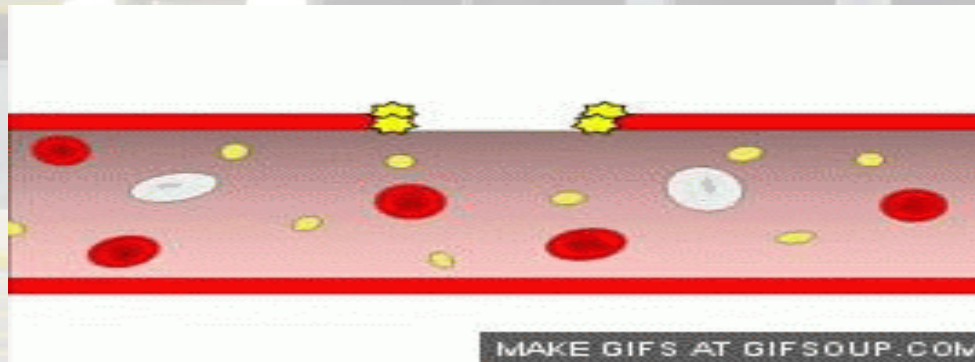


PRIMARY HEMOSTASIS

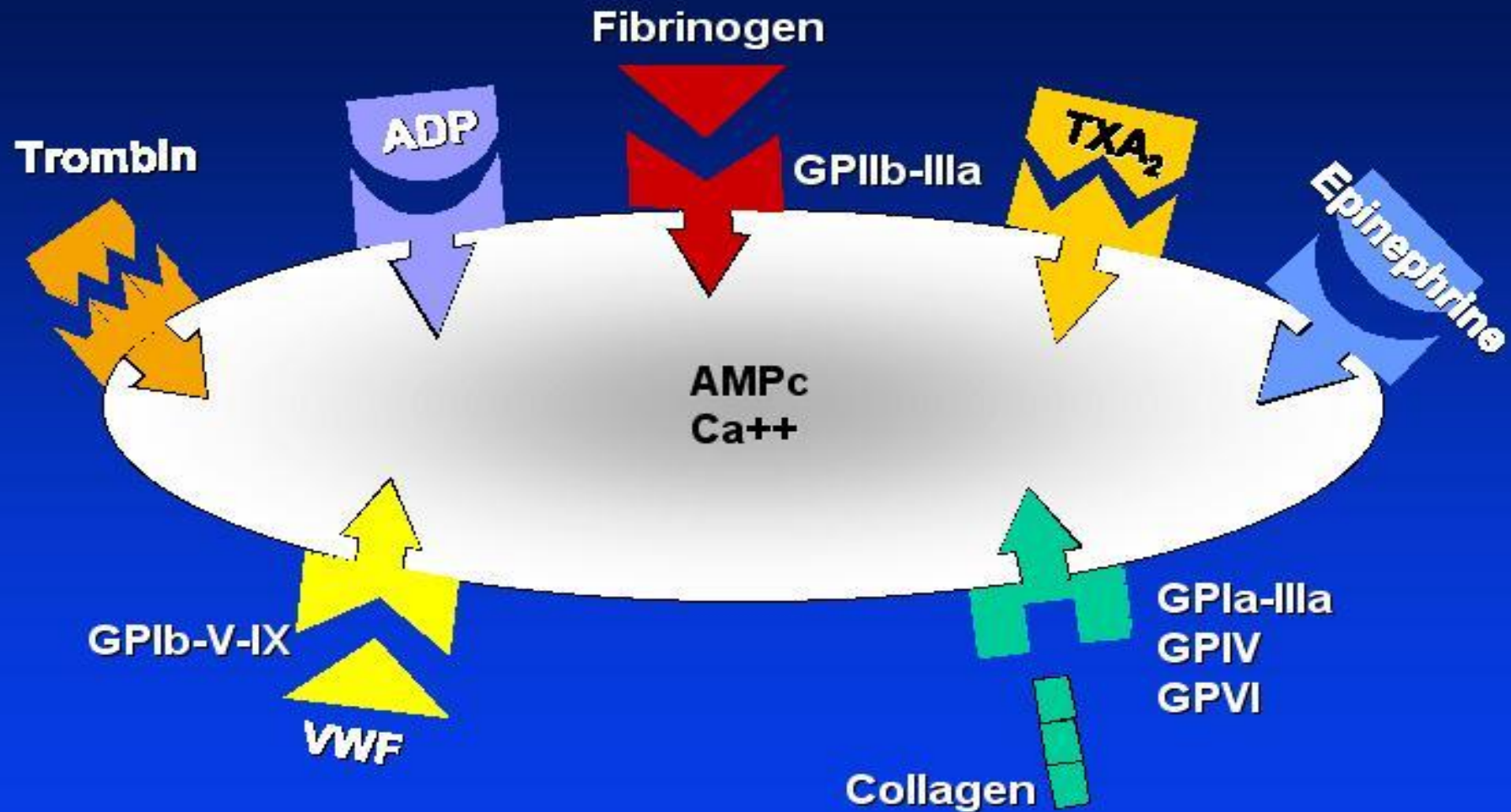




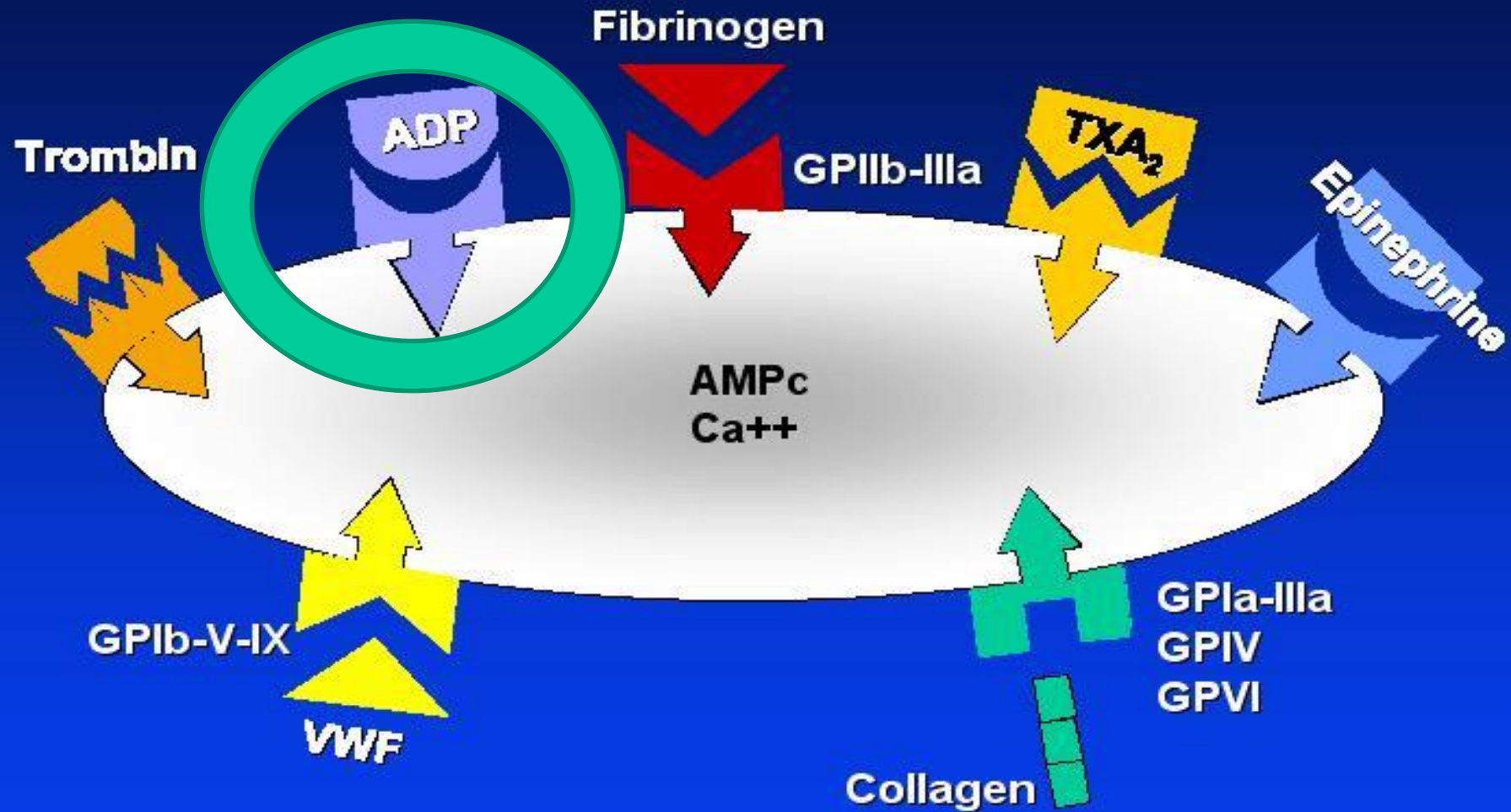
ADP DE LOS GRÁNULOS DESENCADENA LA DESCARGA DE LOS GRANÚLOS EN OTRAS PLAQUETAS

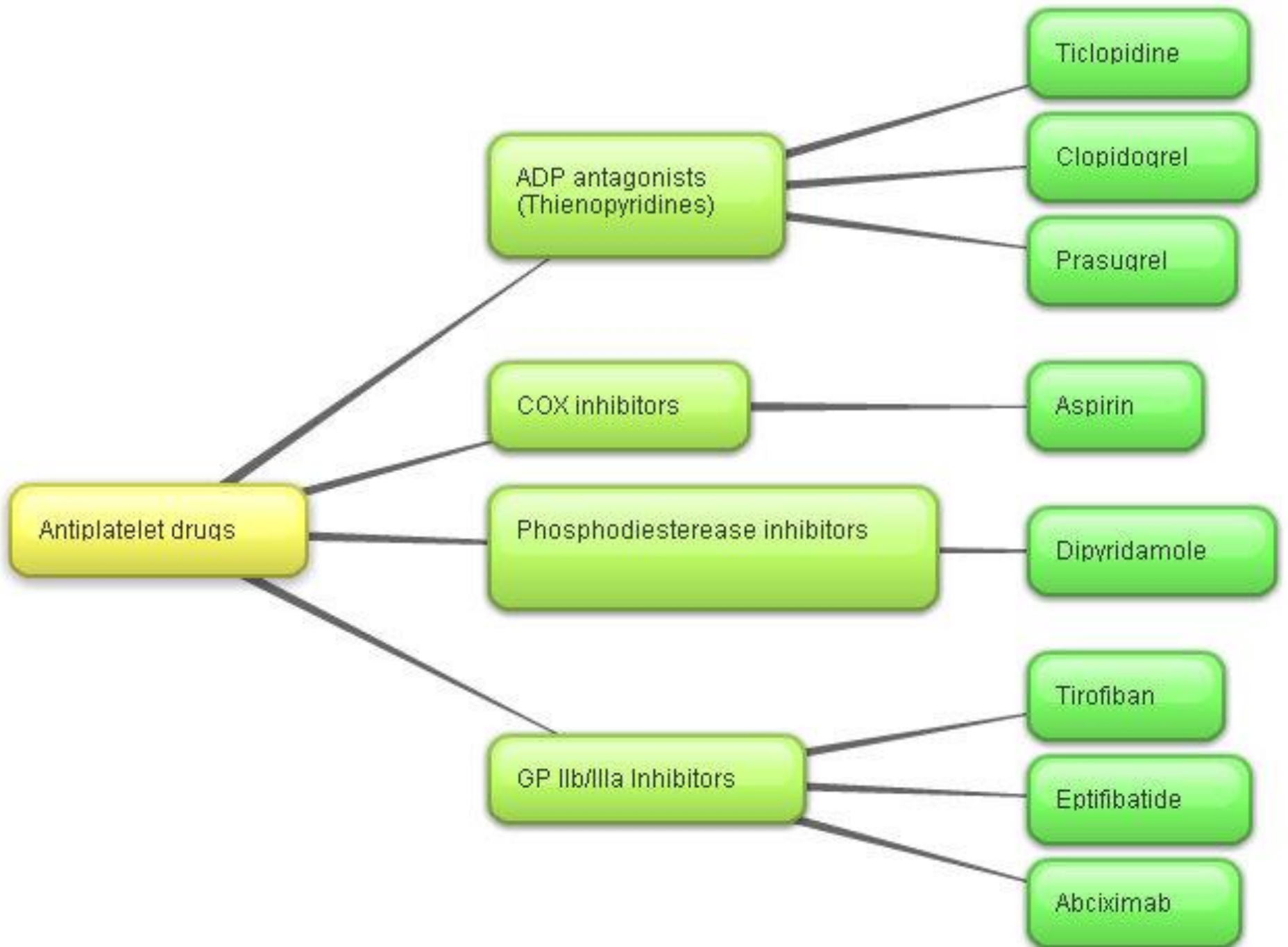


MECHANISMS OF PLATELET ACTIVATION



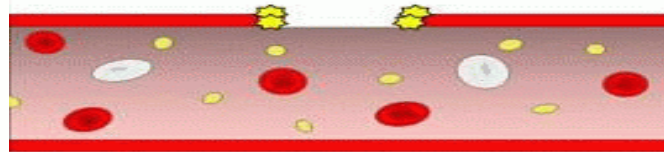
MECHANISMS OF PLATELET ACTIVATION





Diphosphoesterase
inhibitor
e.g. dipyridamole

Platelet ADP
receptor inhibitor
e.g. clopidogrel,
ticlopidine

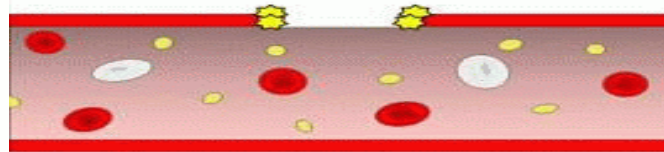


Cyclo-oxygenase
inhibitor e.g.
aspirin

Platelet GP IIb/IIIa
receptor antagonists
e.g. tirofiban, lami-
fiban, eptifibatide,
abxiximab

Diphosphoesterase
inhibitor
e.g. dipyridamole

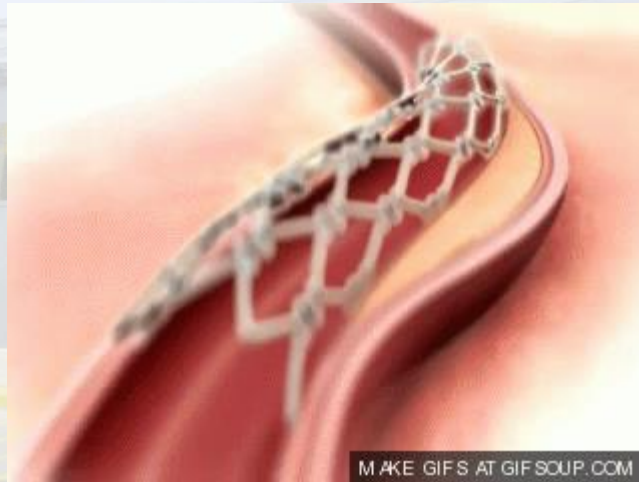
Platelet ADP
receptor inhibitor
e.g. clopidogrel,
ticlopidine



Cyclo-oxygenase
inhibitor e.g.
aspirin

Platelet GP IIb/IIIa
receptor antagonists
e.g. tirofiban, lami-
fiban, eptifibatide,
abxicimab

TIENOPIRIDINAS Y TRIAZOLOPIRIDINAS



MAKE GIFS AT GIF SOUP.COM

INHIBIDORES DE P2Y12

TIENOPIRIDINAS

Clopidogrel

Prasugrel

y nuevos Greles

TRIAZOLOPIRIDINAS

Ticagrelor

Nuevos Greloros

Inhibidores P2Y12

Características	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	2 pasos	1 paso	Activo
Comienzo	2-4 hs	30 min	30 min
Duración (días)	3-10	5-10	3-4
Días susp. Cir	5	7	5

Mecanismo de acción de las tienopiridinas



Clopidogrel

Clopidogrel 75mg Tablets USP

75mg

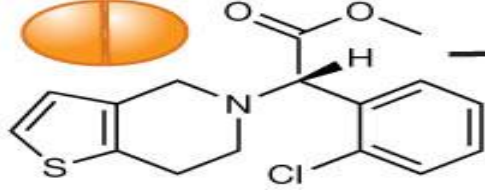
مركز أمراض القلب والرئتين
الجامعة الوطنية المستقلة



3 Strips Of 10 Tablets each

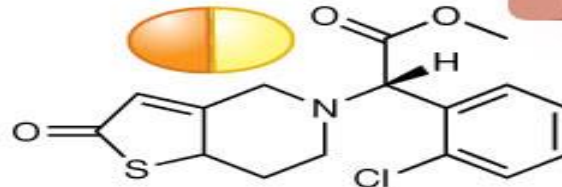
FOLLOW THE PRESCRIBED DOSES
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE



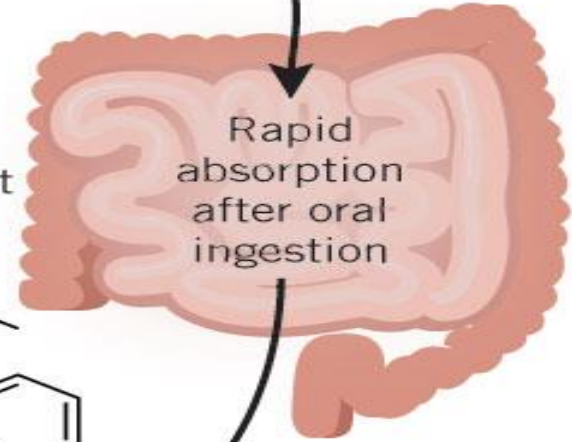


Clopidogrel
(inactive)

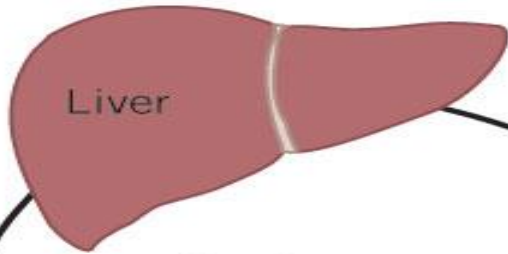
a CYP enzyme-dependent oxidation in the small intestine and liver



2-Oxo clopidogrel
(inactive)

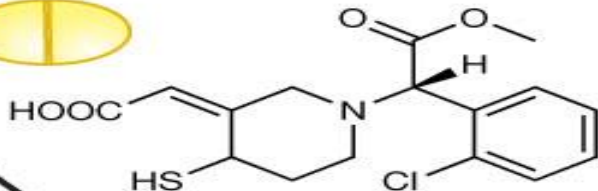


Rapid absorption after oral ingestion

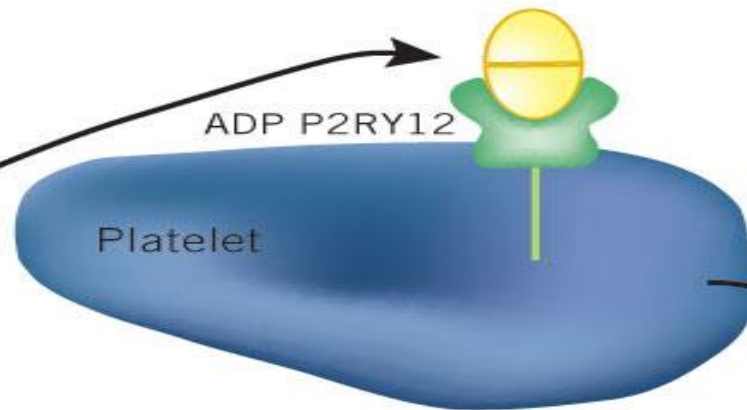


Liver

b PON-1-dependent hydrolytic cleavage mainly in the blood



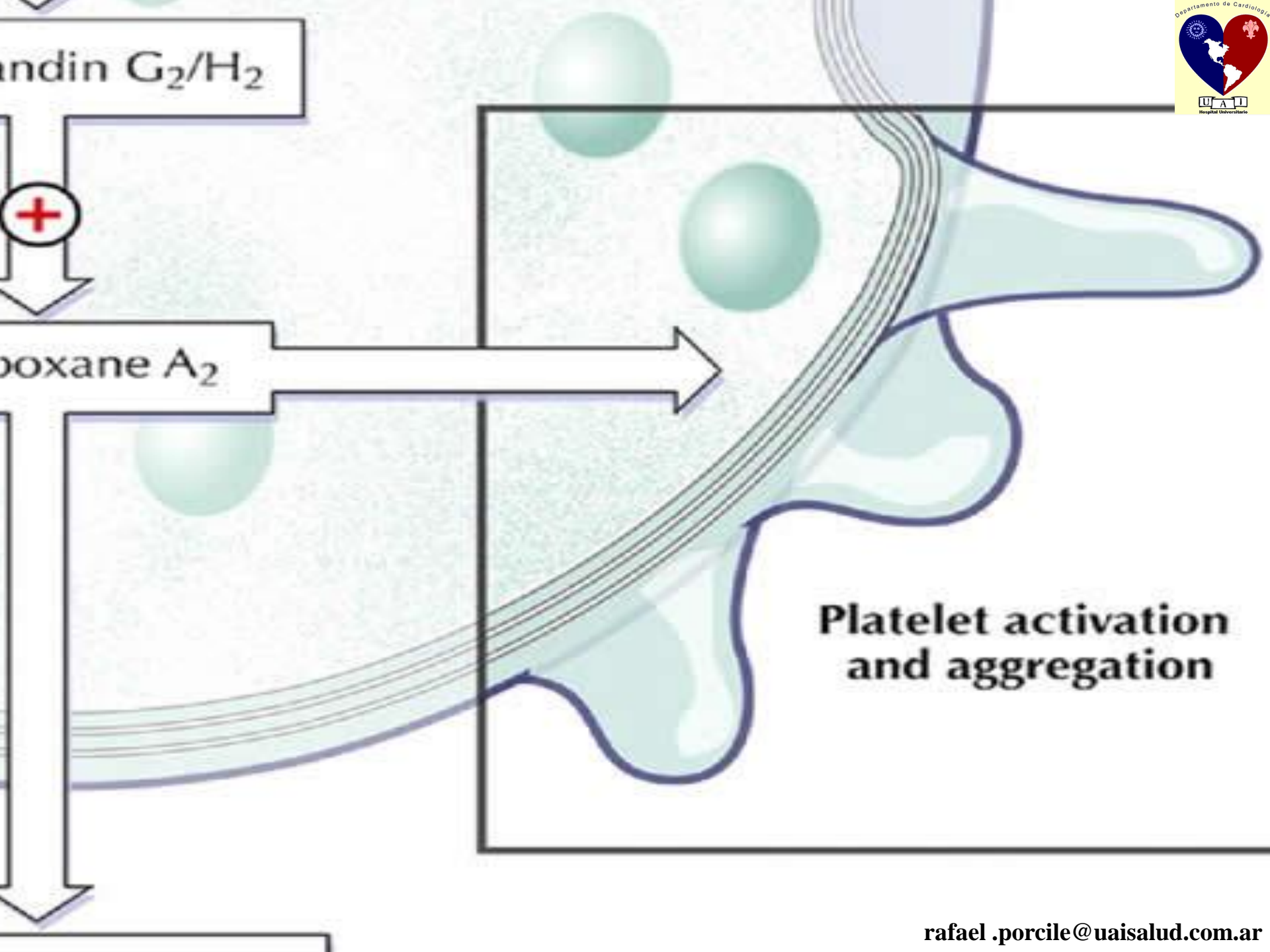
Thiol metabolite
(active)



