

## Toma de decisiones sobre antiagregación en el síndrome coronario agudo

# Optimicemos el uso de los nuevos antiagregantes orales. Propuesta de protocolos comunes en el síndrome coronario agudo

Inmaculada Roldán-Rabadán<sup>a,\*</sup>, Antonio Tello-Montoliu<sup>b</sup> y Francisco Marín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

---

### Palabras clave:

Antiagregantes  
Síndrome coronario agudo  
Clopidogrel  
Prasugrel  
Ticagrelor  
Trombosis del stent  
Protocolos clínicos

---

### RESUMEN

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan 12 meses de doble terapia antiagregante con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del difosfato de adenosina para pacientes con síndrome coronario agudo, a fin de prevenir nuevos episodios isquémicos. Hasta hace relativamente poco, el único inhibidor del difosfato de adenosina disponible era el clopidogrel. Actualmente, dos nuevos inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub> han demostrado una inhibición plaquetaria mayor y más rápida que la del clopidogrel. El prasugrel, una nueva tienopiridina, muestra beneficio clínico neto sobre el clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervencionismo coronario. El ticagrelor, inhibidor oral directo, produce una importante disminución en la mortalidad y el infarto de miocardio sin incremento del sangrado total en un amplio espectro de pacientes con síndrome coronario agudo. Por estos motivos, las guías han incorporado la recomendación del empleo preferente de estos fármacos sobre el clopidogrel. Sin embargo, el uso de los nuevos antiagregantes orales es paradójicamente escaso actualmente, menos de un 20%. Parece oportuno que los profesionales empleen los nuevos antiplaquetarios de manera preferente en los pacientes con síndrome coronario agudo que más se beneficien. Probablemente el diseño de protocolos comunes ayude a mejorar la calidad de la práctica clínica optimizando el uso de estos fármacos.

---

## Optimizing the use of novel oral antiplatelet agents. Standard clinical protocols for acute coronary syndrome

---

### ABSTRACT

Current clinical practice guidelines for acute coronary syndrome recommend that, in order to prevent new ischemic events, patients should receive dual antiplatelet treatment with aspirin and an ADP receptor inhibitor for 12 months. Until relatively recently, however, the only ADP receptor inhibitor available was clopidogrel. Today, two novel P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitors have been developed that offer more effective and faster platelet inhibition than clopidogrel. Prasugrel, a novel thienopyridine, has been shown to provide greater clinical benefits than clopidogrel in patients with acute coronary syndrome who have undergone percutaneous coronary interventions. Ticagrelor, an oral direct-acting P2Y<sub>12</sub> inhibitor, substantially reduces mortality and the risk of myocardial infarction in a wide range of patients with acute coronary syndrome without increasing the risk of major bleeding. As a result, clinical practice guidelines now include the recommendation that these compounds should be used in preference to clopidogrel. Nevertheless, paradoxically these new oral antiplatelet agents are used only infrequently, in fewer than 20% of cases. It would appear to be a good time for medical professionals to preferentially use these new antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome, who will benefit most. Furthermore, the development of standard clinical protocols will help improve the quality of care and will encourage greater use of these drugs.

---

### Keywords:

Antiplatelet drugs  
Acute coronary syndrome  
Clopidogrel  
Prasugrel  
Ticagrelor  
Stent thrombosis  
Clinical protocols

---

\*Autor para correspondencia: Arturo Soria 338, 5.º B, escalera izquierda,  
28033 Madrid, España.

Correo electrónico: inmaculada.roldan@salud.madrid.org (I. Roldán-Rabadán).

## Abreviaturas

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria  
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo  
 P2Y<sub>12</sub>: receptor plaquetario del difosfato de adenosina  
 SCA: síndrome coronario agudo  
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST  
 SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

## INTRODUCCIÓN

Dado que la activación plaquetaria es intensa en el síndrome coronario agudo (SCA), el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y la cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG), es prioritario seleccionar el mejor régimen antiplaquetario para estos pacientes. No es sorprendente que la doble antiagregación añadiendo al ácido acetilsalicílico un inhibidor del difosfato de adenosina (ADP) —hasta hace poco, solo clopidogrel— sea la mejor estrategia para conseguir la supresión de posteriores complicaciones isquémicas en pacientes con SCA<sup>1</sup>. Se ha llevado a cabo, y se sigue haciendo actualmente, un gran esfuerzo en investigación en nuevas dianas plaquetarias y fármacos antagonistas de estas para mejorar el pronóstico del SCA. Hoy se dispone de dos nuevos inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> del ADP: prasugrel, un profármaco, y ticagrelor, un antagonista directo y reversible, ambos más potentes y de actuación más rápida que el clopidogrel.

