

**Título:** "Nuevos antiagregantes en la práctica actual. Revisión de evidencias".

**Autor:** Luciano Consuegra Sánchez.

**Autor para correspondencia:**

Luciano Consuegra Sánchez

Unidad de Hemodinámica,

Servicio de Cardiología,

Hospital Universitario de Santa Lucia,

Calle Mezquita, S/N, Paraje Los Arcos,

30202, Cartagena, Murcia

Tlfno. 658659063

lconsue@gmail.com

Fax. 968523865

La antiagregación es principal en la prevención y el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo (SCA). La aparición de nuevos antiagregantes ha supuesto la posibilidad para el médico de elegir entre diferentes fármacos que presentan distintas características. El presente documento revisa el conocimiento existente hasta el momento actual referente a los nuevos antiagregantes en el SCA.

### **Indicaciones de uso de ticagrelor, según Guías Europeas de Cardiología<sup>1a,1b</sup>.**

Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento del SCA sin elevación persistente del ST, la indicación es la siguiente:

1. Se recomienda Ticagrelor para todos los pacientes con riesgo de episodios isquémicos moderado a alto (\*) independientemente de la estrategia de tratamiento, incluso los pretratados con clopidogrel (indicación Ib).

(\*) Se consideran condiciones de alto riesgo: Elevación de troponinas, cambios en ST/T, diabetes mellitus, aclaramiento renal  $<60\text{ml}/\text{min}/1.72\text{m}^2$ , función sistólica ventricular izquierda reducida ( $<40\%$ ), angina posinfarto, angioplastia reciente, puntuación GRACE intermedia a alta (frecuencia cardíaca, presión arterial, hematocrito, aclaramiento renal basal, insuficiencia cardíaca, género, enfermedad vascular previa, diabetes mellitus).

Para pacientes con elevación persistente del segmento ST, la recomendación es:

1. Se recomienda ticagrelor con indicación Ib en todos los pacientes excepto en aquellos con elevado riesgo de sangrado (incluido el sangrado intracraneal) y enfermedad hepática moderada o severa, siempre y cuando se envíen a angioplastia primaria (si se fibrinolisan o no se reperfundan debe darse clopidogrel). Se presenta con el mismo grado de indicación que prasugrel, aunque éste solo se indica en pacientes naïve para clopidogrel, con  $< 75$  años y sin antecedentes de accidente cerebrovascular o isquémico transitorio (cualquier tipo). Clopidogrel se da con indicación clase I pero nivel C.

### **Indicaciones de uso de ticagrelor, según Guías NICE<sup>2</sup>.**

1. Pacientes con síndrome coronario con elevación persistente del ST o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

2. Pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, tanto infarto de miocardio sin elevación del ST como angina inestable, siempre y cuando cumpla que presente cambios en la onda T o el ST más al menos una de las siguientes: edad > 60 años, infarto de miocardio previo, cirugía de bypass previo, enfermedad coronaria significativa > 50% en al menos dos vasos, accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal moderada (aclaramiento <60ml/min/1.72m<sup>2</sup>).

El manejo en ambos casos puede ser invasivo mediante cateterismo o conservador.

**Beneficio clínico de ticagrelor respecto de clopidogrel (estudio "Platelet Inhibition and Patient Outcomes", PLATO<sup>3</sup>). Resumen de efectos clínicos.**

1.Reducción del combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular en un 16% en términos relativos y de un 1.9% en absoluto (Número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento -NNT- = 53). Esta reducción de combinado está determinada por una reducción de los dos primeros (significativamente; 21 y 16%, respectivamente) pero una ligera tendencia hacia incremento del tercero (no significativo).

2.Reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, 1.4% en absoluto (NNT = 71).

3.Reducción significativa de la trombosis del stent, (0.6%, 1.3 vs 1.9%, NNT = 167).

4.El beneficio clínico es consistente aparentemente entre los pacientes con angina e infarto con y sin elevación del ST, dado que la interacción estadística no es significativa. Sin embargo es cierto que la incidencia del endpoint compuesto de PLATO en los pacientes con angina inestable fue similar entre los expuestos a ticagrelor y clopidogrel.