ADP P2RY12

Platelet

Platelet activation decreased



Thrombin G_2/H_2



Thromboxane A_2

**Platelet activation
and aggregation**

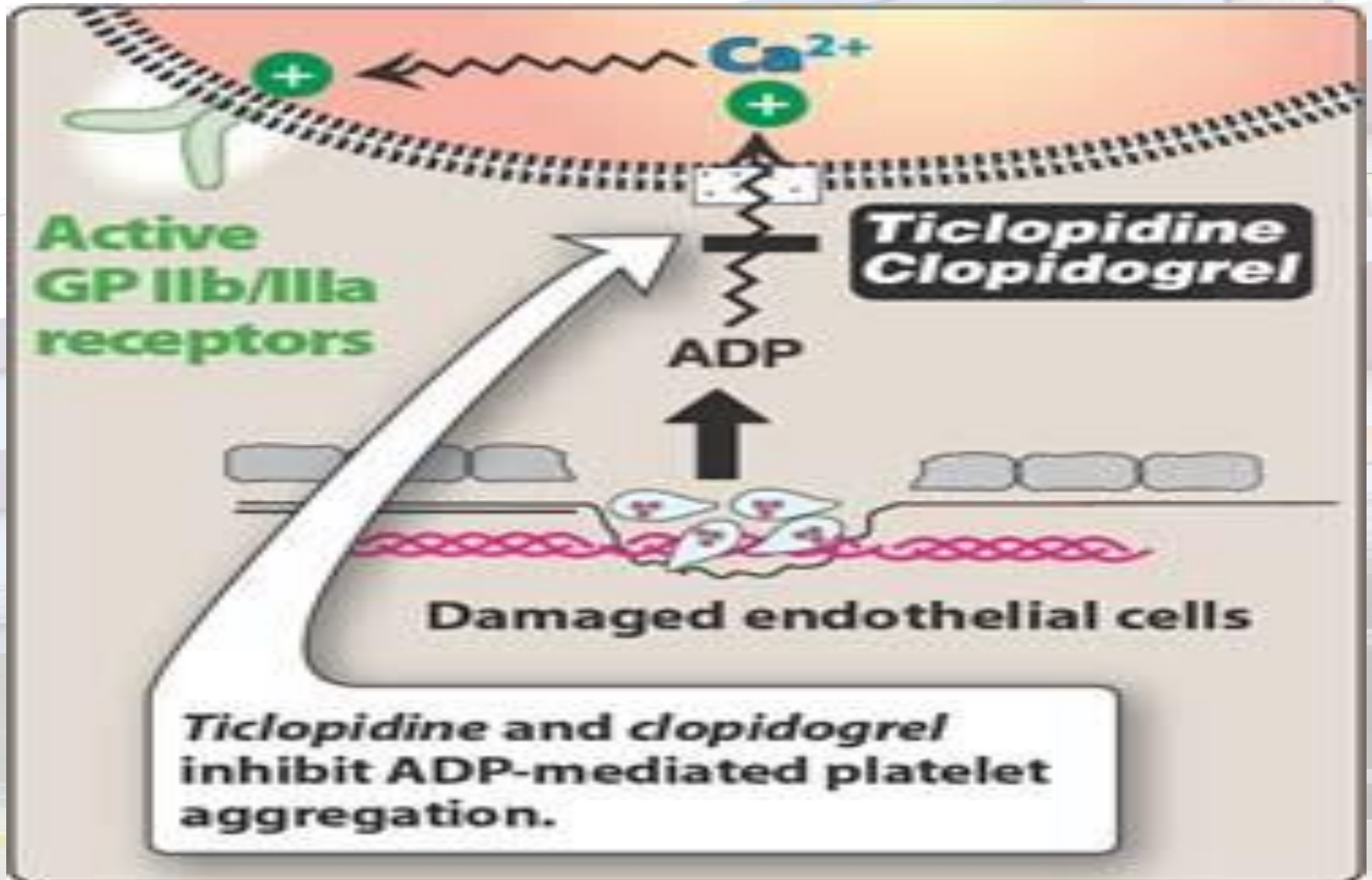
andin G₂/H₂



oxane A₂



Plater
and ag



VEAMOS LA BIBLIOGRAFIA



¿Clopidogrel o aspirina?

**CAPRIE : CLOPIDOGREL vs
ASPIRINA
EN PACIENTES CON RIESGO
DE EVENTOS
ISQUEMICOS**

LANCET 1996:348:1329

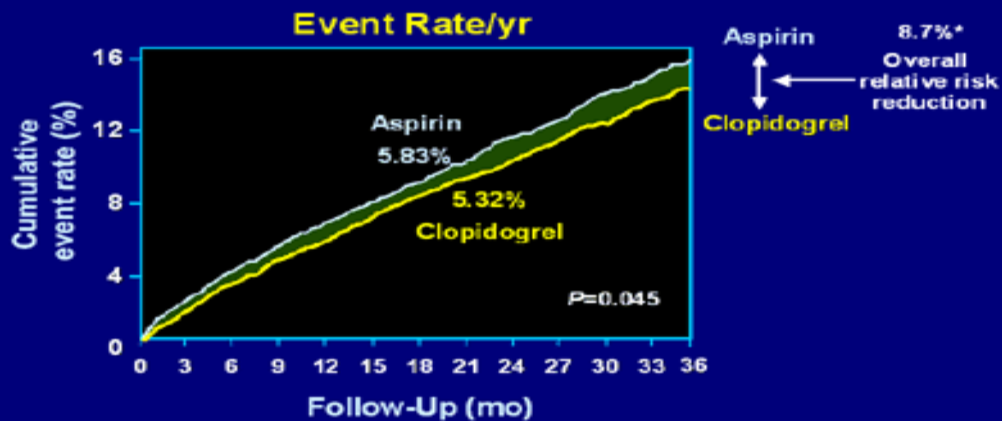


Outcome Events in the CAPRIE Primary Analysis

	Clopidogrel bisulfate	aspirin
Patients	9599	9586
IS (fatal or not)	438 (4.6%)	461 (4.8%)
MI (fatal or not)	275 (2.9%)	333 (3.5%)
Other vascular death	226 (2.4%)	226 (2.4%)
Total	939 (9.8%)	1020 (10.6%)

Outcome Events in the CAPRIE Primary Analysis

Efficacy of Clopidogrel vs Aspirin in MI, Ischemic Stroke, or Vascular Death (n=19,185)

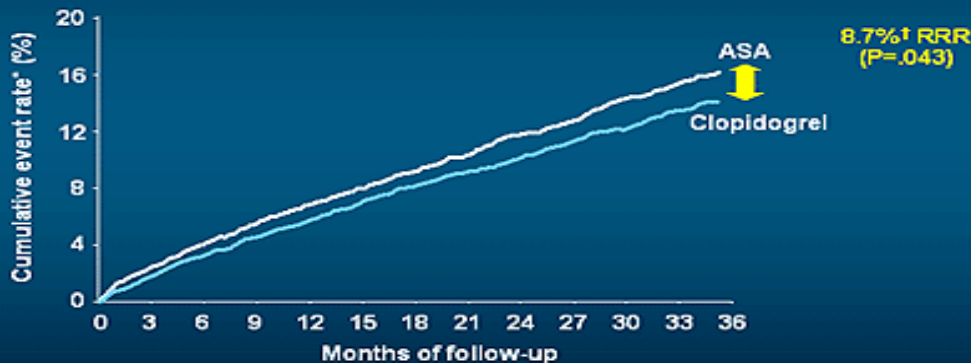


*ITT analysis
Adapted with permission from CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329



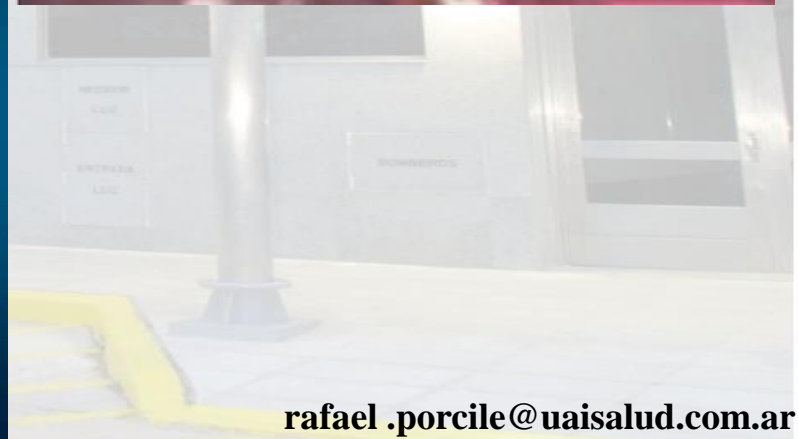
CAPRIE: Superior Efficacy of Clopidogrel versus ASA

Patients with Recent ischemic stroke, recent MI, or symptomatic PAD



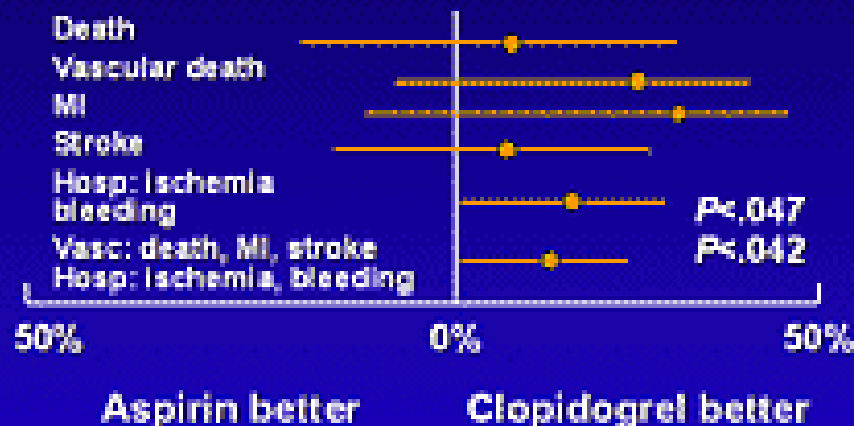
*MI, ischemic stroke or vascular death
†intent-to-treat analysis (n=19,185)

CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339. (A)

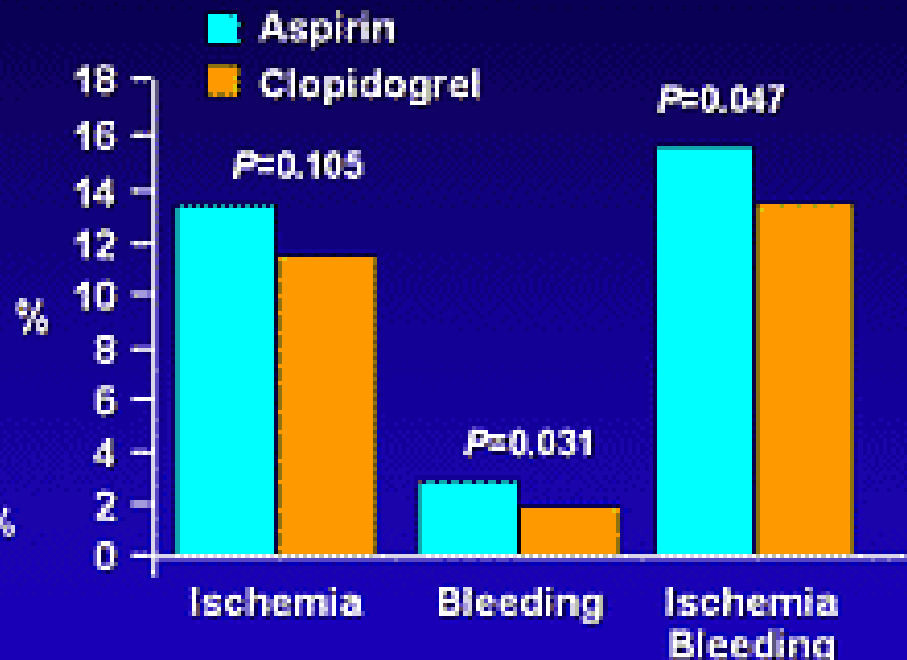


Superiority of Clopidogrel vs Aspirin in Patients With Diabetes Mellitus: CAPRIE

Relative Risk Reduction



Rehospitalization



	<u>Aspirin</u>	<u>Clopidogrel</u>
Nondiabetic (n)	7954	7639
Diabetic (n)	1952	1914

Adapted with permission from Bhatt DL et al. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(suppl A):409A

**CAPRIE
EL CLOPIDOGREL
PREVIENE 24 EVENTOS
CLINICOS MAYORES
CADA 1000 PACIENTES Y
LA ASPIRINA 19 CADA
1000**

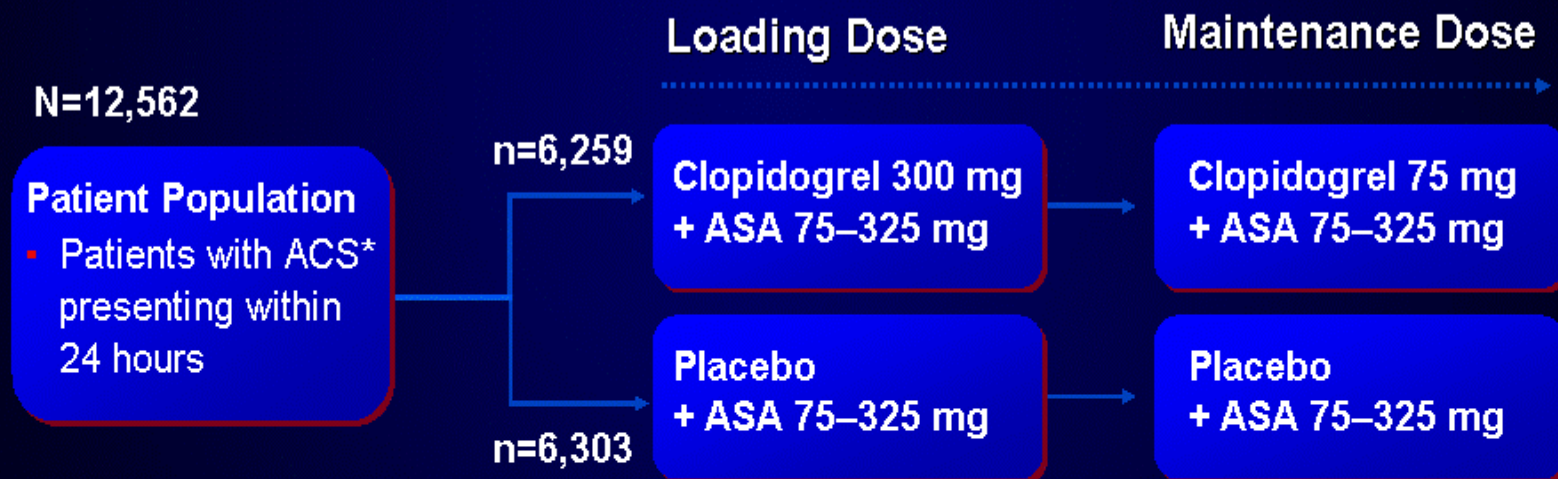
En el estudio **CAPRIE**, clopidogrel ligeramente más eficaz que la aspirina, pero con un NNT elevado (NNT=196, necesidad de tratar 196 pacientes al año para evitar un evento arteriosclerótico adicional)

Pone en cuestión la relevancia clínica de la superioridad de clopidogrel sobre aspirina.

¿El escaso beneficio derivado del tratamiento con clopidogrel frente a aspirina justifica la diferencia de coste?

¿Clopidogrel y aspirina?

CURE: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events



Primary End Point

- Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or stroke

Coprimary End Point

- Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal MI, stroke, or refractory ischemia

482 centers
28 countries

* UA/NSTEMI.
CURE Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.

The New England Journal of Medicine

EFFECTS OF CLOPIDOGREL IN ADDITION TO ASPIRIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

THE CLOPIDOGREL UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT EVENTS TRIAL

N Engl J Med, Vol. 345, No. 7 August 16, 2001

*

The CURE study

12,562 patients with acute coronary syndrome **without ST segment** elevation

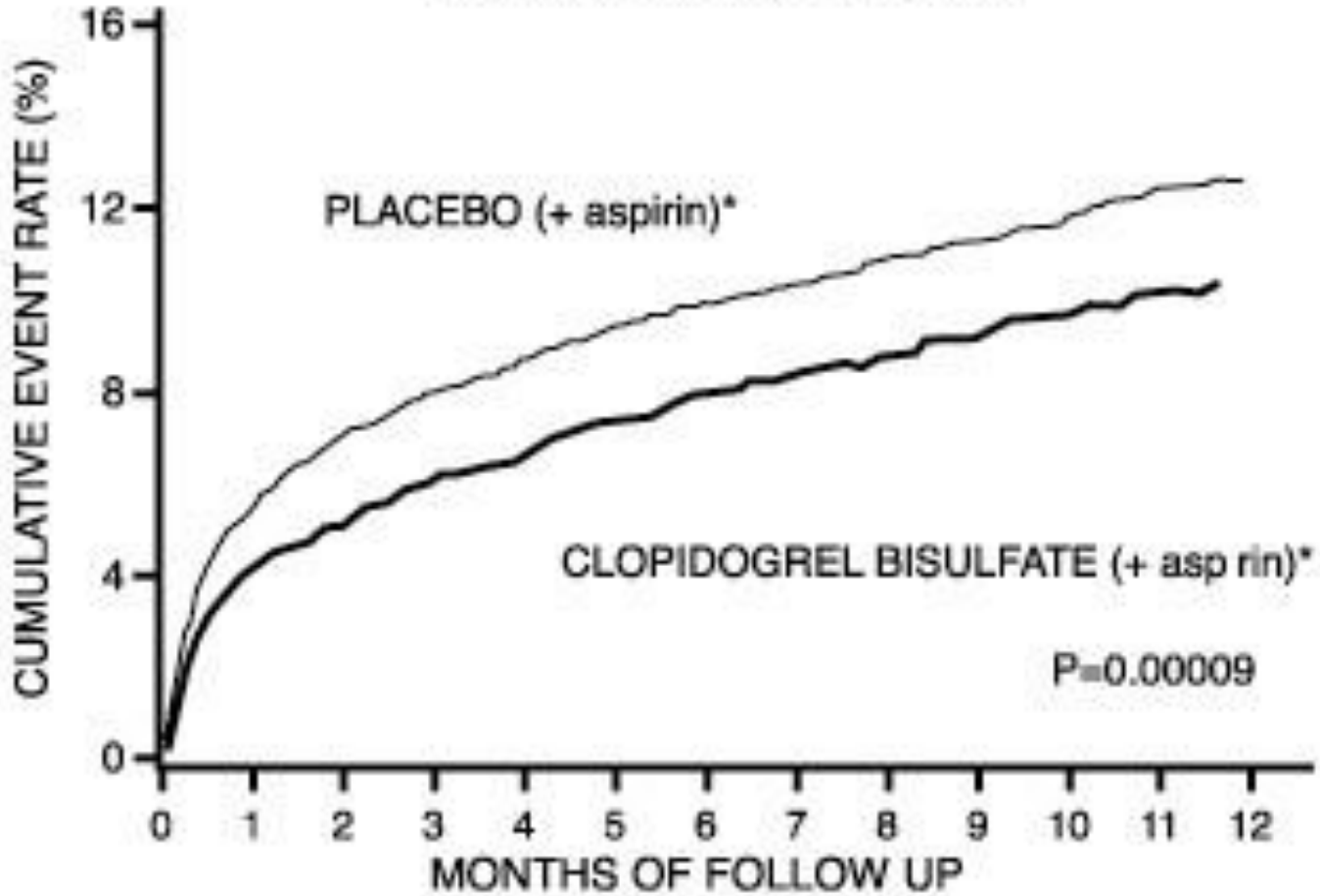
Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischemia (without ST segment elevation)

or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal.





