

Seguiment i prevenció secundària post- IAM

Joan Manuel Roca. Cardiologia

7 de Novembre de 2013

Seguiment i prevenció secundària post- IAM

Joan Manuel Roca. Cardiologia

7 de Novembre de 2013

Recomanacions ESC 2012

Estils de vida

- Deixar el tabac en qualsevol de les seves modalitats, també l'inhalació pasiva. Es proposa ajuda farmacològica si cal (p. ex. Nicotina transdèrmica, vareniclina, etc). Cal insistir a cada visita.
- Hàbits alimentaris saludables. S`aconsella una ingesta diària de 500 gr. de fruita i verdures. **Corregir el sobrepès.**
- Exercici físic. 2,5-5 hores setmanals, com a mínim 30 minuts diaris. Sigui el que sigui, és millor que no fer res.

Control dels FRCV.

- HTA <140/90 mm. Hg. No importa el fàrmac.
- Diabetes M. Hb glicada <7,0% (53 mmol/mol). TA en diabètics <140/90 mm. Hg
- Lípids. En pacients de molt alt risc CV es recomana LDL<70 mg/dl (1.8 mmol/L) o bé una reducció del 50% respecte als valors inicials o LDL <100 mg/dl (<2,5 mmol/L).

Tractament bàsic post-SCA:

- B. Bloquejadors (Verapamil, Ivabradina) FC<70-60/min. en repòs
- IECAS-ARA II
- Estatines
- Antiagregants plaquetaris.

Nous antiagregants plaquetaris

Inhibidors de l'adenosina difosfat en
pacients amb infart agut de miocardi amb
elevació del segment ST candidats a
intervenció coronària percutània



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència de Qualitat i
Avaluació Sanitàries de Catalunya

L'infart agut de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST) s'estima que afecta a uns 3.200 pacients anualment a Catalunya

La implementació del CODI IAM ha permès incrementar el nombre de pacients amb IAM tractats amb angioplàstia primària

l'any 2011 es van produir 2.924 activacions del CODI IAM, de les quals un 77% es van confirmar posteriorment com a IAMEST.

El 90% dels pacients amb IAMEST van poder ser tractats mitjançant ICP primària.

En aquells pacients que es sotmeten a una ICP primària és necessari iniciar doble tractament antiagregant amb àcid acetilsalicílic (AAS) i un inhibidor del receptor de l'adenosina difosfat (ADP)

Eur Heart J 2012 Oct;33(20):2569-619.

Circulation 2013 Jan 29;127(4):e362-e425.

Durant anys l'únic inhibidor disponible de l'ADP ha estat clopidogrel, però darrerament l'arsenal terapèutic per a pacients amb IAMEST sotmesos a ICP s'ha vist incrementat amb prasugrel i ticagrelor

Taula 1. Característiques principals dels antagonistes de l'ADP

Fàrmac	Clopidogrel ³	Prasugrel ⁴	Ticagrelor ⁵
Presentació	Iscover®/Plavix® 300 mg comprimits Iscover®/Plavix®/EFG 75 mg comprimits	Efient® 10 mg y 5 mg comprimits	Brilique® 90 mg comprimits
Posologia	Dosi de càrrega: 300 mg-600 mg Manteniment: 75 mg/dia	Dosi de càrrega: 60 mg Manteniment: 10 mg/dia (5 mg/ dia si pes<60kg o >75 anys)	Dosi de càrrega: 180 mg Manteniment: 90 mg c/12h
Indicacions fitxa tècnica	<ul style="list-style-type: none"> · Prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics: - Pacients adults que han patit recentment un IAM, un infart cerebral o que pateixen malaltia arterial perifèrica establerta. - Pacients adults amb SCA: SCASEST (AI o IAM sense ona Q) incloent pacients als que se'ls h ha col·locat un <i>stent</i> després d'una ICP, en combinació amb AAS. Pacients amb IAMEST que són candidats a teràpia trombolítica, en combinació amb AAS. · Prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics en FA. <p>En pacients adults amb FA que tenen al menys un factor de risc per a esdeveniments vasculars, que no són elegibles per al tractament amb AVK i que tenen un índex d'hemorràgia baix, clopidogrel en combinació amb AAS està indicat per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics, incloent ACV.</p>	<p>Coadministrat amb AAS en la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb SCA (AI, IAMSEST o IAMEST) sotmesos a ICP primària o ajornada.</p>	<p>Administrat conjuntament amb AAS per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients adults amb SCA (AI, IAMSEST o IAMEST), inclosos els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una ICP o a un empelt de derivació de l'arteria coronària.</p>