5.No puede descartarse que el efecto beneficioso de ticagrelor sea ligeramente inferior en pacientes con menor peso (por debajo de la mediana para su sexo) o aquellos

tomando estatinas. Esta observación tiene la posibilidad de azar por comparaciones múltiples en 66 grupos, como reconocen los autores.

### **Comparativa con Prasugrel (Effient, Lilly).**

1. Los autores de las guías NICE (Octubre 2011)<sup>2</sup> señalan que no hay estudios comparativos directos entre ambos fármacos y por lo tanto no hay razón para distinguir en la actualidad en la indicación terapéutica. Se señala que la eficacia y seguridad comparativa es desconocida.

2. Valoración del endpoint compuesto y sus componentes. La comparación de los resultados de los ensayos aleatorizados PLATO<sup>3</sup> y TRITON-TIMI 38<sup>4</sup> sugiere que la evidencia clínica en la reducción del compuesto muerte cardiovascular, infarto no fatal y accidente cerebrovascular es similar entre los dos (prasugrel vs ticagrelor; NNT 45 vs 53, reducción absoluta de riesgo -RAR- 2.2 vs 1.9%). Sin embargo, aunque ambos redujeron significativamente el reinfarto no fatal, la reducción de muerte cardiovascular que obtiene ticagrelor en PLATO no la ha demostrado prasugrel en TRITON-TIMI38.

3. Efecto beneficioso para evitar la trombosis del stent. El efecto beneficioso de prasugrel en el estudio TRITON-TIMI38 fue mayor respecto al mostrado por ticagrelor en PLATO (Prasugrel vs ticagrelor, RAR 1.3 vs 0.6%, NNT 77 vs 167). Sin embargo es difícil predecir en qué manera puede influir en esta observación el hecho de que los pacientes de TRITON-TIMI 38 fueran naïve para clopidogrel.

4. Subgrupos con edad  $\geq 75$  años, peso  $< 60$ Kg o antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico. Según ficha técnica, prasugrel no debe administrarse en los pacientes con edad  $\geq 75$  años, peso  $< 60$ Kg o antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico. Para los pacientes con edad  $\geq 75$  años y peso  $< 60$ Kg, puede darse la dosis de 5mg/día, aunque la seguridad y eficacia de esta dosis no ha sido evaluada, según consta textualmente en ficha técnica. En contraste, estos tres grupos de pacientes pueden recibir ticagrelor y estuvieron representados en el estudio PLATO (15, 7 y 4%, respectivamente). Particularmente en los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio se realizó un subestudio de PLATO<sup>5</sup>, que demostró un beneficio similar en el endpoint compuesto y en mortalidad totalmente superponible al observado en la cohorte total, sin aumento del riesgo de sangrado intracraneal.

5. Subgrupo de pacientes candidatos a manejo conservador (sin anatomía coronaria conocida). Las guías sobre SCA sin elevación del ST de 2011 del colegio americano de cardiología<sup>6</sup> sólo recomiendan el uso de prasugrel en pacientes de medio o alto riesgo en los que se planea una actitud invasiva mediante coronariografía y los cuales no van a ser remitidos a cirugía de revascularización pues la anatomía coronaria es conocida. Esta indicación es congruente con la recomendación de las guías 2011 de la sociedad europea de cardiología<sup>1</sup> en ese mismo grupo de pacientes. La reciente publicación del estudio TRILOGY-ACS<sup>7</sup> en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST en los que se planea una estrategia conservadora (dentro de los 10 primeros días tras la aleatorización) no se demostró un beneficio clínico (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, muerte por cualquier causa) en el uso de prasugrel respecto de clopidogrel, pero tampoco aumento de los sangrados. Únicamente se apreció una reducción de eventos isquémicos recurrentes, en un modelo destinado a este fin con prasugrel (de un 15%), respecto a clopidogrel. En contraste, en esta misma población, en el subestudio de manejo conservador de PLATO<sup>8</sup>, el uso de ticagrelor supuso una reducción significativa de mortalidad total (2.1% absoluto) y mortalidad cardiovascular (1.7%) sin diferencias en el infarto de miocardio no fatal o el accidente cerebrovascular.