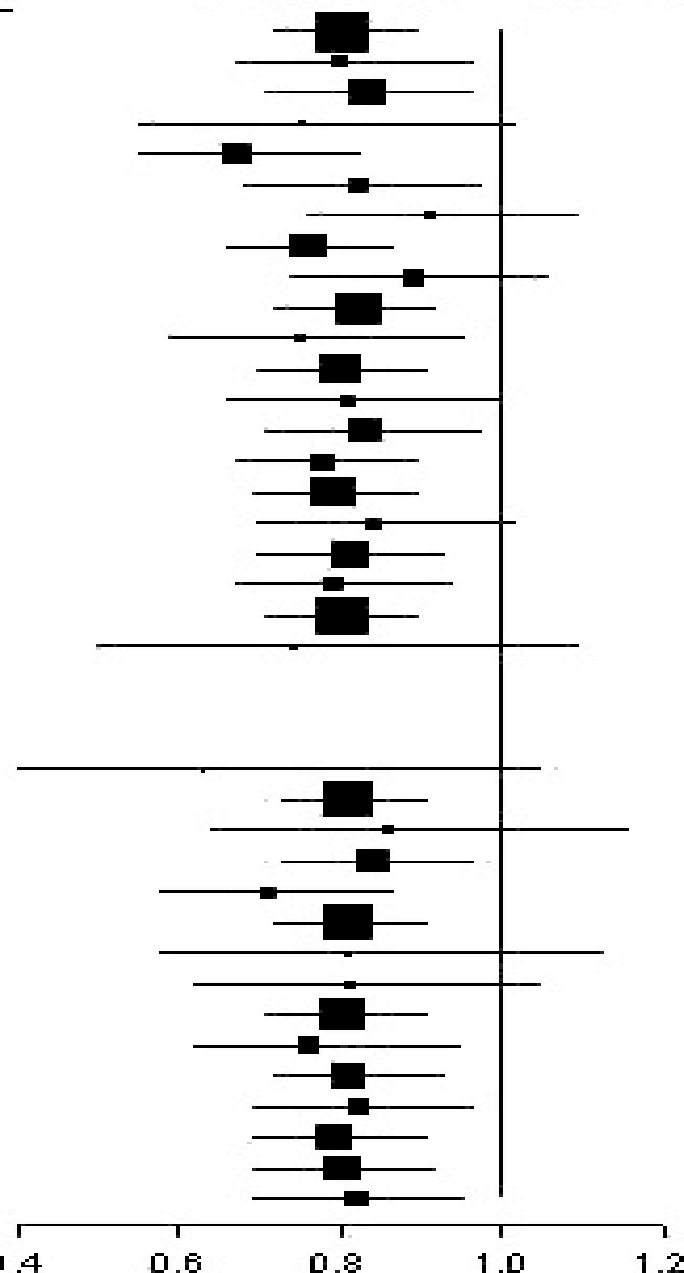
CARDIOVASCULAR DEATH, MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE



*Other standard therapies were used as appropriate

Baseline Characteristics	N	Percent Events	
		Clopidogrel (+aspirin)*	Placebo (+aspirin)*
Overall	12562	9.3	11.4
Diagnosis			
Non-Q-W	3295	12.7	15.5
Unst Ang	8298	7.3	8.7
Other	968	15.1	19.7
Age			
< 65	5996	5.2	7.6
65-74	4136	10.2	12.4
≥ 75	2430	17.8	19.2
Gender			
Male	7726	9.1	11.9
Female	4836	9.5	10.7
Race			
Caucas	10308	9.1	11.0
Non-Cauc	2250	10.1	13.2
Blv Card Enzy			
No	9381	8.8	10.9
Yes	3176	10.7	13.0
ST Depr >1.0mm			
No	7273	7.5	8.9
Yes	5288	11.8	14.8
Diabetes			
No	9721	7.9	9.9
Yes	2840	14.2	16.7
Previous MI			
No	8517	7.8	9.5
Yes	4044	12.5	15.4
Previous Stroke			
No	12055	8.9	11.0
Yes	506	17.9	22.4
Concomitant Medication / Therapy			
Heparin/LMWH			
No	951	4.9	7.7
Yes	11611	9.7	11.7
Aspirin			
< 100mg	1927	8.5	9.7
100-200mg	7428	9.2	10.9
> 200mg	3201	9.9	13.7
GPIIb/IIIa Antag			
No	11739	8.9	10.8
Yes	823	15.7	19.2
Beta-Blocker			
No	2032	9.9	12.0
Yes	10530	9.2	11.3
ACEI			
No	4813	6.3	8.1
Yes	7749	11.2	13.5
Lipid-Lowering			
No	4461	10.9	13.1
Yes	8101	8.4	10.5
PTCA/CABG			
No	7977	8.1	10.0
Yes	4585	11.4	13.8

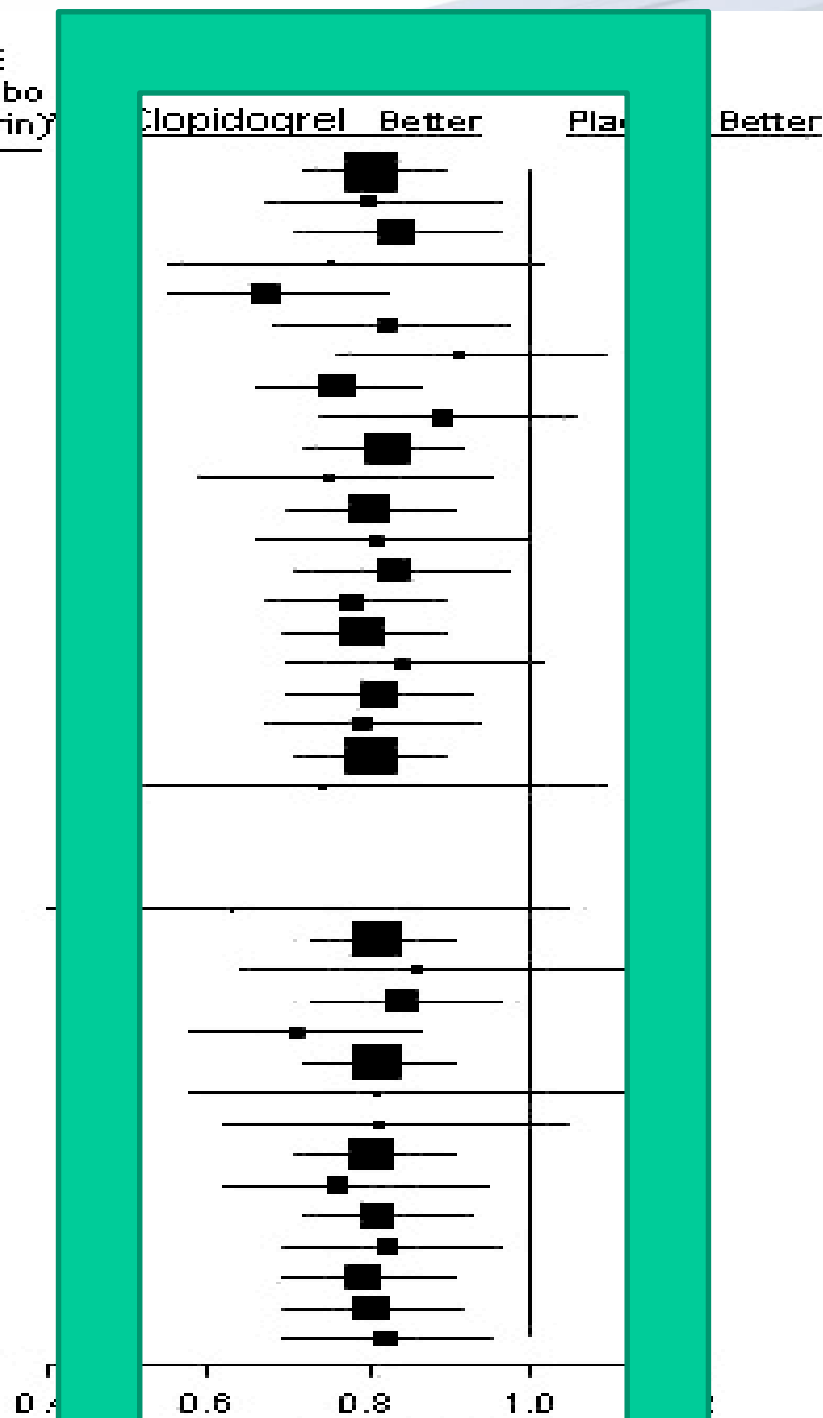
Clopidogrel Better | Placebo Better



*Other standard therapies were used as appropriate

Baseline Characteristics	N	Percent Events	
		Clopidogrel (+aspirin)*	Placebo (+aspirin)*
Overall	12562	9.3	11.4
Diagnosis			
Non-Q-WI	3295	12.7	15.5
Unst Ang	8298	7.3	8.7
Other	968	15.1	19.7
Age			
< 65	5996	5.2	7.6
65-74	4136	10.2	12.4
≥ 75	2430	17.8	19.2
Gender			
Male	7726	9.1	11.9
Female	4836	9.5	10.7
Race			
Caucas	10308	9.1	11.0
Non-Cauc	2250	10.1	13.2
Blv Card Enzy			
No	9381	8.8	10.9
Yes	3176	10.7	13.0
ST Depr >1.0mm			
No	7273	7.5	8.9
Yes	5288	11.8	14.8
Diabetes			
No	9721	7.9	9.9
Yes	2840	14.2	16.7
Previous MI			
No	8517	7.8	9.5
Yes	4044	12.5	15.4
Previous Stroke			
No	12055	8.9	11.0
Yes	506	17.9	22.4
Concomitant Medication / Therapy			
Heparin/LMWH			
No	951	4.9	7.7
Yes	11611	9.7	11.7
Aspirin			
< 100mg	1927	8.5	9.7
100-200mg	7428	9.2	10.9
> 200mg	3201	9.9	13.7
GPIIb/IIIa Antag			
No	11739	8.9	10.8
Yes	823	15.7	19.2
Beta-Blocker			
No	2032	9.9	12.0
Yes	10530	9.2	11.3
ACEI			
No	4813	6.3	8.1
Yes	7749	11.2	13.5
Lipid-Lowering			
No	4461	10.9	13.1
Yes	8101	8.4	10.5
PTCA/CABG			
No	7977	8.1	10.0
Yes	4585	11.4	13.8

*Other standard therapies were used as appropriate





Purpura Trombotica trombocitopenica (TTP)

TTP has been reported rarely following use of clopidogrel bisulfate, sometimes after a short exposure (<2 weeks). TTP is a serious condition that can be fatal and requires urgent treatment including plasmapheresis (plasma exchange). It is characterized by **thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia** (schistocytes [fragmented RBCs] seen on peripheral smear), **neurological findings, renal dysfunction, and fever**



PACIENTE con TROMBOCITOPENIA: EXAMEN FISICO

1º EVALUAR PRESENCIA DE **PURPURA**

- **Seca:** petequias, equimosis, hematomas
- **Húmeda:** sangrado mucoso
- **Signos premonitorios de sangrado mayor:** ampollas hemorrágicas en cav. oral y/o sangrado al F. O.

2º BUSCAR **ENFERMEDAD SUBYACENTE**

- Hepato y/o esplenomegalia
- Estigmas de insuficiencia hepática
- Adenopatías

DOBLE ANTIAGREGACIÓN aspirina y clopidogrel

esta indicado en:

- SCA sin elevación de segmento ST.
- Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stent.
- SCA con elevación del segmento ST.
Mantener el tratamiento con clopidogrel tras la **implantación de un stent, ya que la suspensión precoz se ha relacionado con episodios de trombosis.**

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revvespcardiol.org

Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Grupo de Trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Christian W. Hamm (Moderador) (Alemania)*, Jean-Pierre Bassand (Co-Moderador)*, (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Jeroen Bax (Países Bajos), Eric Boersma (Países Bajos), Hector Bueno (España), Pio Caso (Italia), Dariusz Dudek (Polonia), Stephan Gielen (Alemania), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (Estados Unidos), Mark C. Petrie (Reino Unido), Frank Sonntag (Alemania), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (Reino Unido), William Wijns (Bélgica) y Doron Zahger (Israel)

Comité de la ESC para la Práctica de las Guías (CPG): Jeroen J. Bax (Moderador) (Países Bajos), Angelo Auricchio (Suiza), Helmut Baumgartner (Alemania), Claudio Cecconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (Francia), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Bajos), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (Reino Unido), Cyril Moulin (Francia), Don Poldermans (Países Bajos), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Željko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Simnes (Noruega), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Francia) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del Documento: Stephan Windecker (Coordinador de la Revisión del CPG) (Suiza), Stephan Achenbach (Alemania), Lina Badimon (España), Michel Bertrand (Francia), Hans Erik Bøtker (Dinamarca), Jean-Philippe Collet (Francia), Filippo Cremonesi (Italia), Nicolas Danchin (Francia), Erling Falk (Dinamarca), John Goudevenos (Grecia), Dietrich Gulba (Alemania), Rainer Hambrecht (Alemania), Joerg Herrmann (Estados Unidos), Adnan Kastrati (Alemania), Keld Kjeldsen (Dinamarca), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Julinda Mehilli (Alemania), Béla Merkely (Hungría), Gilles Montalescot (Francia), Franz-Josef Neumann (Alemania), Ludwig Neyses (Reino Unido), Joep Perk (Suecia), Marco Roffi (Suiza), Francesco Romeo (Italia), Mikhail Ruda (Rusia), Eva Swahn (Suecia), Marco Valgimigli (Italia), Christiaan JM Vrints (Bélgica) y Petr Widimsky (República Checa)

*Autores para correspondencia: Kerckhofthof and Thosax Center, Benedicstr. 2-8, 61231 Bad Nauheim, Alemania.

Correo electrónico: cbaumann@kerckhofthof.kerckhofthof.de (C.W. Hamm).
Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, Francia.
Correo electrónico: jp.bassand@univ-fcomte.fr (J-P. Bassand).

†Otras entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Asociación para la Insuficiencia Cardíaca.

Grupos de Trabajo: Farmacología Cardiovascular y Tratamiento Farmacológico, Hipertensión y Corazón, Trombosis.

Consejos: Práctica Cardiológica, Cuidados Cardiovasculares Primarios, Imagen Cardiovascular.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) ha sido publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a Oxford University Press, editores de *European Heart Journal* y se presentará autorizada de la ESC para estas cuestiones.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y ha sido elaborada tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. Se espera que los profesionales de la salud la tengan en consideración a la hora de tomar decisiones clínicas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o se presente ante legal. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Las declaraciones de los autores y revisores se encuentran disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

© 2011 The European Society of Cardiology & European Atherosclerosis Association. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contactar con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo • Angioplastia • Ácido acetilsalicílico • Bivalirudina • Cirugía de revascularización aortocoronaria • Unidad de dolor torácico • Clopidogrel • Diabetes • Enoxaparina • Sociedad Europea de Cardiología • Fondaparinux • Guías de Práctica Clínica • Heparina • Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST • Prasugrel • Stent • Ticagrelor • Troponina • Angina inestable



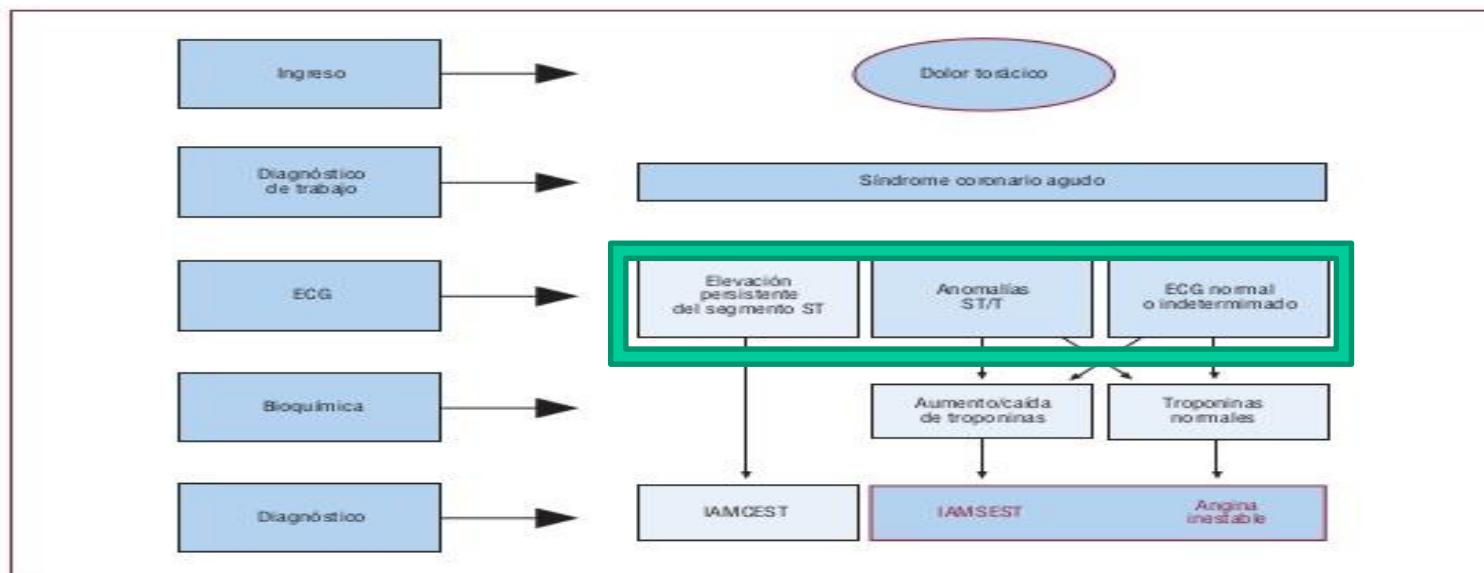


Figura 1. El espectro de los síndromes coronarios agudos. ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

de revascularización) proporcionan evidencia de menor peso. Cuando solo se ha contado con datos procedentes de estudios más pequeños, se han utilizado metaanálisis. Sin embargo, incluso los estudios clínicos más grandes y controlados no cubren todos los aspectos que se puede observar en la vida real. Por lo tanto, algunas recomendaciones proceden del análisis de subgrupos de estudios más grandes, a falta de estudios independientes con suficiente poder estadístico.

2.1. Epidemiología e historia natural

Los datos de los registros coinciden en demostrar que el SCASEST es más frecuente que el SCACEST⁶. La incidencia anual es de ~3/1.000 habitantes, pero varía entre países⁷. La mortalidad hospitalaria es más elevada en pacientes con IAMCEST que entre los SCASEST (el 7 frente a un 3-5%, respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad son muy similares en las dos condiciones (el 12 y el 13%)^{6,67}. El seguimiento a largo plazo ha demostrado que la tasa de muerte es 2 veces superior a los 4 años entre los pacientes con SCASEST que en los que tienen SCACEST⁸. Esta diferencia en la evolución a medio y largo plazo puede deberse a diferencias en los perfiles de los pacientes, ya que los pacientes con SCASEST tienden a ser de más edad, con más comorbilidades, especialmente diabetes mellitus e insuficiencia renal.

De las observaciones epidemiológicas se ha aprendido que las estrategias terapéuticas para el SCASEST no solo deben dirigirse a la fase aguda, sino también al manejo a más largo plazo con la misma intensidad. En las guías previas se presentaron datos adicionales sobre la epidemiología y la historia natural del SCASEST⁹, y también en el libro de texto de la ESC sobre Medicina Cardiovascular⁹.

2.2. Fisiopatología

El SCA es una manifestación de la aterosclerosis que pone en riesgo la vida. Normalmente se precipita por una trombosis aguda inducida por rotura o erosión de una placa coronaria aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, lo que causa una reducción brusca y crítica del flujo sanguíneo. En el complejo proceso de rotura de una placa, la inflamación ha resultado ser un elemento fisiopatológico clave. En casos raros, el SCA puede tener una etiología no aterosclerótica, como arteritis, traumatismo, disección, tromboembolia, anomalías congénitas, adicción a la cocaína o complicaciones de un cateterismo cardíaco. Hay que comprender el significado de los principales conceptos fisiopatológicos, como placa vulnerable, trombosis coronaria, paciente vulnerable, disfunción endotelial, aterotrombosis acelerada, mecanismos secundarios del SCASEST y daño miocárdico, para hacer un uso correcto de las estrategias terapéuticas disponibles. Las lesiones predictoras de SCA suelen ser leves desde el punto de vista angiográfico, y se caracterizan por una cápsula fina de fibroateroma, una gran carga de placa, un área luminal pequeña o combinaciones de estas características¹⁰. Estas características se describen más detalladamente en las guías previas⁹ y en el libro de texto de la ESC sobre Medicina Cardiovascular⁹.

3. DIAGNÓSTICO

El síntoma más importante del SCA es el dolor torácico. El trabajo diagnóstico del SCASEST es de exclusión y se basa en el ECG, es decir, en la ausencia de elevación persistente del segmento ST. Los biomarcadores (troponinas) sirven para ayudar a distinguir el IAMSEST de la

isquemia inducible.

La tomografía computarizada (TC) con multidetector no se usa actualmente para la detección de isquemia, aunque permite una visualización directa de las arterias coronarias. Por lo tanto, esta técnica tiene el potencial de excluir la presencia de cardiopatía isquémica. Diversos estudios han descrito valores predictivos negativos elevados o excelentes resultados en presencia de una imagen normal³⁷⁻⁴¹. Por consiguiente, la angiografía por TC, cuando se tiene un grado suficiente de experiencia, puede ser útil para excluir un SCA u otras causas de dolor torácico.

Imagen invasiva (angiografía coronaria)

La angiografía coronaria proporciona una información única en cuanto a existencia y gravedad de la cardiopatía isquémica y, por lo tanto, sigue siendo la técnica de referencia. Se recomienda realizar los angiogramas antes y después de la administración intracoronaria de vasodilatadores (nitratos) para atenuar la vasokonstricción y compensar el componente dinámico que a menudo se encuentra en los SCA. En pacientes con deterioro hemodinámico (p. ej., con edema pulmonar, hipotensión o arritmias graves que pongan en peligro la vida), puede ser aconsejable realizar una inspección después de insertar un balón intraaórtico de contrapulsación, para limitar el número de inyecciones coronarias y evitar la angiografía del ventrículo izquierdo. La angiografía debe realizarse urgentemente con objetivos diagnósticos a los pacientes de alto riesgo en los que el diagnóstico diferencial no esté claro (véase la sección 5.4). La identificación de oclusiones trombóticas agudas (p. ej., en la arteria circunfleja) es especialmente importante en pacientes con síntomas

radar y de las preferencias locales pero, debido al gran impacto de las complicaciones hemorrágicas en los resultados clínicos en pacientes con riesgo elevado de hemorragia, la elección puede ser importante. Puesto que se ha demostrado que el acceso radial reduce el riesgo de sangrado respecto al acceso femoral, se debe escoger un acceso radial en pacientes con alto riesgo hemorrágico siempre que el operador tenga suficiente experiencia en esta técnica. El acceso radial tiene menor riesgo de causar grandes hematomas, pero produce una dosis mayor de radiación para el paciente y el personal⁴². El acceso femoral es preferible en pacientes con deterioro hemodinámico para facilitar el uso de balón intraaórtico de contrapulsación.

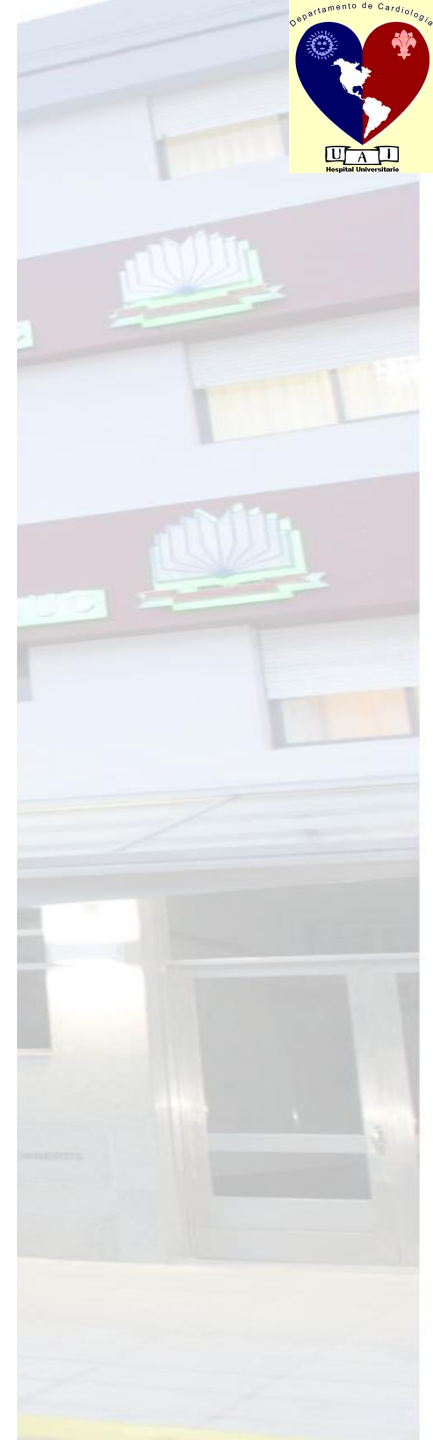
3.3. Diagnóstico diferencial

Existen diversas enfermedades cardíacas y no cardíacas que se parecen a los SCASEST (tabla 4). Algunas enfermedades cardíacas crónicas subyacentes, como la miocardiopatía hipertrófica y las valvulopatías (p. ej., estenosis aórtica o insuficiencia aórtica), pueden asociarse a síntomas típicos de SCASEST, elevación de los biomarcadores cardíacos y cambios en el ECG⁴³. En algunos casos, la fibrilación auricular paroxística se parece a un SCA. Debido a que algunos pacientes con estas enfermedades también tienen cardiopatía isquémica, el proceso diagnóstico puede ser difícil.