El estudio TRITON<sup>2</sup> ha demostrado que el prasugrel, una tienopiridina de tercera generación, es más efectivo que el clopidogrel para prevenir el infarto agudo de miocardio y la trombosis del *stent* en pacientes con SCA sometidos a ICP. Sin embargo, en contrapartida a su mayor potencia, aumenta el riesgo de hemorragia mayor, que como sabemos está estrechamente ligada al aumento de mortalidad<sup>3</sup>. Así, pese al beneficio clínico neto del prasugrel, este fármaco no disminuye la mortalidad en el SCA.

El ticagrelor, que no es una tienopiridina, sino un nuevo grupo farmacológico que inhibe de forma reversible y directa el receptor plaquetario de P2Y<sub>12</sub> del ADP, ha mostrado en el estudio PLATO<sup>4</sup> que disminuye significativamente la tasa de reinfarcto y trombosis del *stent* como el prasugrel, pero acompañado de un mejor perfil de seguridad, pues no incrementa la tasa total de hemorragias mayores. Además, el estudio PLATO puso de manifiesto un hecho de absoluta relevancia clínica: el ticagrelor disminuye significativamente la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en SCA de manera homogénea y constante en todos los subgrupos de pacientes predefinidos en el estudio.

La aparición de estos dos nuevos antiagregantes, más potentes y más rápidos que el clopidogrel y con resultados clínicos superiores en los estudios de fase III referidos, ha llevado a que la guía de práctica clínica europea instaurara recientemente una indicación preferente de prasugrel y ticagrelor sobre clopidogrel en el tratamiento del SCA, tanto en el SCA sin elevación del ST (SCAEST)<sup>5</sup> como en el SCA con elevación del ST (SCACEST)<sup>6</sup>, durante 12 meses.

Pese a que el prasugrel y el ticagrelor llevan disponibles en la práctica clínica desde 2009 y 2011 respectivamente y, como reflexionábamos ya en un número anterior de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA SUPLEMENTOS<sup>7</sup>, son una alternativa mejor que el clopidogrel en el SCA, su empleo es actualmente subóptimo y se estima en menos de un 20% de los pacientes con clara indicación de recibirlos en nuestro país. Su instauración como terapia antiplaquetaria preferente es, además, irregular y diferente entre los países de la Unión Europea. Cualesquiera que sean las razones de esta situación, corresponde a los profesionales implicados en la atención del SCA identificar a los pacientes que más

se benefician del uso preferente de los dos nuevos antiagregantes orales para optimizar su empleo. La mejor ayuda para alcanzar este objetivo es implementar protocolos comunes de práctica clínica en antiagregantes para evitar la variabilidad clínica interprofesional y, por lo tanto, mejorar la calidad de la atención médica.

En este artículo se discuten y se explican dos protocolos propuestos por el Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular (GTCV) de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología. En ellos se tiene en cuenta las características de los dos fármacos, sus resultados clínicos, sus indicaciones y contraindicaciones, las precauciones que se debe considerar en su empleo y, por supuesto, las recomendaciones de la guía de práctica clínica europea. Se obtienen así dos algoritmos simples y de fácil aplicación para el correcto empleo del prasugrel y el ticagrelor en el SCACEST y el SCAEST.

## ¿QUÉ DICE LA GUÍA EUROPEA ACTUAL?

La actual guía europea de práctica clínica en SCA con y sin elevación del ST recomienda, con una clase de indicación I y evidencia A, añadir cuanto antes al ácido acetilsalicílico un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> y mantenerlo durante 12 meses si no hay contraindicación como, por ejemplo, riesgo hemorrágico excesivo. Establece, además, una clase de indicación I y un grado de evidencia B para el tratamiento con prasugrel o ticagrelor en adición al ácido acetilsalicílico de forma preferente sobre el clopidogrel (figuras 1 y 2).