6. Subgrupo de pacientes que han tomado previamente un inhibidor del receptor P2Y12. Las guías recientes 2011 de la sociedad europea de cardiología en SCA sin elevación del ST<sup>1</sup> recomiendan el uso de prasugrel en pacientes no expuestos previamente a inhibidores de P2Y12, basado en los criterios de inclusión/exclusión del estudio TRITON-TIMI38. El uso de ticagrelor puede hacerse independientemente del uso previo de otros inhibidores del P2Y12.

7. Subgrupo de diabéticos. Prasugrel logró una reducción del evento compuesto (muerte cardiovascular, infarto no fatal, accidente cerebrovascular) que fue superior numéricamente al logrado por ticagrelor en diabéticos (4.8 vs 2.1%), sobretodo conducida por una mayor reducción del reinfarto<sup>9,10</sup>. En qué manera puede influir en esta observación el hecho de que los pacientes de TRITON-TIMI 38 fueran naïve para clopidogrel es desconocido.

8. Subgrupo de pacientes enviados a cirugía coronaria. En el subestudio de PLATO<sup>11</sup> de los pacientes sometidos a cirugía coronaria, se apreció una consistente reducción de mortalidad total y cardiovascular, de un 5 y 3.8%, respectivamente. Sin diferencias respecto a clopidogrel en los sangrados mayores o menores, necesidad de hemoderivados o sangrados fatales relacionados con la cirugía. En un análisis del TRITON TIMI 38<sup>12</sup>, aunque con las limitaciones propias de un análisis retrospectivo, se observó análogamente una reducción de la mortalidad total (6.3%, absoluto), pero un aumento de sangrados, necesidad de transfusión de hemoderivados y re-exploración quirúrgica por sangrado en los pacientes expuestos a prasugrel.

9. Sangrados. Los pacientes expuestos a prasugrel en TRITON-TIMI 38<sup>4</sup> presentaron significativamente mayor número de sangrados mayores según la clasificación TIMI (hemorragia intracraneal o clínicamente manifiesta con caída de hemoglobina > 5g/dl), así como también más sangrados amenazantes para la vida o fatales. En contraste con el estudio PLATO<sup>3</sup>, ticagrelor en comparación con clopidogrel no presentó diferencias significativas en ninguno de los señalados más arriba. Además, se observó un aumento de los sangrados asociados a cirugía coronaria en los pacientes con prasugrel (criterio TIMI, 13.4 vs 3.2%), algo que no estuvo presente en los expuestos a ticagrelor en el estudio PLATO<sup>3</sup> (5.3 vs 5.8%). Sin embargo ticagrelor aumentó ligeramente la tasa de sangrado intracraneal (de 0.2 a 0.3%) con una significación borderline (p=0.06), algo que no hizo prasugrel (0.3 en ambos grupos, p=0.74). Respecto a clopidogrel, no obstante, ticagrelor puede aumentar el sangrado no intracraneal o intracraneal fatal, el sangrado mayor no relacionado con la cirugía coronaria y ligeramente los sangrados menores. Estos resultados son superponibles con prasugrel.

10. Las guías europeas de revascularización miocárdica de 2010<sup>13</sup> dan una indicación para prasugrel IIa(B) frente a I(B) para ticagrelor para SCA sin elevación persistente del ST. Para SCA con elevación persistente del ST los dos presentan indicación I(B).

#### **Contraindicaciones de Ticagrelor según ficha técnica.**

Sangrado activo, historia de sangrado intracraneal, disfunción hepática moderada-severa, administración concomitante de otros fármacos inhibidores del CYP3A4 (antifúngicos, antivirales).