La miocarditis, la pericarditis o las miopericarditis de distintas etiologías pueden asociarse a dolor torácico que se parece a la angina típica o a los SCASEST y pueden cursar con elevación de la concentración de biomarcadores cardíacos, cambios en el ECG y anomalías de la motilidad de la pared. A menudo aparece un estado febril parecido a un resfriado, con síntomas que pueden atribuirse al tracto respirato-

Tabla 4
Afecciones cardíacas y no cardíacas que pueden semejararse a los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Cardíaca	Pulmonar	Hematológica	Vascular	Gastrointestinal	Ortopédica/infecciosa
Miocarditis	Embolia pulmonar	Crisis de anemia falciforme	Diseción aórtica	Espasmo esofágico	Discopatía cervical
Pericarditis	Infarto pulmonar	Anemia	Aneurisma aórtico	Esofagitis	Fractura de costilla
Miocardiopatía	Neumonía, pleuritis		Enfermedad cerebrovascular	Úlcera péptica	Lesión muscular/inflamación
Valvulopatía	Neumotórax			Pancreatitis	Costocondritis
Miocardiopatía de tronco-aorta				Colecistitis	Herpes zóster
Traumatismo cardíaco					



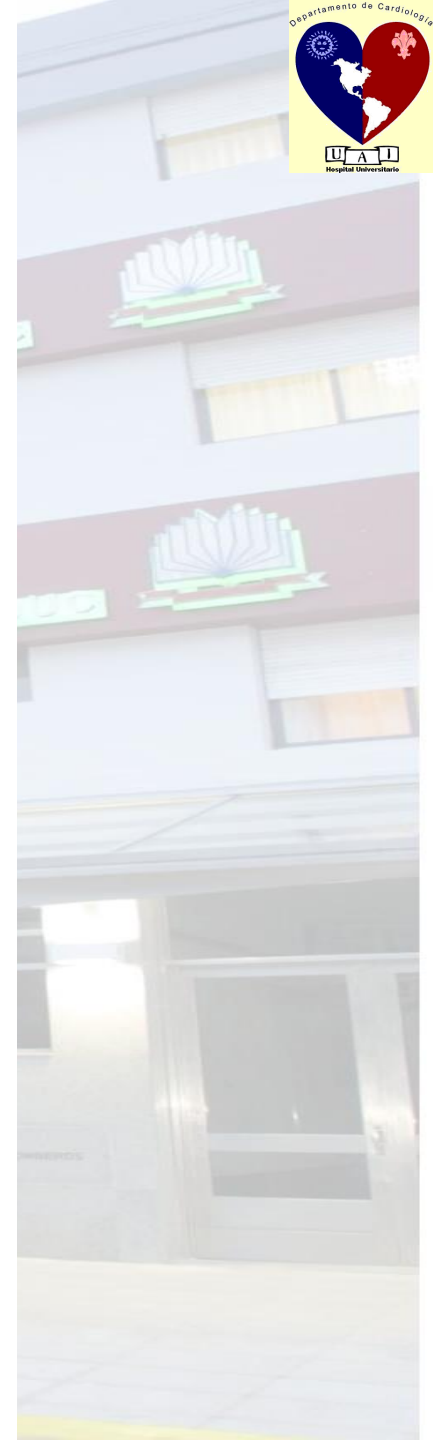


Tabla 5
Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses⁹⁹ en las categorías de riesgo baja intermedio y alto, en registros de poblaciones según la clasificación de riesgo GRACE

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte intrahospitalaria (%)
Bajo	≤ 108	< 1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	> 140	> 3

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte después del alta hasta los 6 meses (%)
Bajo	≤ 88	< 3
Intermedio	89-118	3-8
Alto	> 118	> 8

grace). La adición de biomarcadores (como el NT-proBNP) puede aumentar aún más el poder discriminatorio de la clasificación GRACE y mejorar la predicción de riesgo a largo plazo⁹¹.

La clasificación de riesgo TIMI (que utiliza solo seis variables en un sistema de puntuación aditivo) es más simple para el usuario, pero su precisión discriminatoria es inferior a la del sistema de clasificación de riesgo GRACE⁹⁰. Esto es consecuencia de no incluir factores de riesgo críticos como la clase Killip, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica⁹⁰.

Clasificaciones de riesgo de hemorragia

La hemorragia se asocia a un pronóstico adverso en los SCASEST, y todos los esfuerzos deben encaminarse a reducir el riesgo hemorrágico siempre que sea posible. Existen unas pocas variables que pueden ayudar a clasificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo de hemorragia mayor durante la hospitalización. Las clasificaciones de riesgo de hemorragia se han desarrollado a partir de registros o cohortes de estudios clínicos en el contexto de los SCA y la ICP. La clasificación de riesgo de hemorragia Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation (CRUSADE) de las Guías de Práctica Clínica del ACC/AHA (www.crusadebleedingscore.org/) se desarrolló a partir de una cohorte de 71.277 pacientes del registro CRUSADE (cohorte de derivación) y después se validó en una cohorte de 17.857 pacientes (cohorte de validación) del mismo registro (tabla 6)⁹⁸. La tasa de hemorragias mayores aumentó gradualmente según aumentaba la puntuación de la clasificación de riesgo de hemorragia (fig. 2). El estadístico C para el modelo de hemorragias mayores (derivación = 0,72 y validación = 0,71) y la clasificación de riesgo (derivación = 0,71 y validación = 0,70) fueron similares. Este sistema de puntuación tiene una precisión rela-

Tabla 6
Clasificación del riesgo hemorrágico según el registro CRUSADE⁹⁸

Algoritmo usado para determinar la clasificación de riesgo CRUSADE de hemorragia mayor intrahospitalaria

Predicador	Puntuación
Hematocrito basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥ 40	0
Aclaramiento de creatinina* (ml/min)	
≤ 15	39
> 15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0
Frecuencia cardíaca (lpm)	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 121	11
Sexo	
Vaño	0
Mujer	8
Signos de insuficiencia cardíaca en el momento del contacto con el médico	
No	0
Sí	7
Enfermedad vascular previa [†]	
No	0
Sí	6
Diabetes mellitus	
No	0
Sí	6
Presión arterial sistólica (mmHg)	
≤ 90	30
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥ 201	5

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guide lines.

Reproducido de *Circulation* 2009⁹⁸, con permiso.

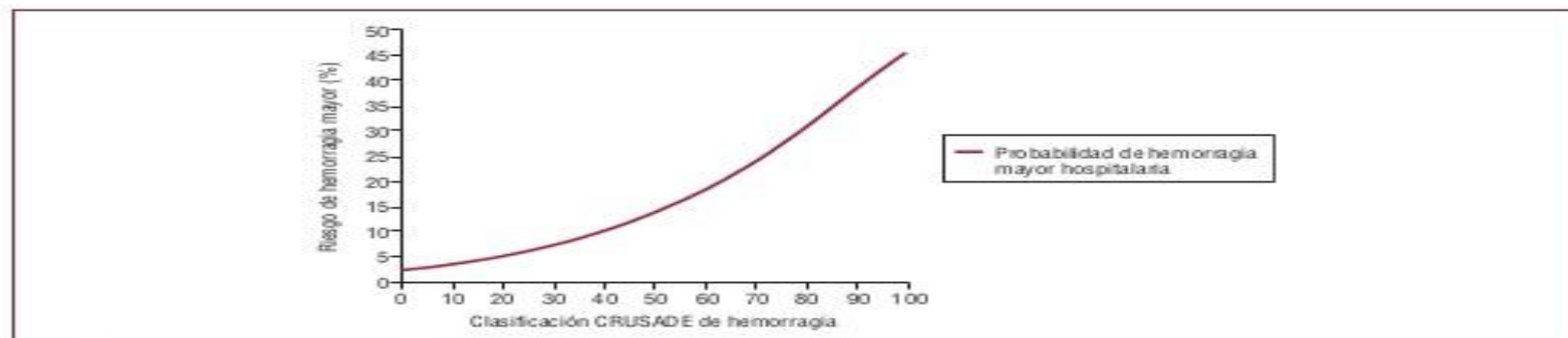


Figura 2. Riesgo de hemorragia mayor a lo largo del espectro de la clasificación CRUSADE de hemorragia (www.crusadebleedingscore.org/). CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelinees.

patía isquémica, estado de revascularización y evidencia de isquemia residual después de realizar una prueba no invasiva.

5. TRATAMIENTO

5.1. Fármacos antiisquémicos

Estos fármacos reducen el consumo miocárdico de oxígeno (disminuyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la precarga o

deprimiendo la contractilidad ventricular izquierda) o aumentan el aporte miocárdico de oxígeno (al inducir vasodilatación coronaria).

Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta inhiben competitivamente los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad. La evidencia de los efectos beneficiosos de

Recomendaciones para el diagnóstico y la estratificación del riesgo

Recomendaciones	Clase*	Nivel ^b	Ref. ^c
En pacientes con sospecha de SCASEST, el diagnóstico y la estratificación del riesgo isquémico/hemorrágico a corto plazo se debe basar en la combinación de la historia clínica, síntomas, hallazgos físicos, ECG (monitorización del segmento ST continua o repetida) y biomarcadores.	I	A	16, 18, 27, 30, 56-58
Los pacientes con SCA deben ingresarse preferiblemente en unidades especializadas de dolor torácico o unidades coronarias.	I	C	47
Se recomienda el uso de clasificaciones de riesgo establecidas para el pronóstico y el sangrado (p. e., GRACE, CRUSADE).	I	B	50, 83
Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones en un plazo de 10 min desde el primer contacto médico, que debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia. Esto debe repetirse en caso de recurrencia de síntomas y después de 6-9 y 24 h, y antes del alta hospitalaria.	I	B	17, 38
Se recomiendan otras derivaciones para el ECG (V_{aV} , V_{aV} , V_{r-V}) cuando las derivaciones habituales no son concluyentes.	I	C	38
Se debe tomar una muestra de sangre rápidamente para la determinación de troponinas (troponina cardíaca T o I). Los resultados deben estar disponibles en un plazo de 60 min. La prueba debe repetirse a las 6-9 h de la evaluación inicial si la primera determinación no es concluyente. Es aconsejable repetir la determinación después de 12-24 h si el estado clínico sigue indicando SCA.	I	A	27, 30
Se recomienda un protocolo rápido de exclusión (0 y 3 h) cuando se disponga de pruebas de alta sensibilidad para determinación de troponinas.	I	B	20, 21, 23
Se recomienda un ecocardiograma a todos los pacientes para evaluar la función ventricular izquierda general y regional y para descartar o confirmar un diagnóstico diferencial.	I	C	—
La angiografía coronaria está indicada en pacientes en los que se tenga que determinar la extensión de la enfermedad coronaria o de la lesión causal (véase la sección 5.4).	I	C	—
La angiografía coronaria por TC se debe considerar como una alternativa a la angiografía invasiva para excluir un SCA cuando hay una probabilidad baja a intermedia de enfermedad coronaria y cuando las troponinas y el ECG no se sean concluyentes.	IIa	B	37-41
En pacientes sin dolor recurrente, con ECG normal, troponinas negativas y clasificación de riesgo baja, se recomienda una prueba de estrés no invasiva para indicación de isquemia antes de decidir sobre la estrategia invasiva.	I	A	35, 54, 55

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelinees; ECG: electrocardiograma; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TC: tomografía computarizada.

*Clase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

fundamentalmente en pausas sinoauriculares nocturnas asintomáticas; se debe recomendar precaución con los pacientes con enfermedad sinoauricular avanzada o bloqueo AV de segundo o tercer grado, a menos que ya estén tratados con un marcapasos permanente. Se desconoce el mecanismo de la disnea y las pausas ventriculares¹¹⁷. Se ha observado un ligero aumento de la creatinina sérica con ticagrelor comparado con clopidogrel en el estudio PLATO, pero esta diferencia dejó de ser aparente 1 mes después de la finalización del tratamiento¹¹². Las tasas de anomalías gastrointestinales y sarpullidos fueron similares con ticagrelor y clopidogrel¹¹⁶.

5.2.2.4 Interrupción transitoria de los inhibidores de P2Y₁₂ para cirugía

El tratamiento antiplaquetario (oral) doble debe iniciarse precozmente en los pacientes con SCASEST, ya que los beneficios son mayo-

mente (RR = 0,82; IC95%, 0,58-1,16) comparados con después de la cirugía (RR = 0,97; IC95%, 0,75-1,26). Las tasas de hemorragias mayores fueron más elevadas con clopidogrel (RR = 1,27; IC95%, 0,96-1,69), pero parecían reducirse si el clopidogrel se interrumpía los 5 días previos a la intervención quirúrgica. Algunos estudios observacionales posteriores han demostrado un aumento significativo de las tasas de transfusión sanguínea y reintervención, pero no de la mortalidad, cuando el clopidogrel se administraba los 5 días previos a la CABG¹¹⁸⁻¹⁴⁰. En el estudio ACUITY, se sometió a 1.539 pacientes a CABG; el 50,9% de ellos había recibido clopidogrel antes de la intervención. Los pacientes expuestos a clopidogrel tuvieron una hospitalización prolongada (12 frente a 8,9 días; p = 0,0001), pero menos episodios isquémicos (muerte IAM o revascularización no programada) a los 30 días (el 12,7 frente al 17,3%; p < 0,01), y no presentaron una tasa de hemorragias mayores no quirúrgicas más elevada (el 3,4 frente al

Recomendaciones para los fármacos antiplaquetarios orales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe administrar AAS a todos los pacientes que no tengan contraindicaciones para una dosis de carga inicial de 150-300 mg y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg diarios a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	107, 108
Se debe añadir un inhibidor P2Y ₁₂ al AAS lo antes posible y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones, como riesgo excesivo de sangrado	I	A	110, 110, 112
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones (preferiblemente no omeprazol) en combinación con la antiagregación plaquetaria doble para pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, y es adecuado en pacientes con múltiples factores de riesgo adicionales (infección por <i>Helicobacter pylori</i> , edad > 65 años, uso concomitante de anticoagulantes o esteroides)	I	A	125-127
Se desaconseja la interrupción prolongada o permanente de inhibidores P2Y ₁₂ en los 12 meses siguientes al episodio principal, excepto cuando esté clínicamente indicado	I	C	—
Se recomienda ticagrelor (180 mg dosis de carga, 90 mg dos. veces al día) para todos los pacientes con un riesgo de episodios isquémicos de moderado a alto (p. ej., tropoinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B	132
Se recomienda prasugrel (60 mg dosis de carga, 30 mg dosis diaria) para pacientes que nunca han tomado inhibidores P2Y ₁₂ (especialmente diabéticos) de los que se conozca la anatomía coronaria y que vayan a someterse a ICP, excepto si hay riesgo elevado de hemorragia que ponga en peligro la vida u otras complicaciones ^d	I	B	130
Se recomienda clopidogrel (300 mg dosis de carga, 75 mg dosis diaria) para pacientes a los que no se puede tratar con ticagrelor o prasugrel	I	A	110, 146, 147
Se recomienda una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg (o una dosis suplementaria de 300 mg en el momento de la ICP después de una dosis inicial de carga de 300 mg) para pacientes programados para estrategia invasiva cuando no se pueda administrar ticagrelor o prasugrel	I	B	108, 114, 115
Se debe considerar una dosis más elevada de mantenimiento de clopidogrel de 150 mg diarios durante los primeros 7 días para pacientes manejados con ICP que no tengan riesgo elevado de hemorragia	IIa	B	108
No se aconseja aumentar sistemáticamente la dosis de mantenimiento de clopidogrel basándose en las pruebas de función plaquetaria, pero puede considerarse en casos seleccionados	IIb	B	124
Se puede considerar la notificación o determinación de la función plaquetaria en casos seleccionados cuando se usa clopidogrel	IIb	B	119, 121
En pacientes pretratados con inhibidores P2Y ₁₂ que necesitan cirugía mayor no urgente (incluida CABG), se debe considerar posponer la cirugía al menos 5 días tras la interrupción de ticagrelor o clopidogrel y 7 días en el caso del prasugrel, cuando sea clínicamente factible y el paciente no presente riesgo elevado de episodios isquémicos	IIa	C	—
Se debe considerar reiniciar el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel después de la CABG en cuanto se considere seguro	IIa	B	134
No está recomendado combinar AAS con un AINE (inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivo)	III	C	—

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; COX: ciclooxigenasa; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

^dEn las «Guías de Práctica Clínica sobre Revascularización», el prasugrel tiene una recomendación IIa como indicación general, incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel o anatomía coronaria no conocida. Aquí la recomendación de clase I se refiere al subgrupo e específicamente definido.

fundamentalmente en pausas sinusauriculares nocturnas asintomáticas; se debe recomendar precaución con los pacientes con enfermedad sinoauricular avanzada o bloqueo AV de segundo o tercer grado, a menos que ya estén tratados con un marcapasos permanente. Se desconoce el mecanismo de la disnea y las pausas ventriculares¹¹⁷. Se ha observado un ligero aumento de la creatinina sérica con ticagrelor comparado con clopidogrel en el estudio PLATO, pero esta diferencia dejó de ser aparente 1 mes después de la finalización del tratamiento¹¹². Las tasas de anomalías gastrointestinales y sarpullidos fueron similares con ticagrelor y clopidogrel¹¹⁶.

5.2.2.4 Interrupción transitoria de los inhibidores de P2Y₁₂ para cirugía

El tratamiento antiplaquetario (oral) doble debe iniciarse precozmente en los pacientes con SCASEST, ya que los beneficios son mayo-

mente (RR = 0,82; IC95%, 0,58-1,16) comparados con después de la cirugía (RR = 0,97; IC95%, 0,75-1,26). Las tasas de hemorragias mayores fueron más elevadas con clopidogrel (RR = 1,27; IC95%, 0,96-1,69), pero parecían reducirse si el clopidogrel se interrumpía los 5 días previos a la intervención quirúrgica. Algunos estudios observacionales posteriores han demostrado un aumento significativo de las tasas de transfusión sanguínea y reintervención, pero no de la mortalidad, cuando el clopidogrel se administraba los 5 días previos a la CABG¹¹⁸⁻¹⁴⁰. En el estudio ACUITY, se sometió a 1.539 pacientes a CABG; el 50,9% de ellos había recibido clopidogrel antes de la intervención. Los pacientes expuestos a clopidogrel tuvieron una hospitalización prolongada (12 frente a 8,9 días; p = 0,0001), pero menos episodios isquémicos (muerte IAM o revascularización no programada) a los 30 días (el 12,7 frente al 17,3%; p < 0,01), y no presentaron una tasa de hemorragias mayores no quirúrgicas más elevada (el 3,4 frente al

Recomendaciones para los fármacos antiplaquetarios orales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe administrar AAS a todos los pacientes que no tengan contraindicaciones para una dosis de carga inicial de 150-300 mg y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg diarios a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	107, 108
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones (preferiblemente no omeprazol) en combinación con la antiagregación plaquetaria doble para pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, y es adecuado en pacientes con múltiples factores de riesgo adicionales (infección por <i>Helicobacter pylori</i> , edad > 65 años, uso concomitante de anticoagulantes o esteroides)	I	A	125-127
Se desaconseja la interrupción prolongada o permanente de inhibidores P2Y ₁₂ en los 12 meses siguientes al episodio principal, excepto cuando esté clínicamente indicado	I	C	—
Se recomienda ticagrelor (180 mg dosis de carga, 90 mg dos veces al día) para todos los pacientes con un riesgo de episodios isquémicos de moderado a alto (en el momento de la ICP) o un episodio en el momento de la ICP de alta gravedad, incluso los pretratados con clopidogrel (150 mg dosis de carga o 75 mg dosis de mantenimiento) o ticagrelor (150 mg dosis de carga o 75 mg dosis de mantenimiento)	I	B	132
Se recomienda prasugrel (60 mg dosis de carga, 60 mg dosis diaria) para todos los pacientes con un riesgo de episodios isquémicos de moderado a alto (especialmente diabéticos) de los que se conozca la anatomía coronaria y que vayan a someterse a ICP, excepto si ha y riesgo elevado de hemorragia que ponga en peligro la vida u otras complicaciones ^d	I	B	130
Se recomienda clopidogrel (300 mg dosis de carga, 75 mg dosis diaria) para pacientes a los que no se puede tratar con ticagrelor o prasugrel	I	A	110, 146, 147
Se recomienda una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg (o una dosis suplementaria de 300 mg en el momento de la ICP) después de la dosis de carga de 300 mg para pacientes programados para estrategia invasiva cuando no se pueda administrar ticagrelor o prasugrel	I	B	108, 114, 115
Se debe considerar una dosis más elevada de mantenimiento de clopidogrel de 150 mg diarios durante los primeros 7 días para pacientes tratados con ICP que no tengan riesgo elevado de hemorragia	IIa	B	108
No se aconseja aumentar sistemáticamente la dosis de mantenimiento de clopidogrel basándose en las pruebas de función plaquetaria, pero puede considerarse en casos seleccionados	IIb	B	124
Se puede considerar la genotipificación o determinación de la función plaquetaria en casos seleccionados cuando se usa clopidogrel	IIb	B	119, 121
En pacientes pretratados con inhibidores P2Y ₁₂ que necesitan cirugía mayor no urgente (incluida CABG), se debe considerar posponer la cirugía al menos 5 días tras la interrupción de ticagrelor o clopidogrel y 7 días en el caso del prasugrel, cuando sea clínicamente factible y el paciente no presente riesgo elevado de episodios isquémicos	IIa	C	—
Se debe considerar reiniciar el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel después de la CABG en cuando se considere seguro	IIa	B	134
No está recomendado combinar AAS con un AINE (inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivo)	III	C	—

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; COX: ciclooxigenasa; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

^dEn las «Guías de Práctica Clínica sobre Revascularización», el prasugrel tiene una recomendación IIa como indicación general, incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel o anatomía coronaria no conocida. Aquí la recomendación de clase I se refleja al subgrupo e específicamente definido.

Apartir del 2015 no es mas así

**¿Clopidogrel a todos
los síndromes
coronarios agudos al
ingreso a la unidad
coronaria?**

The American Journal of Cardiology

Volume 115, Issue 8, April 2015, Pages 1019–1026

**Prognostic Impact of Clopidogrel
Pretreatment in Patients With Acute
Coronary Syndrome Managed Invasively**

Analyzed the prognostic impact of clopidogrel pretreatment in a large cohort of invasively managed patients with ACS. In hospital,

The American Journal of Cardiology

Volume 115, Issue 8, April 2015, Pages 1019–1026

Prognostic Impact of Clopidogrel Pretreatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Managed Invasively

Pretreatment with clopidogrel reduced the occurrence of death and thrombotic outcomes at the cost of minor bleeding. Those benefits exclusively affected ST-elevation myocardial infarction cases. **The potential benefit of routine upstream pretreatment in patients with non–ST-elevation ACS should be reappraised at the present.**

Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis

BMJ 2014; 349 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6269>

(Published 24 October 2014) Cite this as: BMJ 2014;349:g6269

Conclusion In patients presenting with non-ST elevation ACS, pretreatment with thienopyridines is associated with no significant reduction of mortality but with a significant excess of major bleeding no matter the strategy adopted, invasive or not. Our results **do not support a strategy of routine pretreatment in patients with non-ST elevation AC**



GIFAK.NET

Ojo sin supra del ST

GIFAK.NET

Clopidogrel **NO a
los síndromes
coronarios agudos
sin elevación del ST
al ingreso a la
unidad coronaria**

Clopidogrel

- No requiere ajuste por edad o función renal.
- En PTCA se da una dosis de carga de 300 mgs y luego se continua con 75 mgs c/d por al menos 1 año.
- Se asocia menos frecuentemente a neutropenia y PTT pero incrementa el riesgo de sangrado SNC.

ANTIAGREGACIÓN POST ANGIOPLASTIA CON STENT MEDICAD *DAT*

Dual antiplatelet therapy (aspirin), which is the combination of [aspirin](#) and a P2Y₁₂ receptor blocker to reduce the risk of myocardial infarction (MI) or death. **For most patients, we recommend aspirin 75 to 100 mg daily plus [clopidogrel](#) 75 mg daily for at least 12 months and we continue DAPT for at least an additional 18 months in many of those who have tolerated such therapy**

Seis meses...