En el caso del prasugrel existen, sin embargo, importantes restricciones de uso derivadas del diseño del estudio TRITON<sup>2</sup>, los resultados negativos del estudio TRILOGY<sup>8</sup>, llevado a cabo en pacientes con SCAEST y tratamiento inicial conservador, y la conclusión del reciente estudio ACCOAST<sup>9</sup>, que contraindica el pretratamiento con prasugrel en el SCAEST antes de ICP, no solo por la ausencia de mejora de la eficacia con respecto al clopidogrel, sino por el riesgo aumentado de hemorragia mayor que conlleva. La guía establece que se puede emplear prasugrel para todo SCA con anatomía coronaria conocida y estrategia invasiva con ICP, y siempre que estos pacientes no hayan recibido previamente ninguna dosis de clopidogrel. El prasugrel no ofrece beneficio clínico sobre el clopidogrel a los pacientes con SCA tratados médicamente, por lo que no está indicado en estos casos<sup>8</sup>. Además, el prasugrel no puede utilizarse como pretratamiento en el SCAEST antes de ICP<sup>9</sup>; por lo tanto, no podría darse en las condiciones óptimas que indica la guía lo antes posible añadido al AAS.

Por el contrario, el ticagrelor no presenta ninguna de estas restricciones. Es igual de efectivo disminuyendo el combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus, la muerte de causas cardiovasculares, el infarto agudo de miocardio, la trombosis del *stent* y la muerte por cualquier causa en todo tipo de SCA, con y sin elevación del ST, con estrategia terapéutica inicial conservadora o invasiva, independientemente de si han sido pretratados o no con dosis de carga de clopidogrel altas o bajas o con cualquier dosis<sup>4,10-13</sup>.

## ¿POR QUÉ DEBEMOS UTILIZAR DE MODO PREFERENTE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES EN SCA?

Pese a las recomendaciones establecidas por las guías, hoy se constata una clara infrautilización de los nuevos antiagregantes orales, además de una irregular distribución geográfica de su prescripción. Pese a que actualmente no tenemos datos de estudios o registros amplios, existe la impresión generalizada de que la prescripción de los nuevos antiagregantes no llega al 20% comparado con un empleo del clopidogrel de más del 80% todavía. En un estudio llevado a cabo en 44 hospitales de Estados Unidos entre enero de 2010 y diciembre de 2011, se comprobó un incremento lineal del empleo de prasugrel en ese tiempo, que llegó finalmente al 17%<sup>14</sup>. Lo mismo sucede en Europa, donde además se observa una utilización diferente de estos fármacos entre países del norte y del sur.

	Clase	Nivel
Se debe dar AAS a todos los pacientes sin contraindicación, en dosis de carga de 150-300 mg y mantenimiento con 75-100 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia terapéutica elegida	I	A
Se debe añadir al AAS un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> lo más pronto posible y mantenerlo durante 12 meses si no hay contraindicación, como riesgo hemorrágico elevado	I	A
Se recomienda añadir un inhibidor de la bomba de protones (preferentemente no omeprazol) para los pacientes con historia de hemorragia digestiva o úlcera duodenal en tratamiento con DA. Es apropiado su uso en pacientes con múltiples factores de riesgo, como infección por <i>Helicobacter pylori</i> , edad ≥ 65 años o uso concomitante de anticoagulantes o esteroides	I	A
No se recomienda la retirada prolongada o permanente del inhibidor del P2Y <sub>12</sub> antes de los 12 meses, salvo que esté clínicamente indicada	I	C
Se recomienda ticagrelor (dosis de carga de 180 mg y mantenimiento con 90 mg/12 h) para todos los pacientes con riesgo isquémico moderado-alto (p. ej., troponinas elevadas) independientemente de la estrategia terapéutica inicial elegida e incluso para quienes ya tomaban previamente clopidogrel (que entonces se debe retirar)	I	B
Se recomienda prasugrel (dosis de carga de 60 mg y mantenimiento con 10 mg/día) para pacientes con anatomía coronaria conocida que no han recibido previamente ningún inhibidor del P2Y <sub>12</sub> (especialmente diabéticos) y van a someterse a ICP si no hay riesgo elevado de sangrado que amenace la vida u otra contraindicación y son menores de 75 años	I	B
Se recomienda clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y mantenimiento con 75 mg/día) para los pacientes que no pueden tomar ticagrelor o prasugrel	I	A

**Figura 1.** Guía europea de antiagregantes en el SCASEST<sup>5</sup>. AAS: ácido acetilsalicílico; DA: doble antiagregación; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; P2Y<sub>12</sub>: receptor plaquetario de difosfato de adenosina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