Fàrmac	Clopidogrel ³	Prasugrel ⁴	Ticagrelor ⁵
Profàrmac/ forma activa	Profàrmac (requereix activació hepàtica)	Profàrmac (requereix activació hepàtica)	Fàrmac actiu (metabòlit principal actiu)
Tipus d'inhibició plaquetària	Irreversible	Irreversible	Reversible
Inici de l'efecte	2-4 h*	30 min Tmàx: 30min	30 min Tmàx: 1,5 h
Metabolisme	CYP3A4, 2B6 i A2. Menor contribució: 2C9 i 2C19	Activació hepàtica i intestinal. No es veu afectat pel polimorfisme CYP2C9 i C19	CYP3A4. No s'afecta per les variables genètiques del CYP
Durada del efecte	3-10 dies	5-10 dies	3-4 dies

L'evidència sobre l'eficàcia i seguretat dels tres inhibidors de l'ADP disponibles a l'Estat Espanyol prové dels respectius assaigs clínics pivotals de fase III: TRITON TIMI 38 (prasugrel), PLATO (ticagrelor) i CURRENT OASIS (clopidogrel).

Cap dels estudis identificats va ser realitzat específicament sobre pacients amb IAMEST donat que es van incloure pacients amb qualsevol tipus d'SCA (AI/IAMSEST i IAMEST), però els pacients amb IAMEST van constituir al menys un 25% de la mostra en tots tres casos.

Taula 2. Característiques principals dels assaigs clínics pivotals

	TRITON TIMI 38 ⁹	PLATO ¹⁰	CURRENT OASIS ¹¹
Disseny	Fase III, assignació aleatòria, doble cegament	Fase III, assignació aleatòria, doble cegament, doble simulat i de grups paral·lels	Fase III, assignació aleatòria, doble cegament, disseny factorial amb dosis diferents d'AAS
Intervenció	Prasugrel 60 mg (càrrega), 10 mg/d (manteniment)	Ticagrelor 180 mg (càrrega), 90 mg/12h (manteniment)	Clopidogrel 600 mg (càrrega), seguit de 150 mg/dia (1 setmana) i a continuació 75mg/dia (manteniment)
Comparador	Clopidogrel 300 mg (dosi de càrrega). Clopidogrel 75mg/dia (manteniment)	Clopidogrel 600 mg o 300 mg (dosi de càrrega) a criteri de l'investigador. Clopidogrel 75 mg/dia (manteniment)	Clopidogrel 300 mg (dosi de càrrega), 75 mg/dia manteniment
Població	Pacients amb SCA i ICP programada	Pacients amb símptomes d'SCA candidats a tractament mèdic o intervencionista (ICP o cirurgia de bypass)	Pacients amb SCA . Tots els pacients s'havien de sotmetre a una angiografia i, si era requerit, a ICP.
Mostra	13.608	18.624	25.086
Variable principal d'eficàcia	Variable composta de mort CV, IM no mortal o ictus no mortal.	Variable composta de mort CV, IM o ictus.	Variable composta de mort CV,IM o ictus.
Variable principal seguretat	Hemorràgia major no relacionada amb bypass segons criteris TIMI	Hemorràgia major (segons criteris de l'estudi)	Hemorràgia major (segons criteris de l'estudi)
Pacients amb IAMEST	26%	37,5%	30%
Qualitat dels estudis (SIGN)	1+	1+	1-

AAS: àcid acetil salicílic; CV: cardiovascular; ICP: intervenció coronària percutània; IM: infart de miocardi; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; SCA: síndrome coronària aguda.

Taula 7. Comparació dels resultats d'eficàcia disponibles entre prasugrel i ticagrelor en pacients amb IAMEST candidats a ICP.

	Subestudi TRITON TIMI 38 ¹²			Subestudi PLATO ¹³		
	Prasugrel +AAS	Clopidogrel +AAS	HR (IC95%);p	Ticagrelor + AAS	Clopidogrel + AAS	HR;IC95%;p
N	1.769	1.765		3.752	3.792	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)*	174 (10%)	216 (12,4%)	0,79 (0,65-0,97); p=0,02	331 (9,4%)	384 (10,8%)	0,87 (0,75-1,01); p=0,07
Mort causa CV	43 (2,4%)	58 (3,4%)	0,74 (0,5-1,9); p=0,129	159 (4,7%)	195 (5,5%)	0,83 (0,67-1,02); p=0,07
IM	119 (6,8%)	157 (9%)	0,75 (0,58-0,95); p=0,016	159 (4,7%)	201 (5,8%)	0,8 (0,65-0,98); p=0,03
Ictus	26 (1,6%)	25 (1,5%)	1,03 (0,60-1,79); p=0,9110	56 (1,7%)	35 (1,0%)	1,63 (1,07-2,48); p=0,02
Mort per qualsevol causa	58 (3,3%)	76 (4,3%)	0,76 (0,54-1,07); p=0,113	175 (5,0%)	216 (6,1%)	0,82 (0,67-1,0); p=0,05
Trombosis del stent	26 (1,6%)	45 (2,8%)	0,58 (0,36-0,93); p=0,02	45 (1,6%)	70 (2,4%)	0,66 (0,45-0,95); p=0,03