#### **Efectos secundarios.**

1. Disnea ( $\approx 14\%$ , aunque con clopidogrel está presente en  $\approx 8\%$ ). La discontinuación por este motivo es sin embargo muy baja ( $< 1\%$ ). Este efecto no representa un cambio en la función pulmonar o cardíaca y puede estar mediado por la inhibición de la recaptación de adenosina por los eritrocitos.
2. Sangrado (epistaxis, hemorragia digestiva). Las guías NICE<sup>2</sup> indican específicamente que el beneficio clínico de ticagrelor supera los riesgos de eventos adversos incluidos los sangrados.
3. Incremento de la creatinina sérica (en torno a  $10\%$  respecto a basal).
4. Pausas ventriculares  $\geq 3$ seg. Puede ocurrir durante la primera semana en cerca del  $6\%$ , para luego caer al  $2\%$ , sin que eso implique más implante de marcapasos o bloqueo de alto grado, según estudio PLATO<sup>3</sup>. Sobre todo se trató de pausas sinoariculares, de predominio nocturno. Se cree que el aumento de la concentración tisular de adenosina puede ser la causa.
5. Incremento del ácido úrico (en torno a  $15\%$  respecto a basal).

**¿Es la población del estudio PLATO<sup>3</sup> similar a la que se trata habitualmente en nuestro país?**

Comparativamente con los pacientes que tratamos en nuestro medio y empleando el registro MASCARA<sup>14</sup> con este fin consideramos que:

Los pacientes del estudio PLATO<sup>3</sup> son más sensiblemente jóvenes (entre 7 y 13 años), aunque el resto de características epidemiológicas basales (factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de enfermedad vascular o coronaria) fueron similares entre ambos.

Con respecto a la presentación en el hospital, la clase killip  $>2$  fue sustancialmente más frecuente en los pacientes con SCA con elevación persistente del ST del MASCARA<sup>14</sup> ( $>4\%$ ) respecto a PLATO<sup>3</sup> ( $\approx 1\%$ ). No observamos diferencias significativas en el manejo intrahospitalario con medicamentos.

El manejo invasivo durante la hospitalización mediante cateterismo cardíaco fue más frecuente en PLATO<sup>3</sup> frente a MASCARA<sup>14</sup> ( $>80$  vs  $63\%$ ). Así una mayor proporción de pacientes fueron revascularizados de forma percutánea ( $>60$  vs  $39.7\%$ ), sin que la

proporción de operados mediante cirugía de bypass aortocoronaria fuera distinta (en torno a 4-5%).

En el tratamiento al alta los pacientes de PLATO<sup>3</sup> fueron tratados con más betabloqueantes, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II y estatinas, respecto a MASCARA<sup>14</sup>.

### **Diferencias entre las recomendaciones de las guías NICE<sup>2</sup> y las Guías Europeas de Práctica Clínica en Cardiología<sup>1</sup>.**

El problema de la definición de angina inestable. En el estudio PLATO<sup>3</sup> se exigían unas condiciones para la inclusión de los pacientes con angina inestable que implican en su conjunto un mayor riesgo de eventos adversos y por lo tanto supone un subgrupo de angina inestable de riesgo. Mientras las guías NICE<sup>2</sup> reproducen textualmente estas condiciones de PLATO<sup>3</sup>, las guías europeas no son plenamente coincidentes, dado que presentan sus propias características de lo que se considera "alto riesgo".

### **Uso de Ticagrelor en pacientes pobre respondedores a clopidogrel.**

Los pacientes que muestran pobre respuesta a clopidogrel suponen un problema importante, en primer lugar por la magnitud (en algunas series alcanza el 70%<sup>14</sup> de los pacientes tratados) y en segundo, porque estos pacientes están expuestos a un mayor riesgo de eventos adversos en el seguimiento.

El estudio RESPOND<sup>16</sup> en pacientes con cardiopatía isquémica estable, reportó que prácticamente la gran mayoría (98%) de los pacientes que presentan elevada reactividad plaquetar a pesar de tratamiento con clopidogrel, se transforman en respondedores con ticagrelor. Comparativamente con prasugrel, el reciente estudio de Alexopoulos<sup>17</sup>, señaló que la reactividad plaquetar de los pacientes pobre respondedores a clopidogrel que se cambia a ticagrelor es significativa y sustancialmente más baja que con prasugrel (32.9 Unidades de reactividad plaquetar PRU, vs 101, respectivamente).