	Clase	Nivel
AAS a dosis bajas (75-100 mg) indefinidamente tras IAM	I	A
Doble antiagregación con AAS y prasugrel o ticagrelor preferentemente sobre AAS y clopidogrel en ICP	I	A
La doble antiagregación debe mantenerse 12 meses tras el IAM, salvo que haya riesgo hemorrágico muy elevado	I	C
<b>A. SCACEST/ICP</b>		
Recomendaciones		
Terapia antiplaquetaria		
Se recomienda AAS oral o intravenosa si no es posible la deglución	I	B
Se debe añadir al AAS un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> :	I	A
• Ticagrelor	I	B
• Prasugrel para pacientes sin toma previa de inhibidor de P2Y <sub>12</sub> ni antecedentes de ictus/AIT y menor de 75 años	I	B
• Clopidogrel, preferentemente si están contraindicados o no disponibles los anteriores	I	C
<b>B. SCACEST/trombolisis</b>		
Se recomienda un agente fibrinolítico específico frente al no específico (tecnepiasa, alteplasa, reteplasa)	I	B
Se recomienda AAS oral o intravenosa si no es posible la deglución	I	B
Se debe añadir clopidogrel al AAS	I	A

**Figura 2.** Guía europea de antiagregación para IAM con elevación del segmento ST<sup>6</sup>. A: con angioplastia y *stent* primarios. B: con revascularización por trombolisis. AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; P2Y<sub>12</sub>: receptor plaquetario de difosfato de adenosina; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

Está en marcha el estudio EPICOR de valoración del uso actual de los antitrombóticos en el SCA<sup>15</sup>; ya se han comunicado datos preliminares en 2012 que comprendían la población incluida desde septiembre de 2010 a marzo de 2011 (cuando aún no estaba disponible el ticagrelor pero sí el prasugrel) e indican un uso realmente escaso de prasugrel añadido a AAS al alta, del 5,4%<sup>16</sup>. En un estudio más reciente sobre el cambio de un inhibidor del ADP a otro durante el ingreso de pacientes con SCA e ICP derivado del Registro GRAPE<sup>17</sup>, se comprobó un empleo inicial de clopidogrel en hospitales griegos del 73%; de ticagrelor, del 19% y de prasugrel, del 8%. Entre las posibles causas invocadas de esta tendencia anómala a la infrautilización de los nuevos antiagregantes destaca, por lo comúnmente expresada, la económica, toda vez que hoy tenemos disponible clopidogrel genérico, con una clara diferencia de precio a su favor respecto a prasugrel y ticagrelor.

Sin embargo, no debemos olvidar en primer lugar que la investigación en nuevos fármacos antiplaquetarios surge de la necesidad de evi-

tar hasta un 30% de pacientes no respondedores al clopidogrel y, por lo tanto, sin protección contra nuevos episodios isquémicos<sup>18</sup>. En segundo lugar, ha quedado demostrado que la eficacia clínica de prasugrel y ticagrelor es claramente superior a la del clopidogrel, con un beneficio clínico neto en el caso del prasugrel y una tasa similar de sangrado mayor total con ticagrelor. En el caso de este, se añade además el notable hecho de que salva vidas. Todo ello ha llevado a que la guía de práctica clínica no recomiende el uso sistemático de agregometría plaquetaria para guiar la terapia antiplaquetaria de los pacientes con SCA y el uso preferente de estos fármacos sobre clopidogrel. Por último, debemos tener en cuenta que ambos fármacos, prasugrel y ticagrelor, se han demostrado coste-efectivos, y así lo señalan también guías tan exigentes en la valoración de nuevas terapias como las del NICE<sup>19,20</sup> cuando establecen la clara indicación preferente de estos nuevos antiagregantes sobre el clopidogrel. No obstante, es perfectamente razonable que los profesionales tengan en cuenta la repercusión económica de

nuevos tratamientos y los empleen optimizando las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Por todo ello, debemos mejorar el uso actual de la terapia antiplaquetaria en el SCA. Probablemente, la incorporación de protocolos sobre antiagregación sencillos y comunes para los profesionales implicados en el proceso de diagnóstico y tratamiento del SCA, que tengan en cuenta características, resultados clínicos, perfil de seguridad, contraindicaciones y precauciones de los nuevos antiagregantes orales, así como las recomendaciones de las guías, eviten la variabilidad clínica y mejoren definitivamente la calidad de los cuidados de estos pacientes.