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi; * Variable principal d'eficàcia a l'estudi TRITON TIMI: mort CV, IM no mortal, ictus no mortal.

Taula 12. Comparativa del perfil hemorràgic de prasugrel i ticagrelor.

Variable de seguretat	TRITON TIMI 38 ⁹		PLATO ¹⁰	
	Prasugrel (n=6.741)	Clopidogrel (n=6.716)	Ticagrelor (n=9.235)	Clopidogrel (n=9.186)
Hemorràgia major definida segons criteris TIMI i no relacionada amb la cirurgia de bypass	146 (2,4%)	111 (1,8%)	221 (2,8%)	177 (2,2%)
	1,32 (1,03-1,68); p= 0,03		1,25 (1,03-1,53); p= 0,03	
Hemorràgia mortal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	20 (0,3%)	23 (0,3%)
	4,19 (1,58-11,11); p= 0,002		0,87 (0,48 a 1,59); p=0,66	
Hemorràgia intracraneal	19 (0,3%)	17 (0,3%)	26 (0,3%)	14 (0,2%)
	1,12 (0,58-2,15); 0,74		1,87 (0,98 a 3,58); p= 0,06	
Hemorràgia major relacionada amb bypass	24 (13,4%)*	6 (3,2%)*	446 (5,3%)**	476 (5,8%)**
	4,73 (1,90-11,82); p<0,001		0,94 (0,82-1,07); p= 0,32	

Taula 20. Cost incremental del tractament amb els nous antagonistes de l'ADP

	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR
PVP IVA*	Clopidogrel 75 mg 28 comp: 21,04 € (preu de referència)	Efient® 10 mg 28comp: 63,38 € Efient® 5 mg 28 comp: 57,68 €	Brilique 90 mg 56 comp: 89,61€.
Posologia	Càrrega 300 mg† 75 mg/dia	Càrrega 60 mg† 10 mg/dia	Càrrega 180 mg† 90 mg /12h
Cost tractament anual	280 €	824 €	1.171 €
Cost incremental anual respecte a tractament de referència (Clopidogrel 300 mg)	--	+ 544 €	+ 891 €

* Preus catàleg abril 2013; † Els càlculs no inclouen el cost de la dosi de càrrega.

Taula 22. Esdeveniments evitats a Catalunya en un escenari hipotètic en què el 100% dels pacients amb IAMEST a Catalunya (n=2.241) reben tractament amb prasugrel (0% clopidogrel, 0% ticagrelor) o 100% de ticagrelor (0% clopidogrel, 0% prasugrel)

	Prasugrel +AAS	Clopidogrel +AAS	Esdeveniments evitats	Ticagrelor +AAS	Clopidogrel +AAS	Esdeveniments evitats
Impacte pressupostari	+ 1.127.671 €			+ 1.846.976 €		
Variable principal (mort CV, IM no mortal, ictus no mortal)	224 (10%)	278 (12,4%)	54	211 (9,4%)	242 (10,8%)	31
Mort causa CV	54 (2,4%)	76 (3,4%)	22	92 (4,7%)	123 (5,5%)	31
IM no mortal	152 (6,8%)	202 (9%)	50	105 (4,7%)	130 (5,8%)	25
Ictus no mortal	36 (1,6%)	34 (1,5%)	Hi haurà 2 ictus no mortals més dels que hi hauria ara	38 (1,7%)	22 (1,0%)	Hi haurà 16 ictus no mortals més dels que hi hauria ara
Mort per qualsevol causa	74 (3,3%)	96 (4,3%)	22	112 (5,0%)	137 (6,1%)	25
Trombosis del stent	36 (1,6%)	63 (2,8%)	27	36 (1,6%)	54 (2,4%)	18

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi

S'ha de tenir en compte que el comparador utilitzat en tots 3 estudis va ser clopidogrel, administrat a una dosi de càrrega de 300 mg seguit d'una dosi de manteniment de 75 mg al dia, mentre que actualment les guies de pràctica clínica recomanen administrar una dosi de càrrega superior(600 mg).