Un año.....

Dos años

Toda la vida.....

Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial

Francesco Costa , Pascal Vranckx , Sergio Leonardi , Elisabetta Moscarella , Giuseppe Ando , Paolo Calabro , Giuseppe Oreto , Felix Zijlstra , Marco Valgimigli DOI:

<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv038> First published online:

25 February 2015

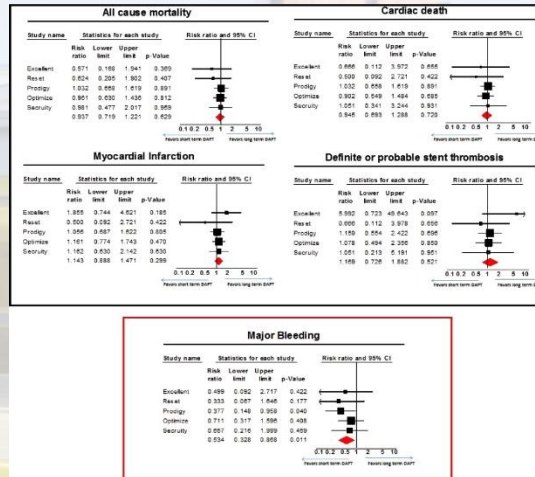
This analysis suggests that clinical presentation may be a treatment modifier with respect to DAPT duration after stenting consistent with the hypothesis that SCAD—but not ACS—patients are exposed to a significant increase in bleeding and net adverse clinical events when treated with 24-month compared with 6-month therapy

AN UPDATE META- ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS COMPARING SHORT- TERM AND LONG-TERM DUAL ANTIPLATELET THERAPY FOLLOWING DRUG-ELUTING STENTS

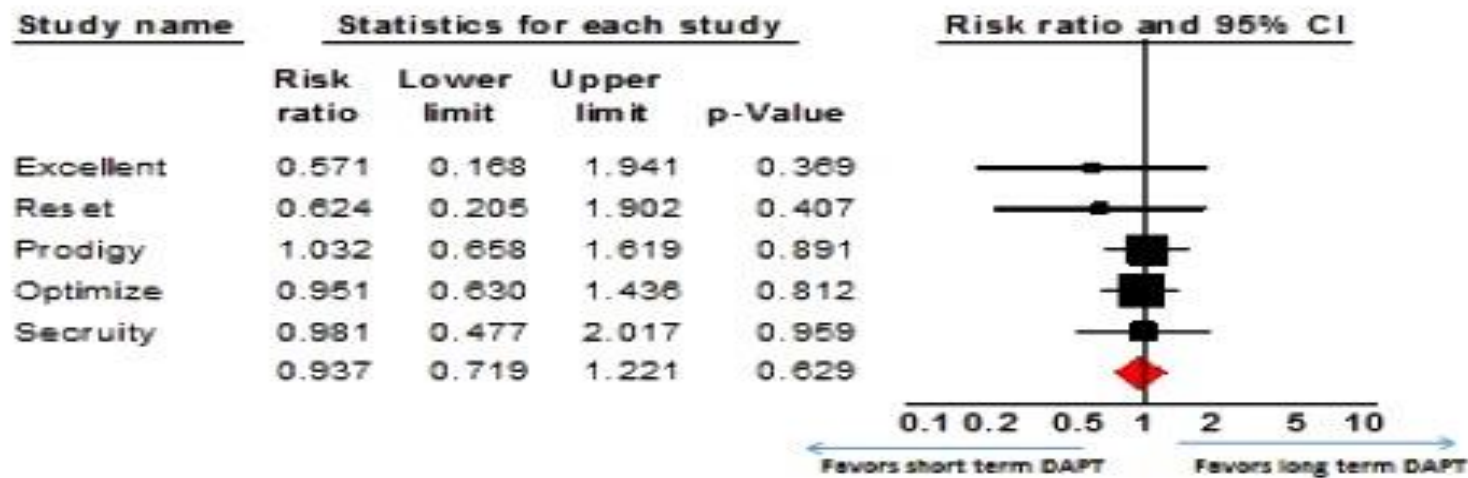
From: AN UPDATE META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS COMPARING SHORT-TERM AND LONG-TERM DUAL ANTIPLATELET THERAPY FOLLOWING DRUG-ELUTING STENTS

J Am Coll Cardiol. 2015;65(10_S). doi:10.1016/S0735-1097(15)61639-4

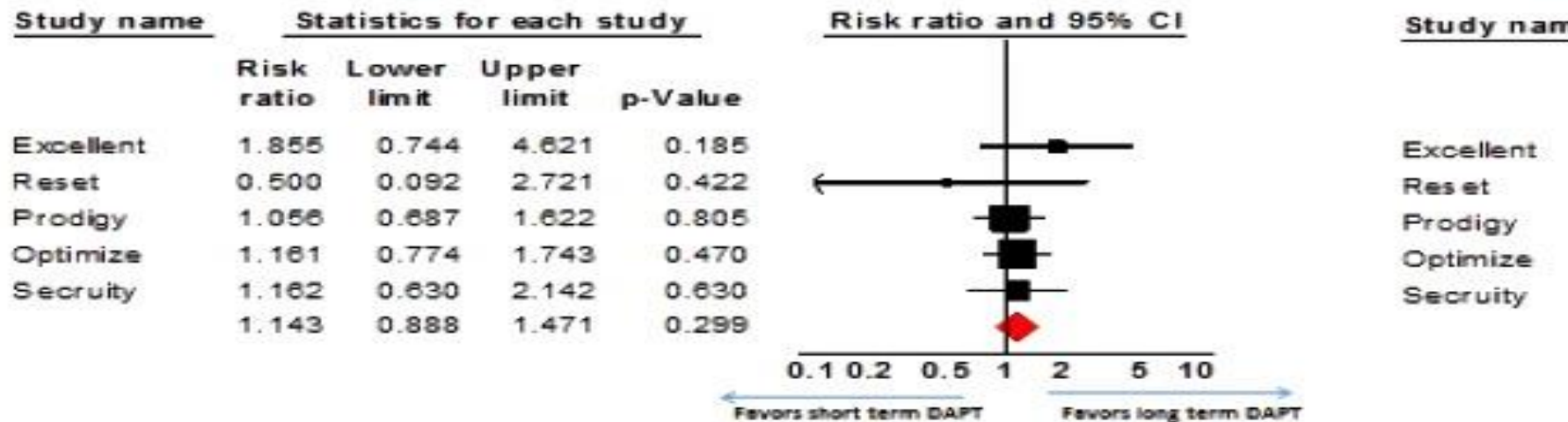
Updated meta-analysis of randomized trials to assess the efficacy and safety of ≤ 6 months versus ≥ 12 months DAPT after implantation of DES



All cause mortality



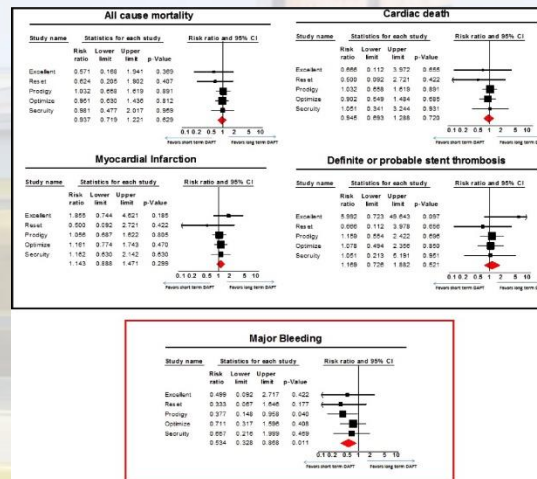
Myocardial Infarction



From: AN UPDATE META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS COMPARING SHORT-TERM AND LONG-TERM DUAL ANTIPLATELET THERAPY FOLLOWING DRUG-ELUTING STENTS

J Am Coll Cardiol. 2015;65(10_S). doi:10.1016/S0735-1097(15)61639-4

Updated meta-analysis of randomized trials to assess the efficacy and safety of ≤ 6 months versus ≥ 12 months DAPT after implantation of DES

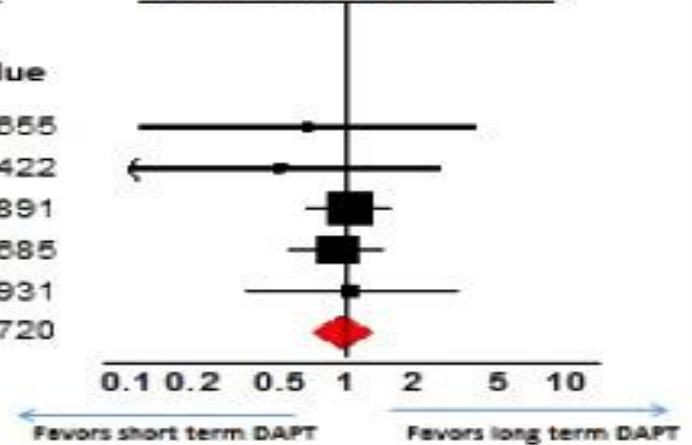


Cardiac death

and 95% CI

Study name	Statistics for each study			
	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
Excellent	0.666	0.112	3.972	0.655
Res et	0.500	0.092	2.721	0.422
Prodigy	1.032	0.658	1.619	0.891
Optimize	0.902	0.549	1.484	0.685
Secruity	1.051	0.341	3.244	0.931
	0.945	0.693	1.288	0.720

Risk ratio and 95% CI



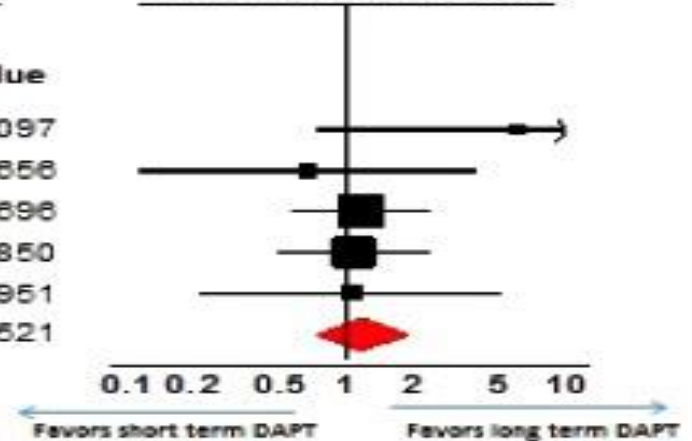
2 5 10
Favors long term DAPT

Definite or probable stent thrombosis

95% CI

Study name	Statistics for each study			
	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
Excellent	5.992	0.723	49.643	0.097
Res et	0.666	0.112	3.978	0.656
Prodigy	1.159	0.554	2.422	0.696
Optimize	1.078	0.494	2.356	0.850
Secruity	1.051	0.213	5.191	0.951
	1.169	0.726	1.882	0.521

Risk ratio and 95% CI



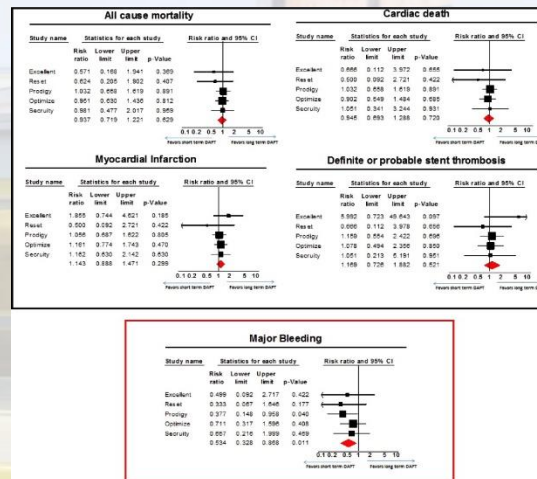
2 5 10
Favors long term DAPT

Major Bleeding

From: AN UPDATE META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS COMPARING SHORT-TERM AND LONG-TERM DUAL ANTIPLATELET THERAPY FOLLOWING DRUG-ELUTING STENTS

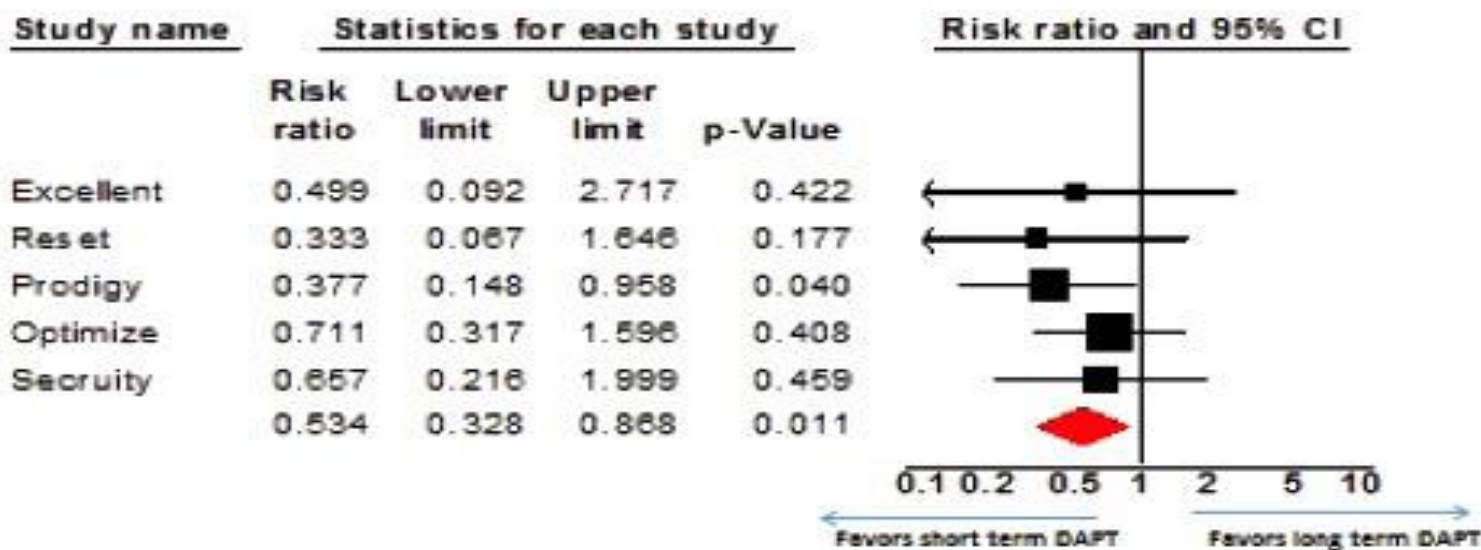
J Am Coll Cardiol. 2015;65(10_S). doi:10.1016/S0735-1097(15)61639-4

Updated meta-analysis of randomized trials to assess the efficacy and safety of ≤ 6 months versus ≥ 12 months DAPT after implantation of DES





Major Bleeding



Extended-duration DAPT was not associated with cardiovascular or mortality benefits after implantation of DES, although the risk of major bleeding was significantly lower with shorter duration of therapy.

Seis meses...

Un año.....

Dos años

Toda la vida.....

Seis meses...





From: Resistance to clopidogrel: A review of the evidence

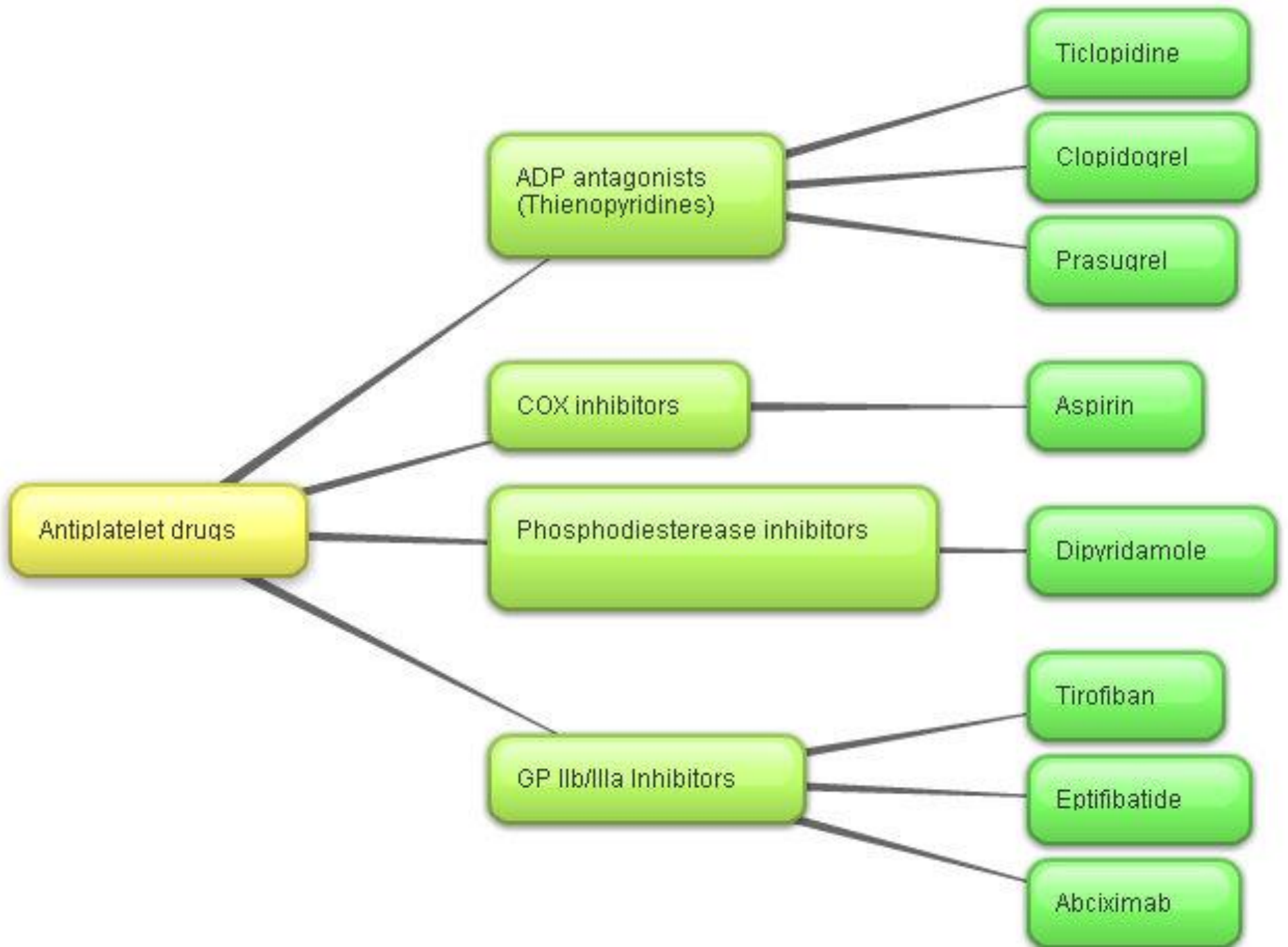
J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1157-1164. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.034

Extrinsic mechanisms

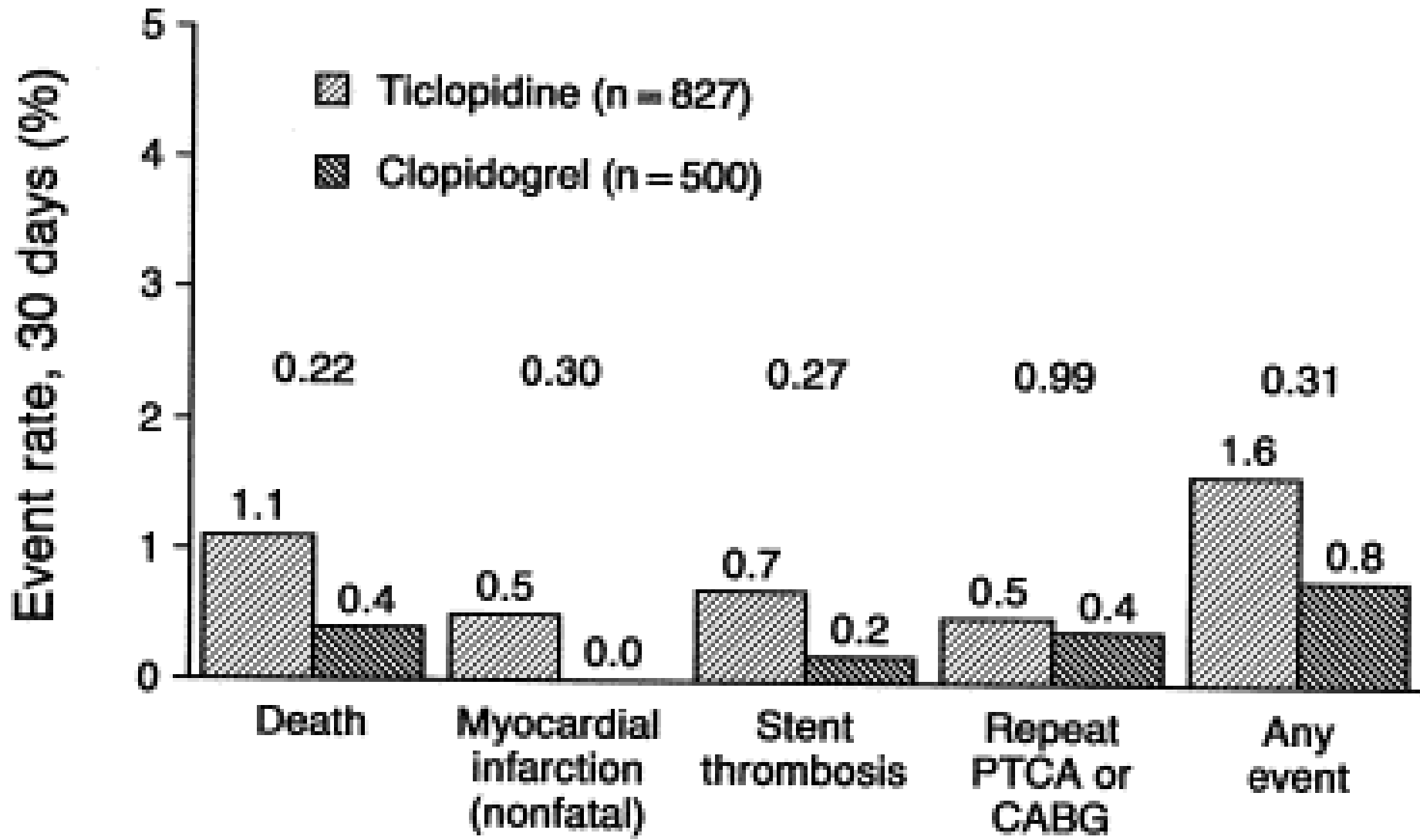
- 1. Patient non-compliance**
- 2. Under-dosing or inappropriate dosing of clopidogrel**
- 3. Drug-drug interactions involving CYP3A4**