### **Otros aspectos de interés.**

1. ¿supone un mayor riesgo el que ticagrelor se administre dos veces al día en comparación con prasugrel o clopidogrel? Las guías NICE<sup>2</sup> no reconocen un mayor riesgo de eventos adversos derivados del olvido de una dosis, algo que por razones



obvias incrementa su probabilidad respecto a clopidogrel o prasugrel, que se dan una vez al día. En el estudio PLATO<sup>3</sup>, la adherencia al tratamiento fue idéntica entre los pacientes expuestos a clopidogrel respecto a ticagrelor (82.8%). Las guías americanas de revascularización coronaria muestran no obstante este aspecto como una limitación<sup>17</sup>.

2. Si se precisa cirugía ticagrelor debe suspenderse 5 días antes de la misma, al igual que clopidogrel, siendo de 7 días para prasugrel, según las guías europeas<sup>1</sup>.

3. En el estudio PLATO<sup>3</sup> los pacientes con SCA con elevación del ST fibrinolizados fueron excluidos, por lo que la seguridad y eficacia de este grupo de pacientes, no infrecuente en nuestro medio, no es bien conocida.

4. En el estudio PLATO<sup>3</sup> los pacientes con necesidad de anticoagulación oral fueron excluidos con lo que en caso de necesidad de doble antiagregación y anticoagulación, la asociación debería hacerse preferiblemente con clopidogrel.

5. Las guías Americanas para el intervencionismo percutáneo coronario<sup>18</sup> recomiendan que ticagrelor se asocie a dosis de aspirina no superiores a 100mg (dosis superiores podrían reducir el efecto de ticagrelor). Esta recomendación está basada en un "black box warning" de Estados Unidos y también es indicada por la actualización UptoDate© de SCA, a fecha 1/8/2012.

6. El efecto beneficioso de ticagrelor no se ve influido por los polimorfismos de CYP2C19 (\*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*17) ni ABCB1<sup>19</sup>.

7. Tanto el estudio PLATO<sup>3</sup> como el TRITON-TIMI-38<sup>4</sup> presentan la limitación de comparar ticagrelor o prasugrel frente a clopidogrel iniciado con una dosis de carga de 300mg, lo cual ya no está en consonancia con las recomendaciones de las guías de práctica clínica más recientes (600mg).

8. El aumento de eventos cardiovasculares asociado al uso de inhibidores de la bomba de protones cuando se dan conjuntamente con clopidogrel también ha sido reportado con ticagrelor, aunque se cree que puede ser debido en ambos casos a confusión por desigualdades en las características basales<sup>20</sup>.

9. Al igual que con clopidogrel o prasugrel, el efecto antitrombótico de ticagrelor puede ser evaluado de forma eficaz con el sistema VerifyNow©<sup>21</sup>.

10. Autores han señalado que variaciones en las definiciones empleadas en los diferentes estudios (PLATO y TRITON-TIMI38) sobretodo referentes a los sangrados pueden haber condicionado parcialmente las diferencias observadas entre las drogas<sup>22</sup>.

**Puntualizaciones económicas.**

En un estudio reciente se señala que el uso de ticagrelor comparativamente con clopidogrel supone un costo que está por debajo de los umbrales habitualmente empleados para considerar una medida coste-eficaz<sup>23</sup>. Esta evaluación ha recibido múltiples críticas, entre otros, por las guías NICE<sup>2</sup>.