### CONOCER EN PROFUNDIDAD LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES

No existe ningún estudio que compare directamente el prasugrel y el ticagrelor; por lo tanto, debemos conocer bien las diferencias en seguridad, eficacia, contraindicaciones y precauciones de cada uno basándonos en los datos que nos proporcionan los estudios TRITON TIMI 38<sup>4</sup> y PLATO<sup>2</sup> y sus correspondientes subestudios para emplear correcta y adecuadamente ambos fármacos en el SCACEST y el SCASEST.

En las tablas 1-3 se resumen las diferencias entre prasugrel y ticagrelor en eficacia, perfil de seguridad y contraindicaciones, recomendaciones y precauciones respectivamente. Básicamente, y como se ha ido comentando detalladamente en otros artículos de esta monografía, en la tabla 1 se indica que prasugrel y ticagrelor disminuyen significativamente el objetivo primario común en ambos estudios: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus a expensas de la disminución del infarto agudo de miocardio con respecto a clopidogrel; además, ambos disminuyen significativamente la trombosis del *stent*, aunque no el ictus<sup>2,4</sup>. Sin embargo, la diferencia clave entre ambos fármacos es que el ticagrelor, además, disminuye significativamente la mortalidad cardiovascular y total<sup>4</sup>. Por otra parte, el ticagrelor es efectivo en todo tipo de SCA, con o sin elevación del ST, cualquiera que sea la estrategia terapéutica inicial elegida, invasiva o de tratamiento médico, e independientemente de la toma previa de cualquier dosis de clopidogrel<sup>4,10-13</sup>. Por el contrario, no se ha demostrado que el prasugrel disminuya la mortalidad cardiovascular o total<sup>2</sup>; no debe emplearse antes del ICP en pacientes con SCASEST<sup>9</sup> y no está indicado en pacientes sin revascularización tratados médicamente<sup>8</sup> o que ya hayan recibido previamente clopidogrel<sup>2</sup>.

La tabla 2 muestra un resumen de las diferencias en el perfil de seguridad de prasugrel y ticagrelor respecto a clopidogrel. El prasugrel produce un aumento significativo de la hemorragia mayor, relacionada y no relacionada con CABG<sup>2</sup>. El ticagrelor, sin embargo, presenta un mejor perfil de seguridad que el prasugrel. El ticagrelor no

**Tabla 1**  
Diferencias en eficacia de prasugrel y ticagrelor frente a clopidogrel

Prasugrel	Ticagrelor
Disminución significativa del objetivo primario de muerte CV, IAM o ictus. Muy precoz los primeros 3 días	Disminución significativa del objetivo primario muerte CV, IAM o ictus. Precoz los primeros 30 días
Disminución significativa de IAM y trombosis del <i>stent</i> , no de ictus	Disminución significativa de IAM y trombosis del <i>stent</i> , no de ictus
No	Reducción significativa de la mortalidad CV/total
Mayor beneficio en diabéticos que en no diabéticos	Beneficio en diabéticos y mayor en insuficiencia renal moderada
Solo si ICP sin pretratamiento; no en tratamiento médico	Todo tipo de SCA, tratamiento médico o ICP
—	Con o sin toma previa de clopidogrel

CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCA: síndrome coronario agudo.

**Tabla 2**  
Diferencias en seguridad de prasugrel y ticagrelor frente a clopidogrel

Prasugrel	Ticagrelor
Aumento significativo de hemorragias mayores, con o sin relación con CABG	No aumentan hemorragias mayores, sí las no relacionadas con CABG
Perjuicio para pacientes con AIT o ictus previo	No
No hay beneficio para ancianos (75 o más años)	Sí
No hay beneficio con bajo peso ( $\leq 60$ kg)	Sí

AIT: accidente cerebrovascular transitorio; CABG: cirugía de revascularización cardíaca.

aumenta el sangrado mayor total respecto al clopidogrel, pero sí las hemorragias no relacionadas con CABG<sup>4</sup>.