Intrinsic mechanisms

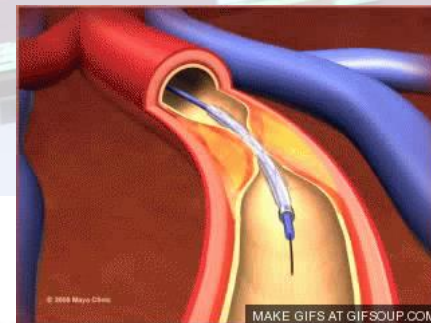
- 1. Genetic variables**
 - a. Polymorphisms of P2Y₁₂ receptor**
 - b. Polymorphisms of CYP3As**
- 2. Increase release of ADP**
- 3. Alternate pathways of platelet activation:**
 - a. Failure to inhibit catecholamine-mediated platelet activation (epinephrine)**
 - b. Greater extent of P2Y₁-dependent platelet aggregation**
 - c. Up-regulation of P2Y₁₂-independent pathways (thrombin, thromboxane A₂, collagen)**



Ticlopidina/Clopidogrel



Prasugrel/Clopidogrel

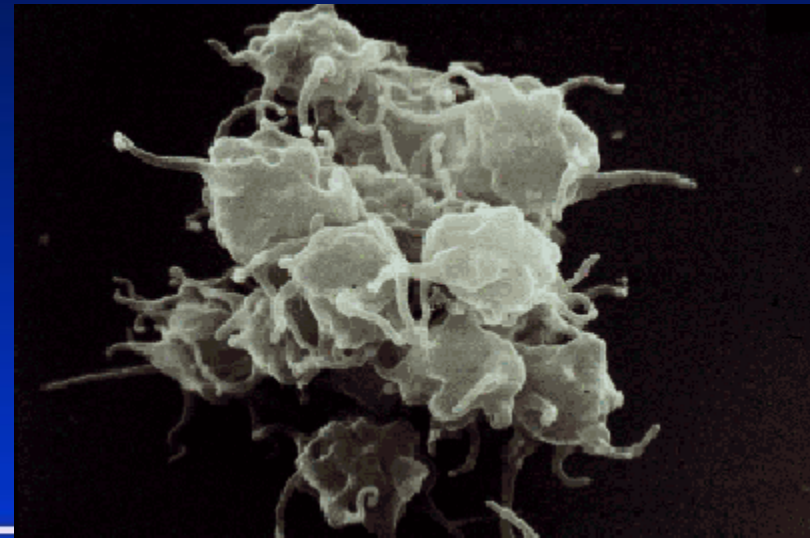
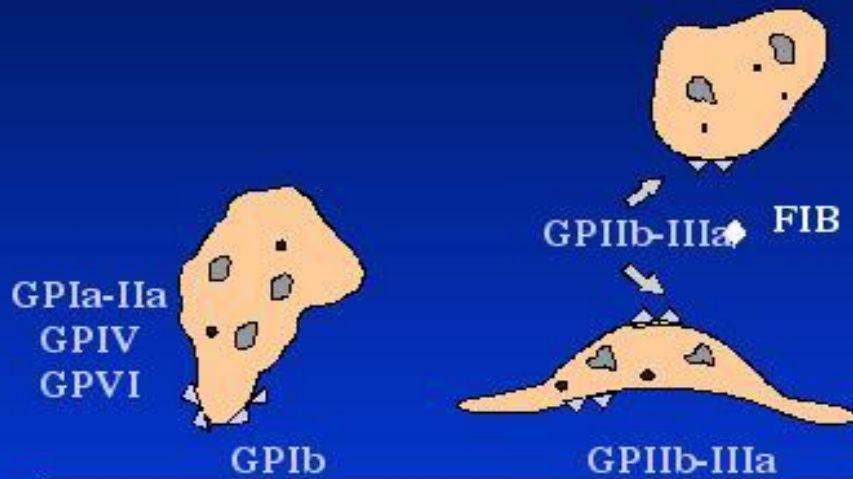


Evaluar cuantitativamente la relación **riesgo/beneficio** para prasugrel.

Por cada 1000 pacientes tratados con prasugrel en lugar de con clopidogrel se evitarán 22 IM no fatales, pero se producirán 5 sangrados con compromiso vital, de los que 3 fallecerán.



PLATELET FUNCTIONS



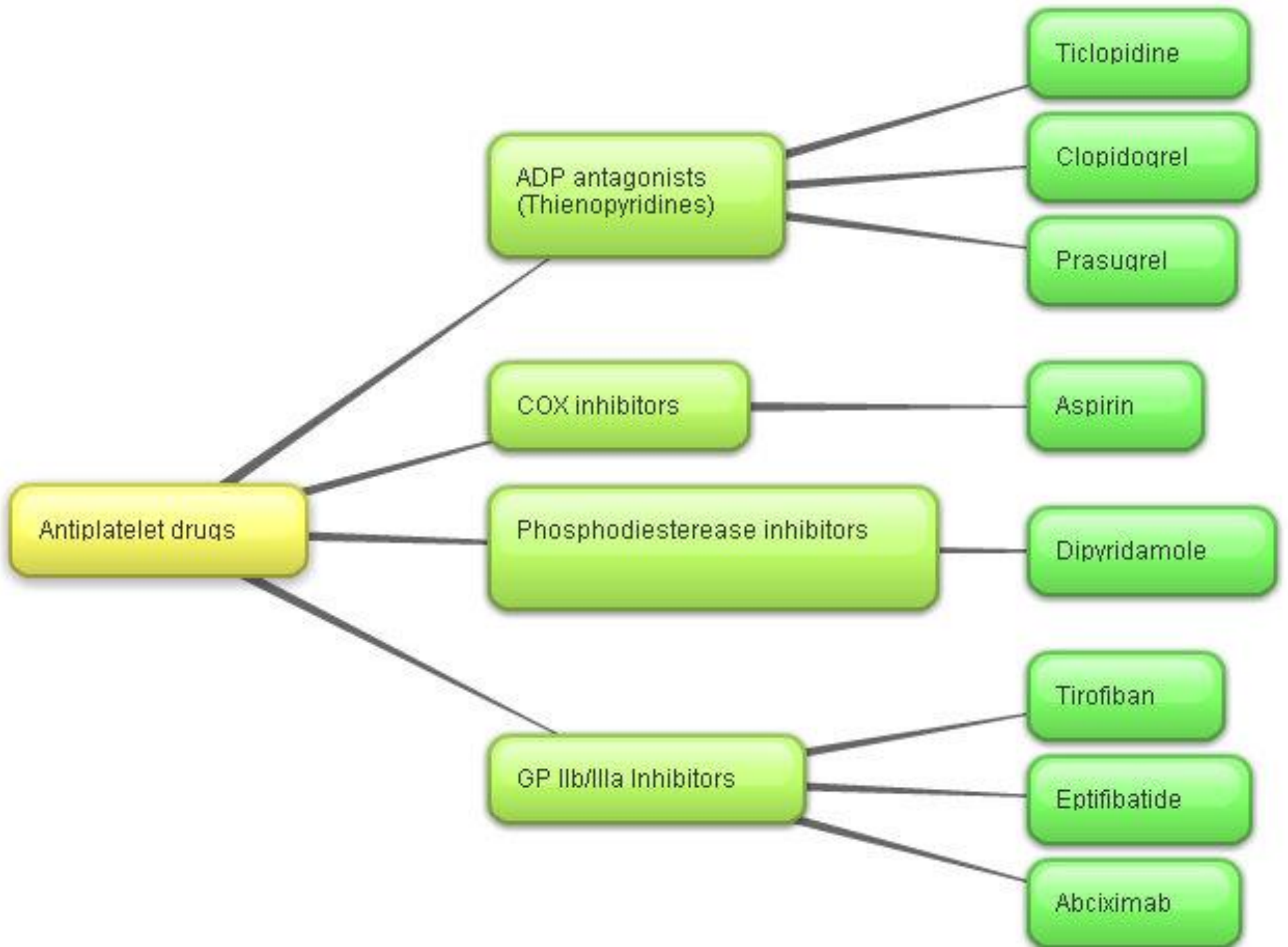
Collagen

VWF

CONTACT

ADHESION

AGGREGATION AND RELEASE



INHIBIDORES DE P2Y12

TIENOPIRIDINAS

Clopidogrel

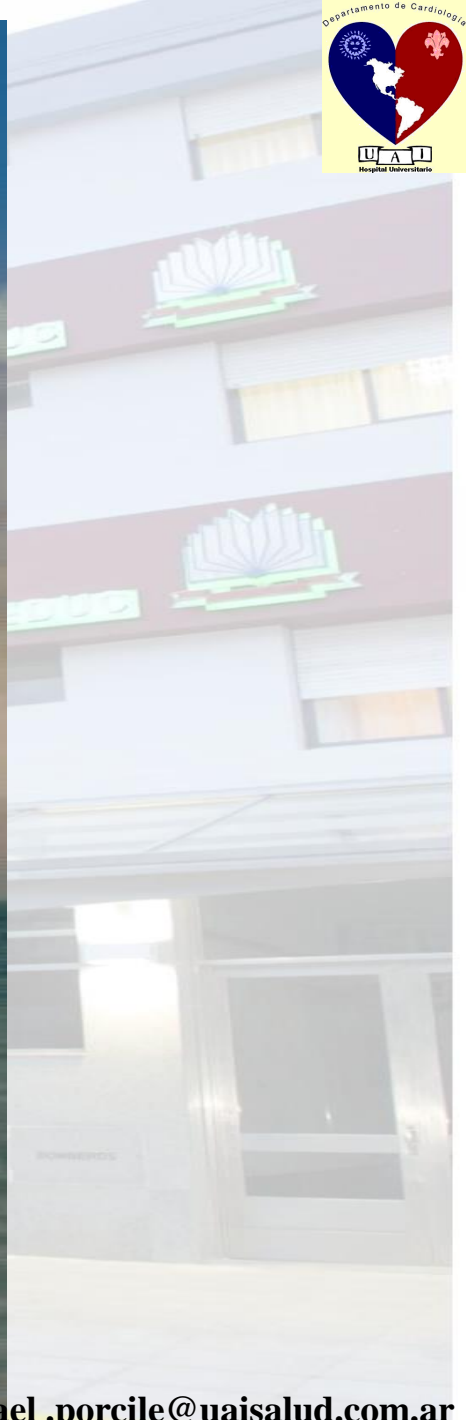
Prasugrel

y nuevos Greles

TRIAZOLOPIRIDINAS

Ticagrelor

Nuevos Greloros



Inhibidores P2Y12



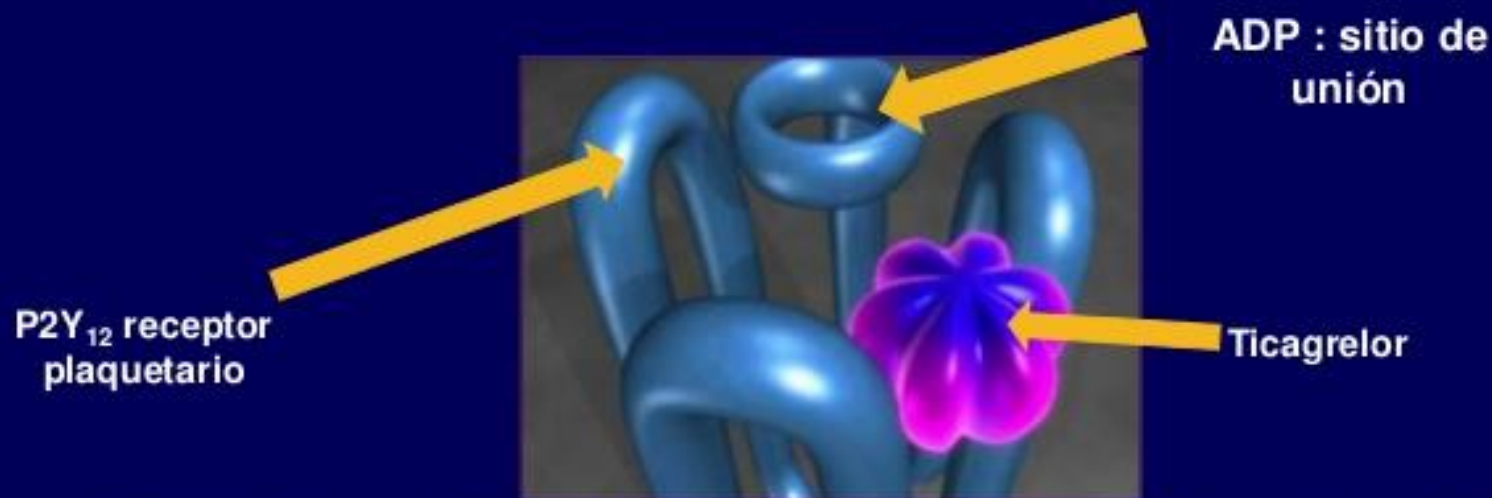
Características	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	2 pasos	1 paso	Activo
Comienzo	2-4 hs	30 min	30 min
Duración (días)	3-10	5-10	3-4
Días susp. Cir	5	7	5



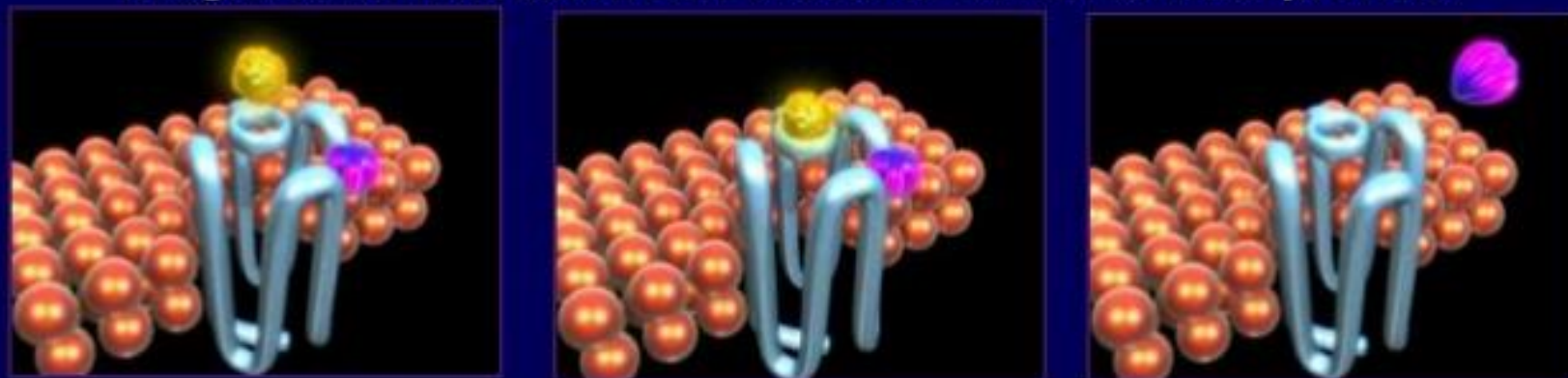
Inhibidores P2Y12

Características	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	2 pasos	1 paso	Activo
Comienzo	2-4 hs	30 min	30 min
Duración (días)	3-10	5-10	3-4
Días susp. Cir	5	7	5

Ticagrelor: mecanismo de acción



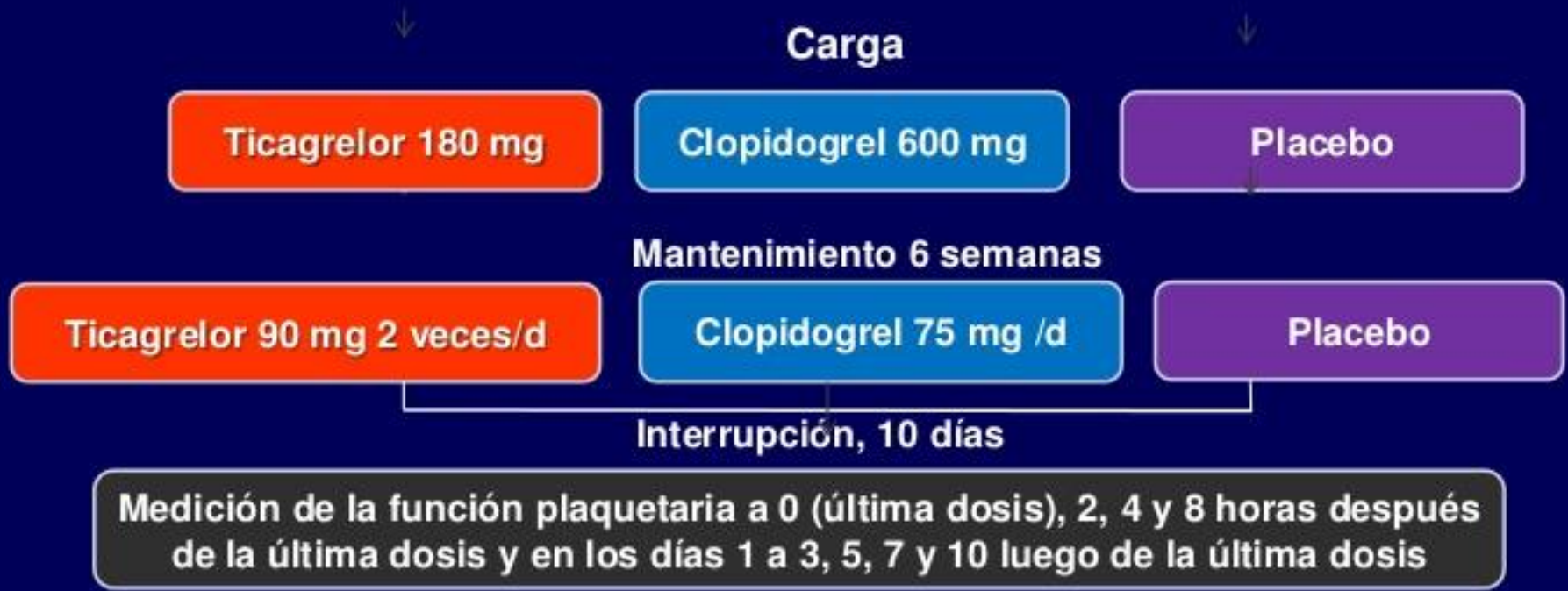
Ticagrelor no interactúa con el sitio de unión del receptor ADP



Ticagrelor unión directa al receptor P2Y₁₂ en forma reversible:
inhibe la agregación y activación plaquetaria



Diseño del estudio ONSET/OFFSET



Conclusiones de ONSET/OFFSET

- El estudio **ONSET/OFFSET** en pacientes con enfermedad coronaria estable, tratados con AAS, demostró que, comparado con clopidogrel:
 - Ticagrelor tiene un comienzo de acción más rápido; A los 30 minutos se observa un efecto antiplaquetario más significativo, (IPA 41% vs 8%)
 - Ticagrelor presenta un efecto inhibitorio mayor y sostenido durante el mantenimiento.
 - Ticagrelor tiene una pendiente de offset más rápida versus clopidogrel; el IPA de Ticagrelor en el día 3 es comparable a la de clopidogrel en el día 5.

PLATO - diseño del estudio



Pacientes con SCA con AI/NSTEMI (riesgo moderado-alto)
STEMI (en caso de ICP primaria).

Todos recibiendo aspirina (75-100 mg/día); tratamiento previo o no con clopidogrel;
Randomizados dentro de las 24 horas del evento índice (n=18624)

Clopidogrel

300 mg de dosis de carga (excepto en pretratados),
luego 75 mg 1 vez/día de mantenimiento

Ticagrelor

180 mg de dosis de carga, luego
90 mg 2 veces/día de mantenimiento

6-12 meses de exposición
Duración promedio 277 días

Endpoint primario:

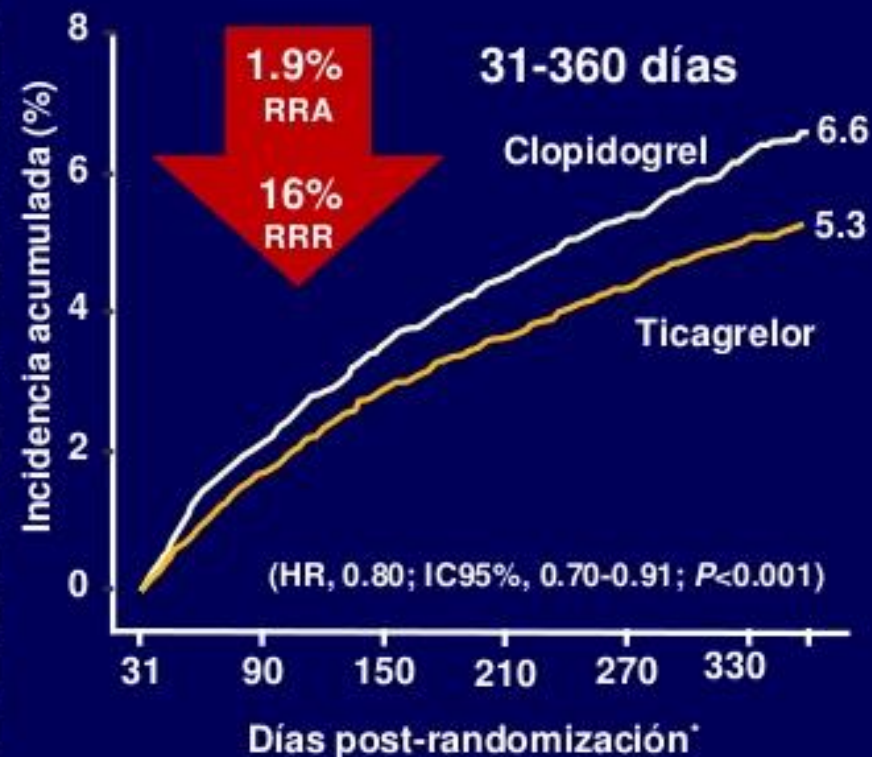
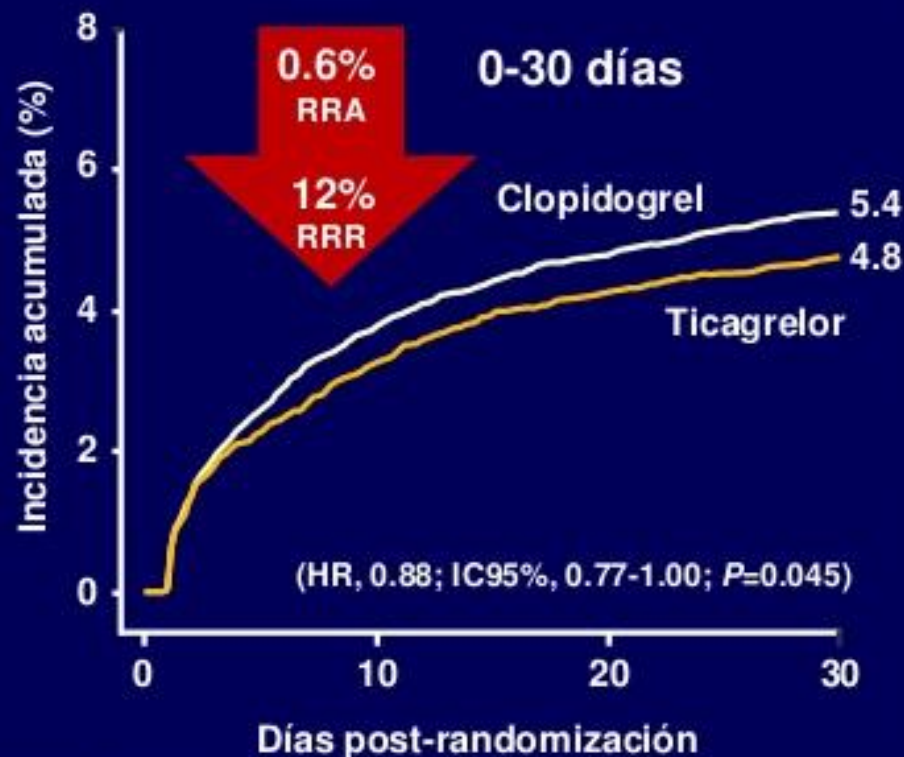
Endpoints secundarios:

- Combinación de muerte CV, IM o ACV
- Muerte CV, IM, ACV en pacientes propuestos para manejo invasivo
- Mortalidad total, IM o ACV
- Muerte CV, IM, ACV, isquemia recurrente, AIT o evento arterotrombótico
- Componentes del criterio primario (Muerte CV, IM y ACV)
- Muerte por cualquier causa
- Sangrado mayor total

Endpoint primario de seguridad:

ICP, intervención coronaria percutánea; CV, cardiovascular; AIT, ataque isquémico transitorio, IM, infarto de miocardio, ACV: accidente cerebrovascular transient ischemic attack .