## Conclusiones.

1. Ticagrelor y prasugrel son ambos más efectivos que clopidogrel en cuanto a reducción de eventos clínicos tras un síndrome coronario agudo, pero a costa de un aumento de los sangrados. Ambos deben ser indicados en situaciones sin elevado riesgo de sangrado.
2. Ticagrelor es probablemente más seguro que prasugrel en términos de sangrado.
3. Ticagrelor puede ser dado en subgrupos donde prasugrel está contraindicado de forma relativa o absoluta, tales como los pacientes con edad  $\geq 75$  años, peso  $< 60$  Kg o antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico/accidente isquémico transitorio.
4. Ticagrelor puede darse en pacientes sin anatomía coronaria conocida o que estaban recibiendo inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub> previamente; en estos subgrupos no hay recomendación de uso de prasugrel.
5. Ticagrelor ha demostrado reducir la mortalidad de forma consistente en pacientes con síndrome coronario agudo tanto manejados de forma conservadora como intervencionista (sin elevación del ST). Prasugrel no ha demostrado de forma fehaciente una reducción de mortalidad.
6. Ticagrelor reduce la mortalidad en pacientes con SCA (sin elevación ST) manejados de forma conservadora mientras prasugrel puede reducir los eventos isquémicos recurrentes.
7. Ticagrelor está especialmente recomendado en pacientes que pueden ser enviados a cirugía de revascularización, frente a prasugrel que no lo está.
8. Ticagrelor podría ser menos efectivo que prasugrel en diabéticos o pacientes con trombosis previa del stent.
9. Ticagrelor podría presentar potencialmente mayores problemas de cumplimentación que prasugrel por la necesidad de ser pautado dos veces al día.



**Tabla.**

	Ticagrelor	Prasugrel
Edad > 75 años	Si	No†
Peso <60Kg	Si*	No**
Antecedente de accidente cerebrovascular no hemorrágico/accidente isquémico transitorio	Si	No
Antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico	No	No
Necesidad de anticoagulación oral	No	No
Trombolisis en 24h previas‡	No	No
Disfunción hepática moderada-severa	No	‡
Administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 (antifúngicos/antivirales)	No	SI
Bradicardia basal o riesgo de bloqueo (Bloqueo AV basal)	SI	No

† Pudiendo ser aceptable su uso en pacientes con diabetes o infarto de miocardio previo.

\* la eficacia puede ser menor en pacientes con menor peso.

\*\* debe recurrirse a la dosis de 5mg.

‡ Puede darse sin ajustar en insuficiencia hepática leve a moderada. Contraindicado en insuficiencia hepática severa.

‡ Tanto Ticagrelor como Prasugrel están desaconsejados en la última actualización de UpToDate© disponible online a fecha 1/8/2012.

## Referencias

- 1a. Hamm CW, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
- 1b. Gabriel Steg Ph, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; Sep 11 [epub ahead of print].
2. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236. October 2011.
3. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2009; 361;1045-57.
4. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007;357:2001-15.
5. James SK, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation.* 2012;125:2914-21.
6. 2011 ACCF/AHA Focused Update of Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina / Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *J Am Coll Cardiol.* 2011.
7. Roe MT, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Eng J Med.* 2012. Aug 25.
8. James SK, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011; 342: 1-11.
9. James S, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the platelet inhibition and patient (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010;31:3006-16.
10. Wiviott SD, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation.* 2008;118:1626-36.
11. Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:672-84.
12. Smith PK, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:388-96.

13. Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (SCA) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-2555.
14. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) Hallazgos generales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
15. Gurbel PA and Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res*. 2007; 120:311-21.
16. Gurbel PA, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies. The RESPOND study. *Circulation*. 2010; 121:1188-1199.
17. Alexopoulos D, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-treatment platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:193-9.
18. Levine GN, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e44-122.
19. Wallentin L, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of PLATO trial. *Lancet*. 2010;376:1320-8.
20. Goodman SG, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcome trial. *Circulation*. 2012; 125:978-986.
21. Jeong YH, et al. Usefulness of the VerifyNow P2Y12 assay to evaluate the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel therapies. *Am Heart J*. 2012;164:35-42.
22. Quinlan DJ, et al. Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y12 inhibitors for acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32:2256-65.
23. Nolic E, et al. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J* first published online June 19, 2012.

Otras referencias consultadas.

---

1. Scirica BM, et al. The Incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1908-16.
2. Capítulos de Síndrome Coronario Agudo con y sin elevación persistente del ST de UptoDate®.