Además, en el caso del prasugrel, haber sufrido un ictus isquémico o accidente cerebrovascular transitorio contraindica absolutamente su empleo. Por el contrario, con ticagrelor, la eficacia y la tasa de sangrado mayor de los pacientes con SCA, de tan alto riesgo por haber sufrido ictus o ataque isquémico transitorio, son comparables a las de la población general del estudio PLATO, con un beneficio clínico neto favorable e impacto en la mortalidad<sup>21</sup>. Entre los pacientes con ictus o

**Tabla 3**  
Contraindicaciones, recomendaciones y precauciones con prasugrel y ticagrelor en la práctica clínica

	Prasugrel	Ticagrelor
Contraindicaciones	Hb < 10 g/dl, plaquetas < 100.000 Ictus hemorrágico previo o hemorragia activa CRUSADE > 50 Ictus/AIT previos Pretratamiento en SCASEST antes de ICP Disfunción hepática grave	Hb < 10 g/dl, plaquetas < 100.000 Ictus hemorrágico previo o hemorragia activa CRUSADE > 50 Disfunción hepática grave
No recomendado	CrCl < 30 ml/min y alto riesgo de sangrado Si se precisa, ACO Si TRL en SCACEST Ancianos ( $\geq 75$ años) Bajo peso ( $\leq 60$ kg)	CrCl < 30 ml/min y alto riesgo de sangrado Si se precisa, ACO Si TRL en SCACEST
Precauciones	En caso de CABG o cirugía próxima, se suspende 7 días antes	En caso de CABG o cirugía próxima, se suspende 5 días antes (según ficha técnica, 7 días) Inhibidores potentes del CYP4503A BAV de alto grado o enfermedad sinusal sin marcapasos BNC grave

ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; BAV: bloqueo auriculoventricular; BNC: broncopatía; CABG: cirugía de revascularización cardíaca; CrCl: aclaramiento de creatinina; Hb: hemoglobina; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; TRL: trombolisis.

ataque isquémico transitorio previo, la reducción del objetivo primario de muerte cardiovascular, infarto o ictus y la mortalidad total al año de ticagrelor comparado con clopidogrel fue del 19 frente al 20,8% (*hazard ratio* [HR] = 0,87; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,66-1,13;  $p = 0,84$ ) y el 7,9 frente al 13,0% (HR = 0,62; IC95%, 0,42-0,91;  $p = 0,19$ ). La tasa de hemorragia mayor fue similar: el 14,6 y el 14,9% (HR = 0,99; IC95%, 0,71-1,37), y la hemorragia intracraneal, infrecuente (4 y 4 casos respectivamente) (tabla 4).

En la tabla 3 se indica que, como cualquier antiagregante plaquetario, ambos fármacos, prasugrel y ticagrelor, están contraindicados si hay sangrado activo, hemoglobina (Hb) < 10 g/dl o plaquetas < 100.000/l, ictus hemorrágico previo o muy alto riesgo de sangrado, así como en disfunción hepática grave. Específicamente, el prasugrel está contraindicado en caso de ataque isquémico transitorio o ictus previo y como tratamiento previo a ICP en el SCASEST.

Ninguno es recomendable si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min y hay riesgo alto de sangrado, en caso de precisarse anticoagulación, o si el paciente con SCACEST ha recibido trombolisis, dado que no se han estudiado en estas poblaciones. No se ha comprobado beneficio clínico neto del prasugrel sobre el clopidogrel en pacientes mayores de 75 años ni en los de peso < 60 kg<sup>2</sup>, y es más prudente evitar su uso en estos pacientes. En cambio, el beneficio clínico del ticagrelor sobre el clopidogrel no es significativamente diferente entre los pacientes de edad  $\geq 75$  años ( $n = 2.878$ ) y los menores de 75 años ( $n = 15.744$ ) en cuanto al objetivo primario combinado de muerte cardiovascular, infarto e ictus (interacción,  $p = 0,56$ ), infarto agudo de miocardio ( $p = 0,33$ ), muerte cardiovascular ( $p = 0,47$ ), trombosis del *stent* definitiva ( $p = 0,81$ ) o mortalidad total ( $p = 0,76$ ). De hecho, este subanálisis preestablecido del estudio PLATO demuestra que la reducción absoluta de la mortalidad total era numéricamente mayor (2,6%) entre los pacientes ancianos ( $\geq 75$  años) que en los más

jóvenes (< 75 años) (1,2%). No se observó una tasa de hemorragia mayor superior con ticagrelor que con clopidogrel en los ancianos (HR = 1,02; IC95%, 0,82-1,27) o los menores de 75 años (HR = 1,04; IC95%, 0,94-1,15)<sup>22</sup> (tabla 5).