Endpoint primario de eficacia a lo largo del tiempo (compuesto de muerte CV, IM o ACV)



Nro. en riesgo

Ticagrelor	9333	8942	8827	8763
Clopidogrel	9291	8875	8763	8688

8673	8543	8397	7028	6480	4822
8688	8437	8286	6945	6379	4751

*Excluyendo pacientes con algún evento primario durante los primeros 30 días





European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

Recommendations on antithrombotic therapy

Recommendations	Class ^a	Level ^b	GRADE	Ref ^c
In the acute phase of coronary artery syndromes and for the following 12 months, dual antiplatelet therapy with a P2Y12 inhibitor (ticagrelor or prasugrel) added to aspirin is recommended unless contraindicated due to such as excessive risk of bleeding.	I	B	Strong	501-503
Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	I	A	Strong	504, 505
In the chronic phase (>12 months) after myocardial infarction, aspirin is recommended for secondary prevention.	I	A	Strong	506, 507
In patients with non-cardioembolic transient ischaemic attack or ischaemic stroke, secondary prevention with either dipyridamole plus aspirin or clopidogrel alone is recommended.	I	A	Strong	508-511
In the case of intolerance to dipyridamole (headache) or clopidogrel, aspirin alone is recommended.	I	A	Strong	506, 507
In patients with non-cardioembolic cerebral ischaemic events, anticoagulation is not superior to aspirin and is not recommended.	III	B	Weak	512, 513
Aspirin or clopidogrel cannot be recommended in individuals without cardiovascular or cerebrovascular disease due to the increased risk of major bleeding.	III	B	Weak	507

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

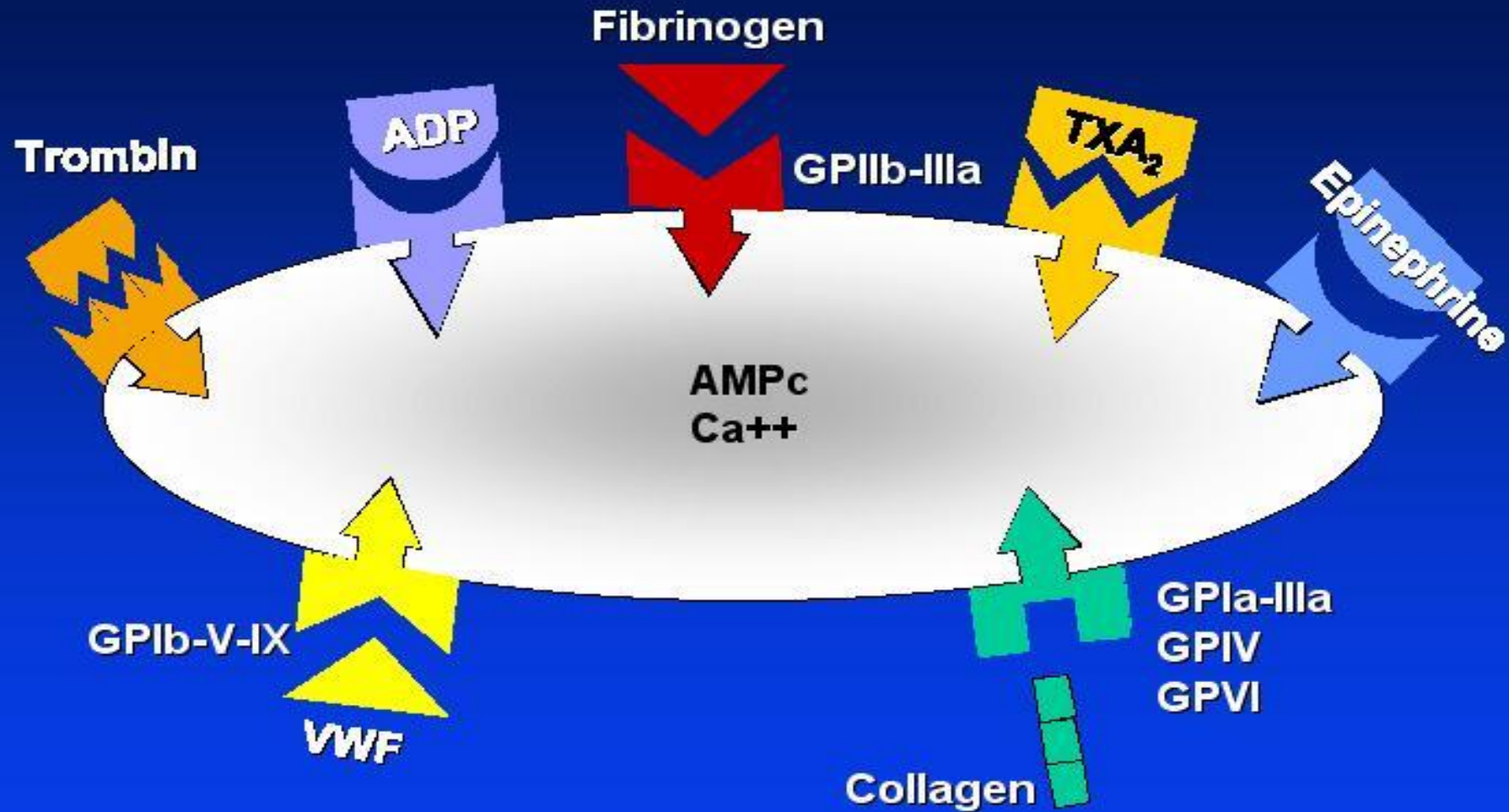
^cReferences.

Condition	Recommended Treatment	Evidence
Primary prevention	aspirin alone for patients in whom benefits outweigh risks	POPADAD, JPAD, USPSTF
Acute coronary syndromes [unstable angina, non-ST-segment elevation MI (NSTEMI), and ST-segment elevation MI (STEMI)]	Undergoing PCI: clopidogrel + aspirin for ≥ 1 year	CURE, COMMIT, CLARITY
	For some patients, prasugrel + aspirin or ticagrelor + aspirin may be a superior choice	TRITON, PLATO
	Not undergoing PCI: clopidogrel + aspirin for some patients for ≥ 1 year	CURE, COMMIT, CLARITY
	For some patients, ticagrelor + aspirin may be a superior choice	PLATO
Stable angina or past MI	aspirin	Antiplatelet Trialists' Collaboration, CHARISMA, CAPRIE
Elective PCI	clopidogrel + aspirin for ≥ 1 year	CREDO
Recent stroke	clopidogrel or aspirin + dipyridamole	MATCH, CHARISMA, ESPS2, ESPRIT, PRoFESS, SPS3
Past stroke	aspirin alone	CHARISMA, ATT
Peripheral artery disease	clopidogrel	CHARISMA, CAPRIE

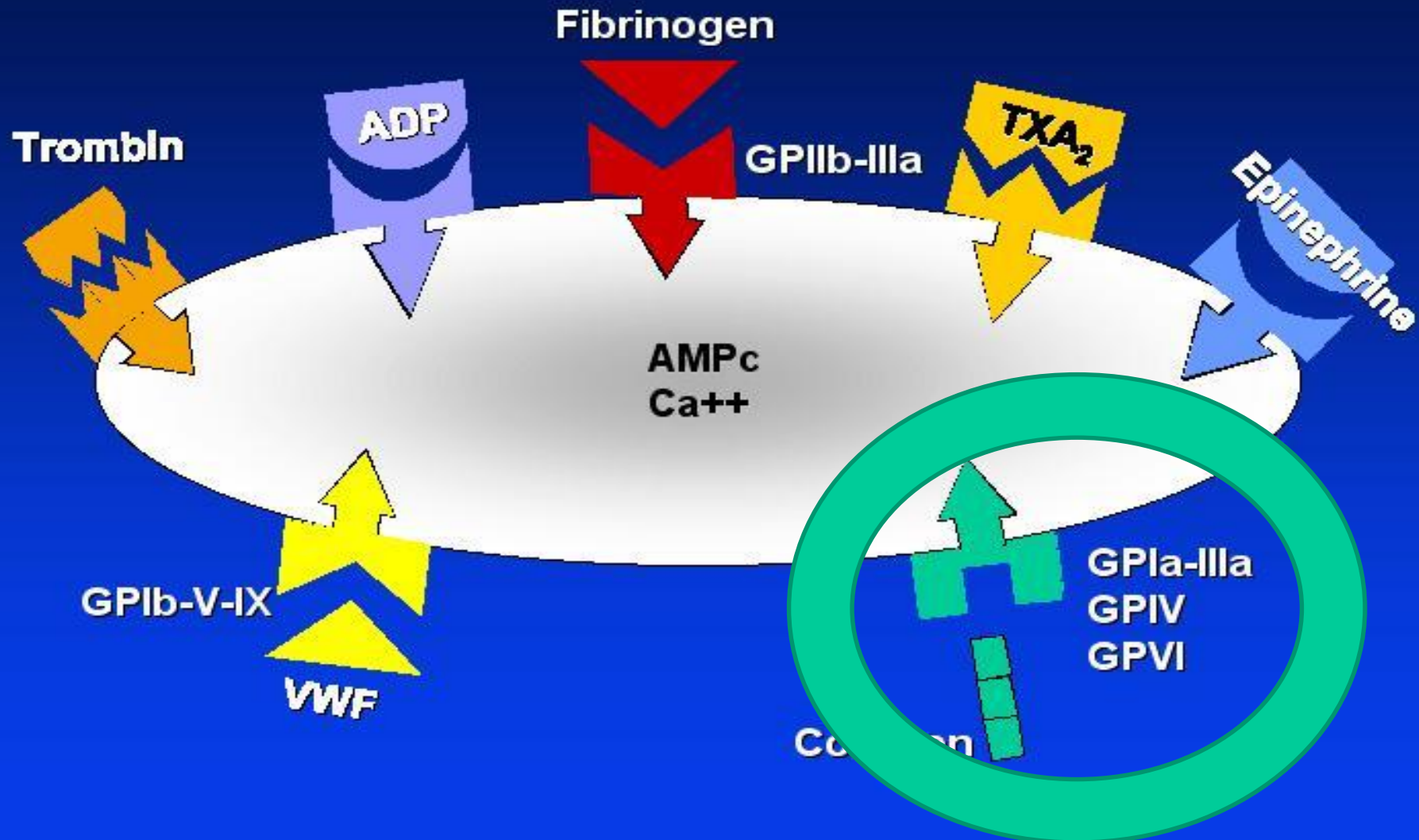
Café y preguntas

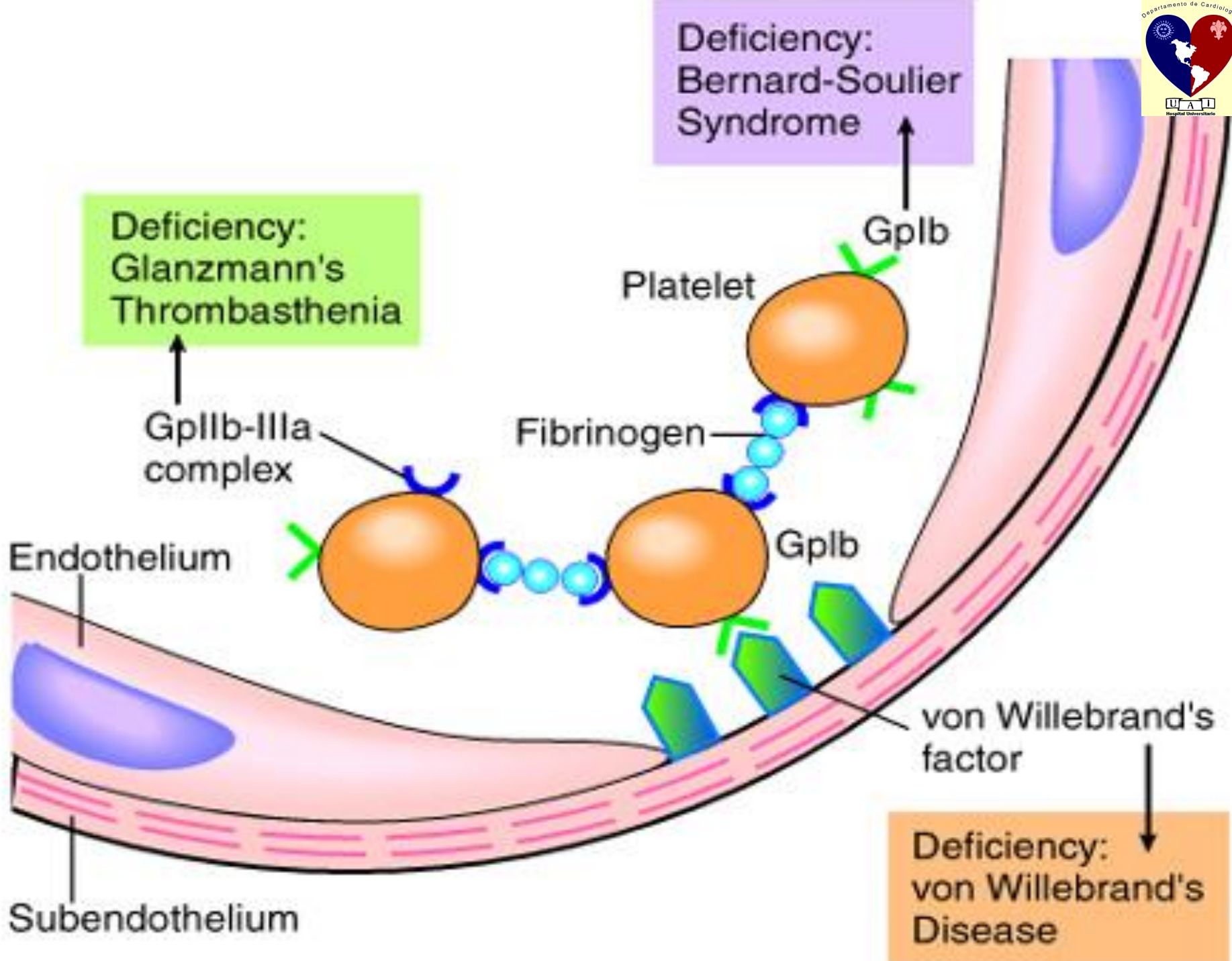


MECHANISMS OF PLATELET ACTIVATION

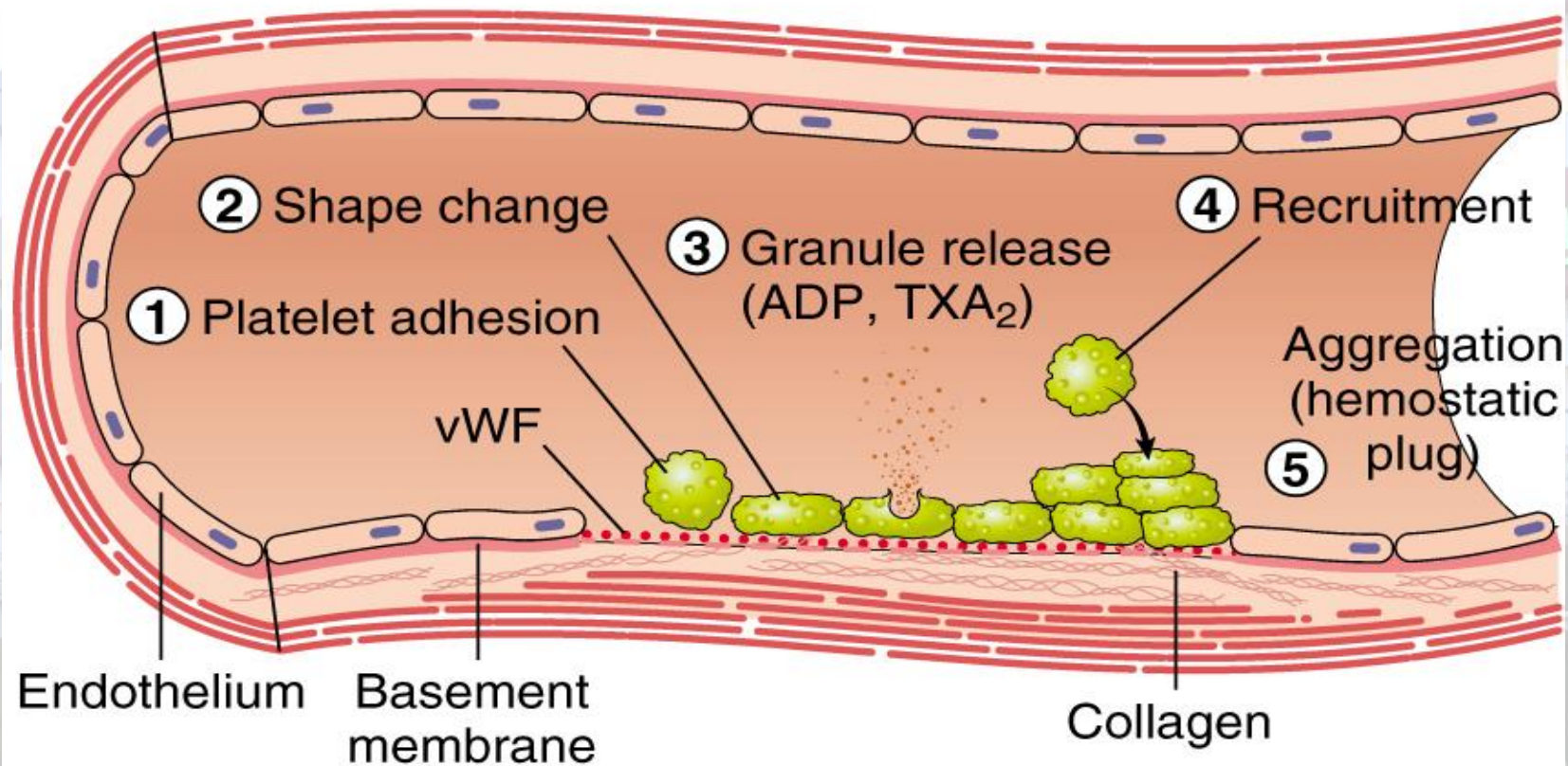


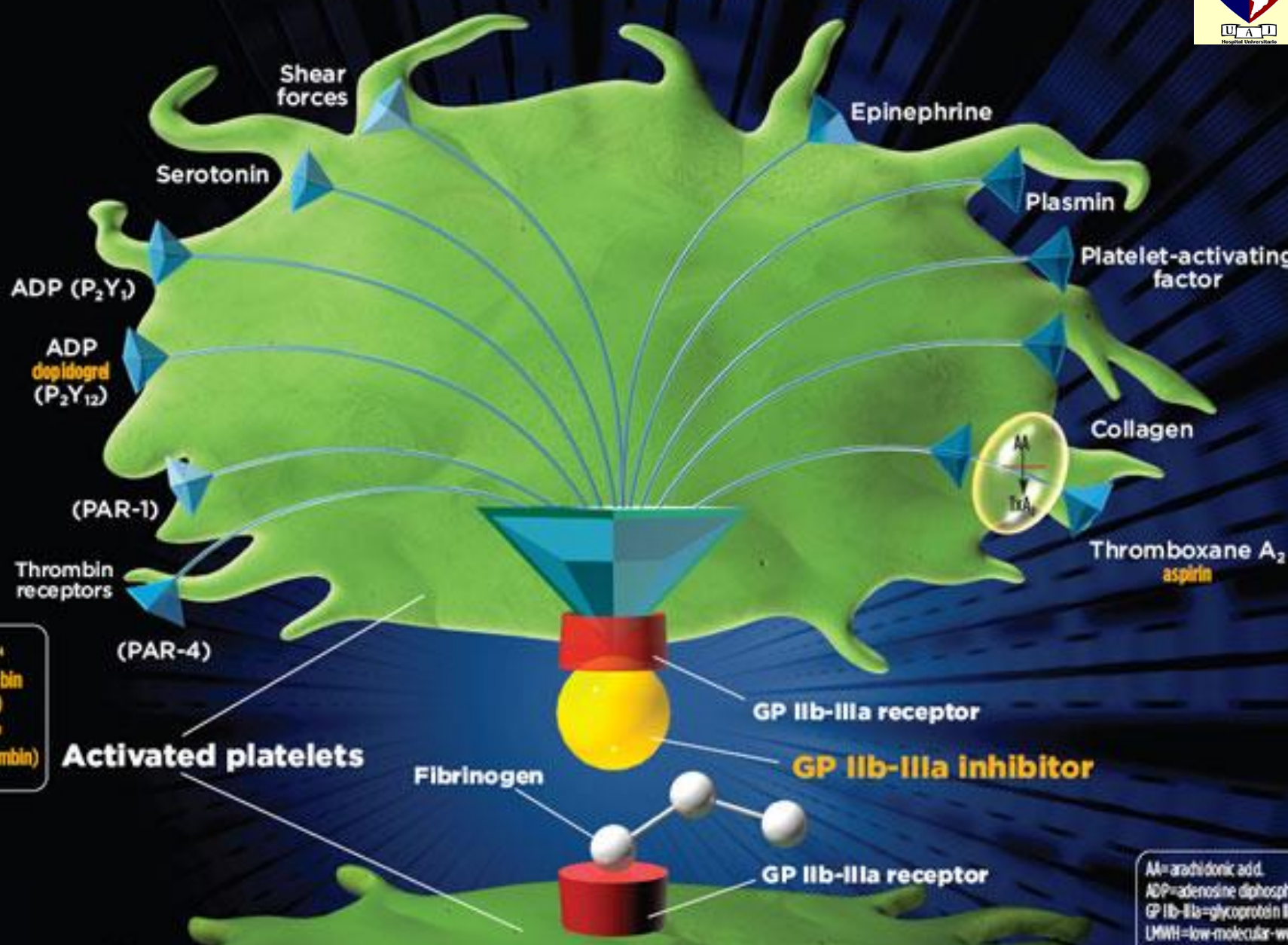
MECHANISMS OF PLATELET ACTIVATION





B. PRIMARY HEMOSTASIS





UFH, LMWH*
 (reduce thrombin generation)
 Bivalirudin*
 (inactivates thrombin)