Únicament en l'estudi PLATO (ticagrelor) es va permetre l'administració de la dosi de càrrega alta de clopidogrel, a criteri de l'investigador però fins i tot en aquest cas, només una cinquena part dels pacients assignats al grup de clopidogrel van rebre aquesta dosi de manera que la evidència disponible és força limitada.

Aquestes recomanacions, on l'ús de prasugrel i ticagrelor es restringeix a pacients seleccionats que puguin obtenir el major benefici, contrasten amb les recomanacions emeses en les darreres guies europees i americanes publicades.

Eur Heart J 2012 Oct;33(20):2569-619.

Circulation 2013 Jan 29;127(4):e362-e425.

En el cas de la guia europea es recomana l'administració de **prasugrel** (en pacients que no han rebut clopidogrel prèviament, sense antecedents d'AIT, pes superior a 60 kg i menors de 75 anys) **i de ticagrelor, de manera preferent**. Es recomana reservar l'ús de clopidogrel quan els altres fàrmacs no estiguin disponibles o bé estiguin contraindicats.

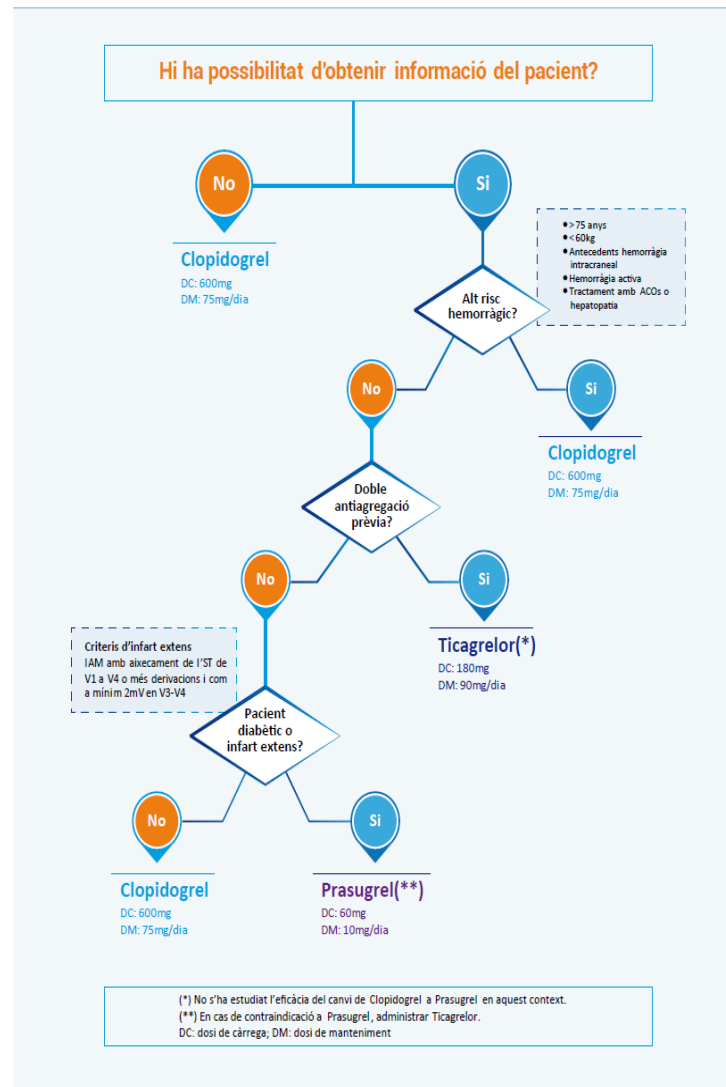
Les recomanacions de la guia americana, per la seva banda, posicionen els tres fàrmacs al mateix nivell i recomanen indistintament l'ús de **qualsevol dels tres** inhibidors de l'ADP (mateix grau d'evidència i de força de la recomanació).

Conclusió

Considerant la informació disponible (i les seves limitacions), les incerteses en l'àmbit de la seguretat i l'elevat impacte pressupostari d'aquests fàrmacs, el grup d'experts va concloure que l'ús de prasugrel i ticagrelor s'ha de reservar per a aquells pacients que més benefici puguin obtenir de l'ús d'aquests nous fàrmacs, més potents.

D'aquesta manera, i atenent a criteris d'eficàcia i seguretat, el grup d'experts va caracteritzar als pacients que més es beneficiarien de l'ús de prasugrel i ticagrelor com aquells amb major risc trombòtic i menor risc hemorràgic

Figura 1. Recomanacions per al tractament antiagregant inicial amb inhibidors de l'ADP en pacients amb IAMEST candidats a ICP.



www.hospitalplato.com