Activated platelets

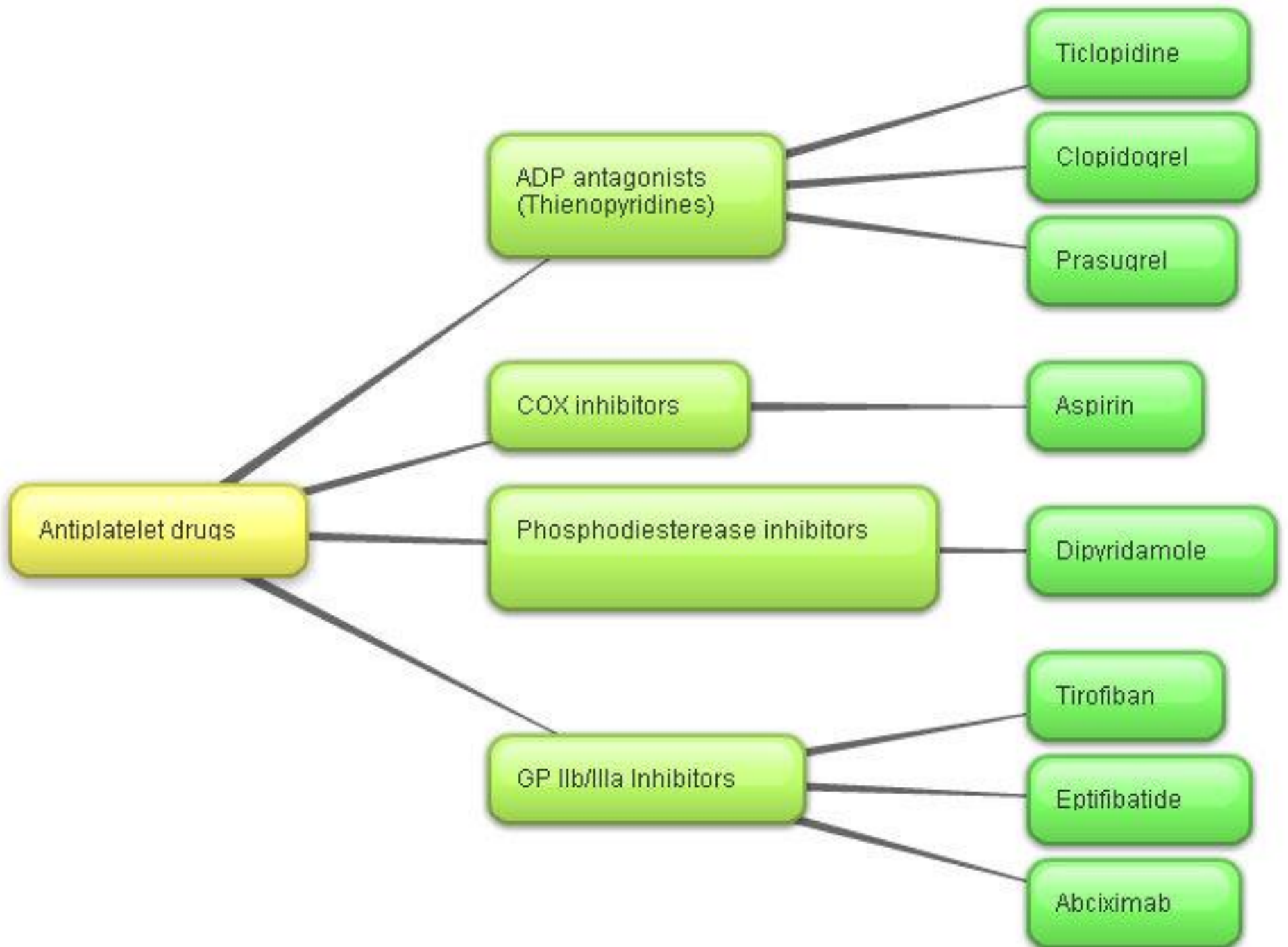
GP IIb-IIIa receptor

GP IIb-IIIa inhibitor

Fibrinogen

GP IIb-IIIa receptor

AA=arachidonic acid
 ADP=adenosine diphosphate
 GP IIb-IIIa=glycoprotein IIb
 LMWH=low-molecular-weight
 P2Y₆ and P2Y₁₂=purinoreceptors
 PAR-1=protease-activated receptor-1
 PAR-4=protease-activated receptor-4



Inhibidores de los receptores GpIIb-IIIa.

Abciximab (ReoPro)

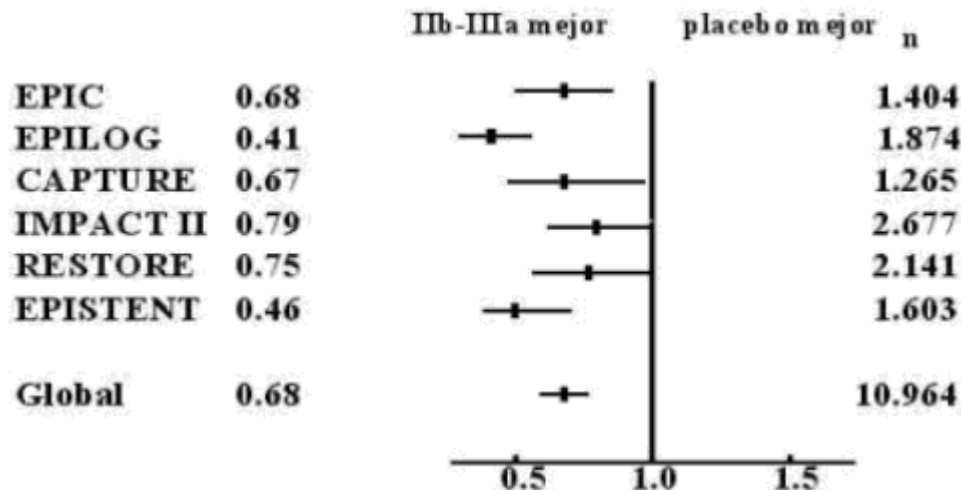
En el estudio **EPIC** 2099 pacientes de alto riesgo fueron randomizados a una de tres ramas:

1. bolo e infusión de placebo,
2. bolo de 0.25 mg/kg de abciximab seguido por infusión de placebo
3. bolo de 0.25 mg/kg de abciximab seguido de una infusión de 10 g / min.



En el grupo que recibió el bolo y la infusión de **abciximab** se encontró una reducción de 35 % (13.1% vs 7.7 %, $p=0.008$) en la tasa de un punto final combinado de muerte, infarto no fatal y recurrencia de isquemia

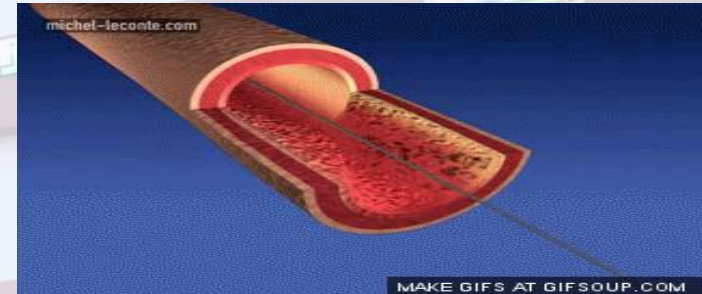
Exceso de complicaciones hemorrágicas en el grupo con tratamiento activo.



Inhibidores de los receptores GpIIb-IIIa En ANGIOPLASTIA

Tirofiban

Restore (49) Se randomizaron 2139 pacientes referidos a angioplastía o aterectomía dentro de las 72 horas de presentación de un síndrome isquémico agudo. Todos los pacientes recibieron aspirina y heparina. Aunque el punto final primario (una combinación de muerte, infarto o necesidad de revascularización a 30 días) experimentó una reducción 48 horas y 7 días, **se observó una reducción no significativa del punto final primario a 30 días de 16 %**. No hubo aumento del sangrado por el tratamiento activo



IMPACT I

IMPACT II





IMPACT II

El punto final primario de muerte/infarto/cirugía no planeada o necesidad de stent por cierre súbito o repetición de angioplastía, se verificó en 11.4 % de los pacientes placebo, comparado con 9.2 % y 9.9 % en los grupos con **eptifibatide**.

Con respecto a placebo, en la rama con dosis 135/0.5 el OR fue de 0.79 (0.61-1.01), $p=0.063$, y en el esquema 135/0.75 de 0.86 (0.67-1.10), $p=0.22$. **Ninguna de las diferencias alcanzó el nivel de significación**

Inhibidores de los receptores GpIIb-IIIa En ANGINA INESTABLE

Tirofiban



PRISM es un ensayo multicéntrico con 3231 pacientes, destinado a probar la eficacia de una infusión de tirofiban de 48 horas, comparada con heparina IV en pacientes con angor inestable /IAM no Q tratados con aspirina

Inhibidores de los receptores GpIIb-IIIa En ANGINA INESTABLE

Tirofiban ESTUDIO PRISM

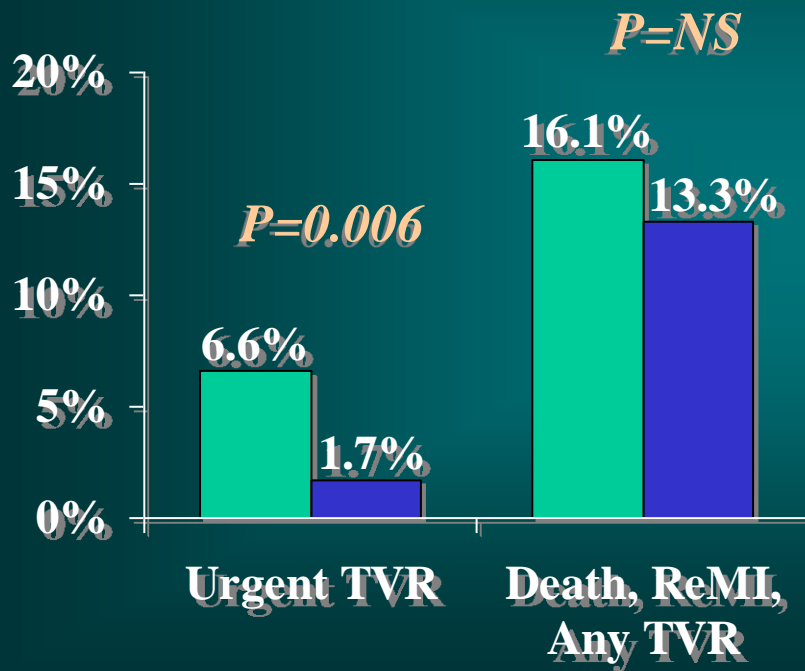
Tirofiban redujo el punto final combinado de infarto/muerte/isquemia recurrente a 48 horas de 5.9 % a 3.8 % (OR 0.63 , IC 95 % = 0.45-0.88, $p < 0.007$). El tratamiento con tirofiban se asoció a una reducción de la muerte a 30 días de 3.6 % a 2.3 % ($p = 0.020$).



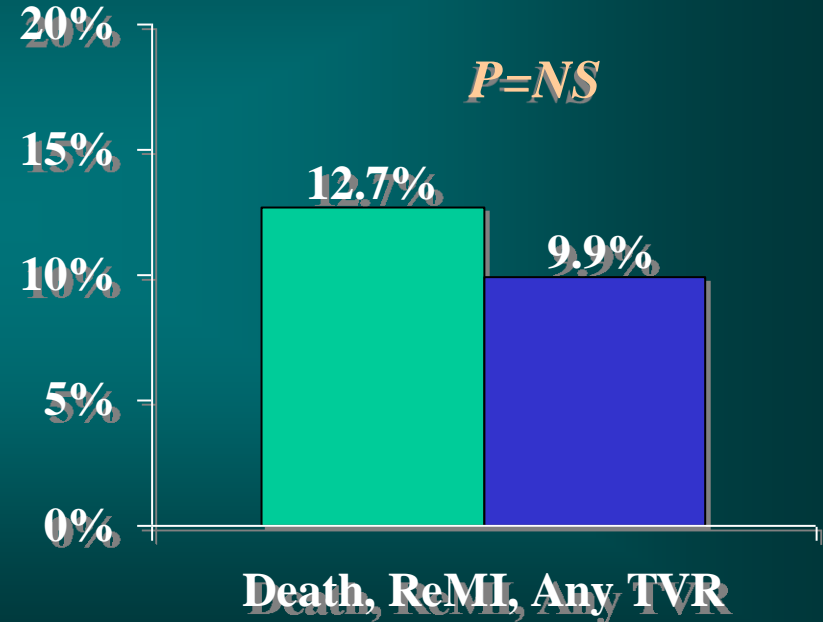
Iib/IIIa Inhibitors During Primary PTCA

Placebo ■ GP IIb/IIIa ■

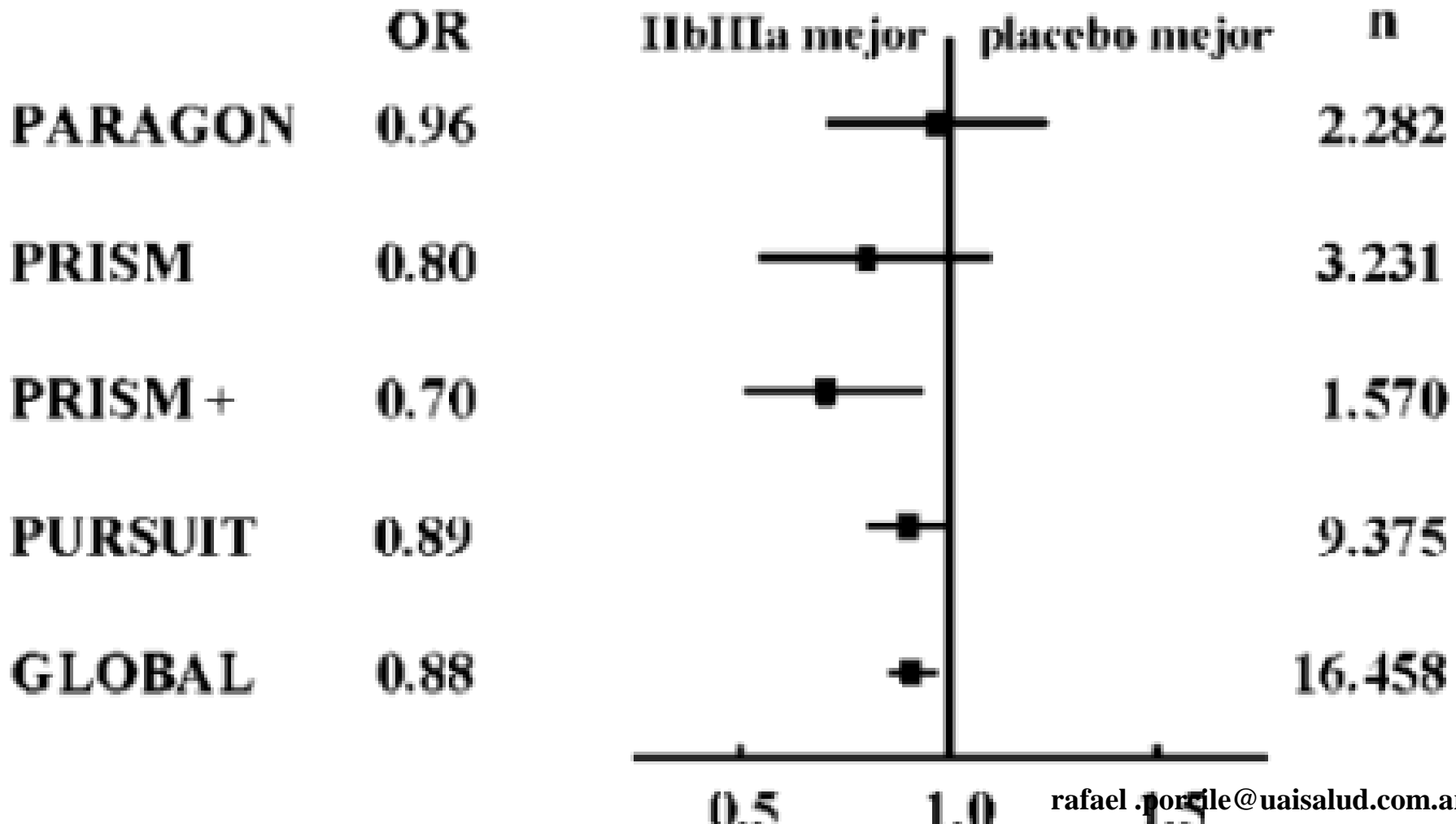
RAPPORT
6 month Events
(Abciximab; n=483)



RESTORE AMI Subset
30 day Events
(Tirofiban; n=134)



Como se observa en la figura, el efecto global consiste en un 12 % de reducción de eventos. El efecto más importante se observó en el ensayo con pacientes de mayor riesgo(PRISM PLUS). Por lo tanto, al igual que ocurre con otras terapéuticas, el beneficio producido por estos nuevos agentes probablemente tenga relación con el riesgo propio del paciente.





Inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa

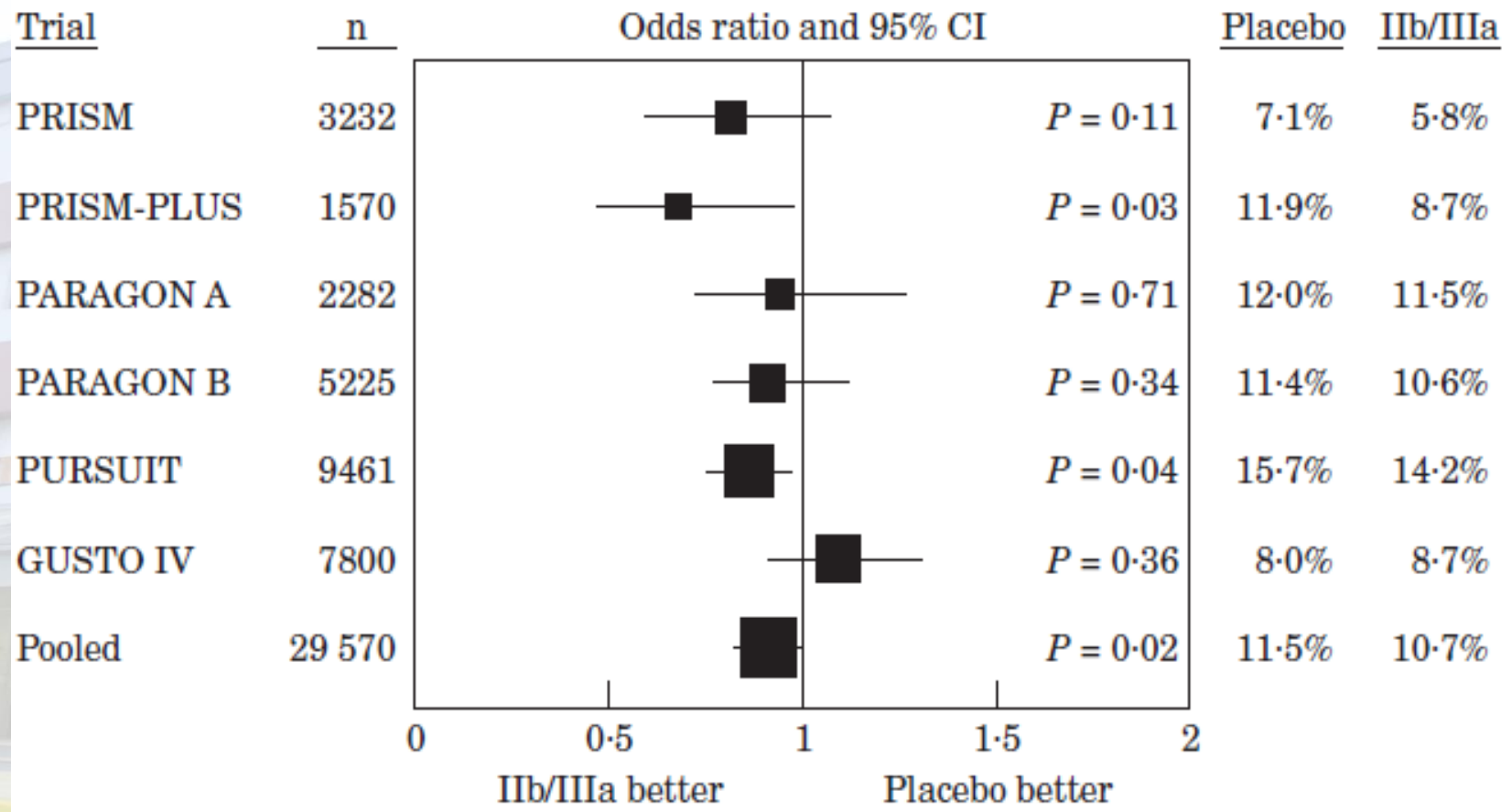
Recomendaciones SAC 2013

Al momento de la intervención en pacientes seleccionados para terapéutica invasiva precoz (en la evolución aguda de la angina inestable, dolor reciente, angina recurrente, troponina elevada, trombo visible). **I A**

Angina refractaria: si es derivada a intervención. En situaciones de alto riesgo en espera de derivación a un centro de alta complejidad **I b**

Pacientes que no serán derivados a coronariografía de urgencia y que no tienen criterios de alto riesgo al ingreso ni evolutivos. **III C**

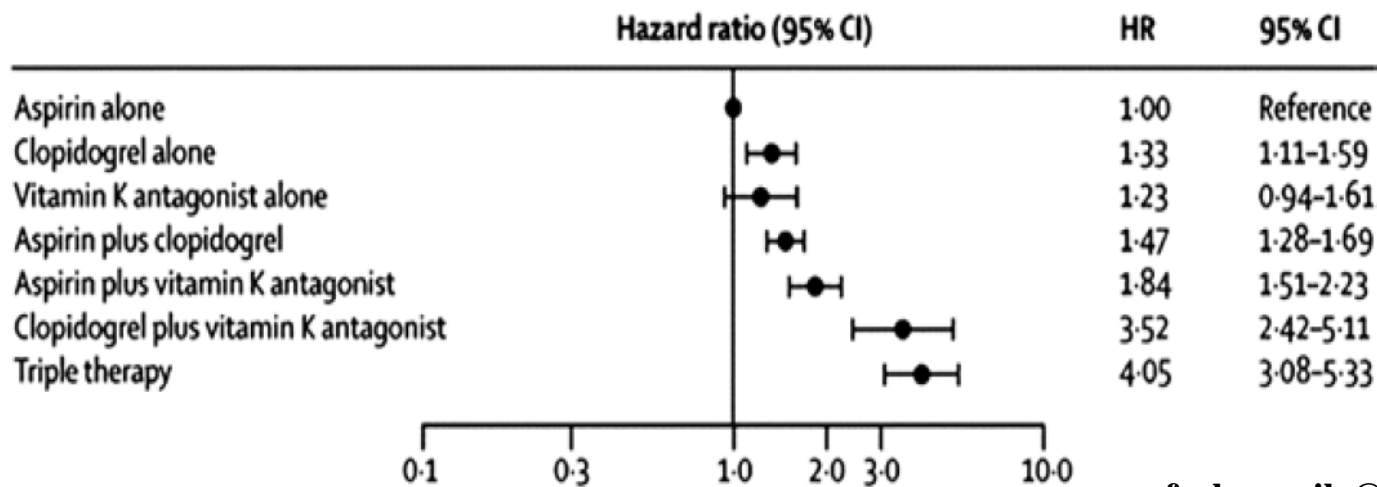
All patients
 Death/MI at 30 days



Breslow-Day *P* = 0.19

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction :

e396 *Circulation* **January 29, 2013**



rafael.porcile@vandeduc.edu.ar

UAI

HOSPITAL
UNIVERSITARIO

MUCHAS
GRACIAS POR SU
ATENCIÓN