En cuanto a las precauciones de uso, la tabla refleja que, ante una cirugía mayor ineludible, el prasugrel debe retirarse 7 días antes y el ticagrelor, 5. Este no debe darse con inhibidores potentes de CYP3A4 y debe tenerse especial precaución cuando se usa en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular de alto grado sin marcapasos o con broncopatía crónica grave.

## PROPUESTA DE PROTOCOLOS DE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Teniendo en cuenta lo aprendido sobre los nuevos antiagregantes, explicado detalladamente en otros artículos y de manera resumida en este, estamos en condiciones de proponer algoritmos sencillos para su empleo en SCASEST y SCACEST. Ambos algoritmos deben ser de fácil aplicación en la práctica clínica diaria y asumibles por todos los profesionales implicados en la atención del SCA, desde el médico encargado de una UVI móvil a los médicos de urgencias, intensivistas y cardiólogos. De la ausencia de variabilidad de la práctica clínica depende que mejore hasta la excelencia la calidad clínica con que todos los profesionales debemos estar comprometidos.

### Algoritmo de antiagregación en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST

La figura 3 muestra el protocolo de antiagregación propuesto por el GTCV de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos

**Tabla 4**  
Asociación (Kaplan-Meier) de tratamiento con eventos clínicos en pacientes con y sin ictus o AIT previos

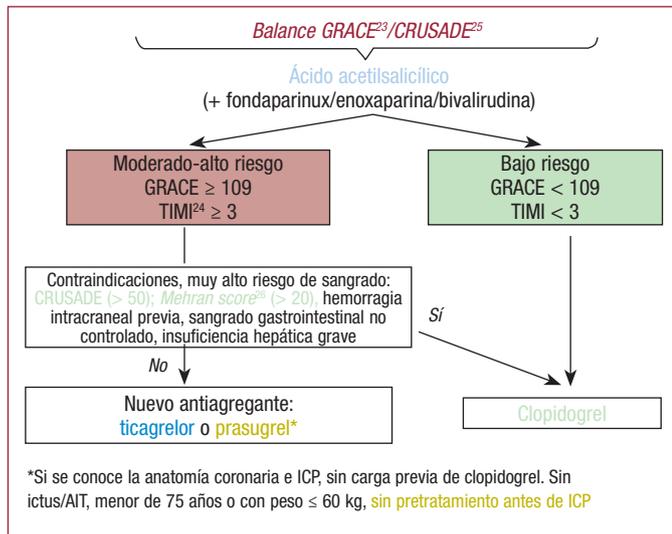
	Eventos totales	12 meses de ticagrelor, %	12 meses de clopidogrel, %	HR (IC95%)	p
<i>Mortalidad CV, IAM o ictus</i>					
Ictus o AIT previos	215	19,0	20,8	0,87 (0,66-1,13)	0,84
Sin ictus o AIT previos	1.663	9,2	11,1	0,84 (0,76-0,93)	
<i>Mortalidad total</i>					
Ictus o AIT previos	111	7,9	13,0	0,62 (0,42-0,91)	0,19
Sin ictus o AIT previos	794	4,3	5,4	0,81 (0,71-0,93)	
<i>Total hemorragias mayores</i>					
Ictus o AIT previos	144	14,6	14,9	0,99 (0,71-1,37)	0,77
Sin ictus o AIT previos	1.746	11,4	11,0	1,04 (0,95-1,14)	

AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; HR: *hazard ratio*.

**Tabla 5**  
Asociación (Kaplan-Meier) de edad y tratamiento con eventos clínicos

	Eventos totales	12 meses de ticagrelor, %	12 meses de clopidogrel, %	HR (IC95%)	p
<i>Mortalidad CV, IAM o ictus</i>					
Edad $\geq 75$ años	471	17,2	18,3	0,89 (0,74-1,08)	0,56
Edad < 75 años	1.339	8,6	10,41	0,84 (0,76-0,93)	
<i>Mortalidad total</i>					
Edad $\geq 75$ años	293	9,8	12,4	0,77 (0,60-0,81)	0,76
Edad < 75 años	608	3,6	4,8	0,80 (0,68-0,95)	
<i>Total hemorragias mayores</i>					
Edad $\geq 75$ años	341	14,2	13,5	1,02 (0,82-1,27)	0,89
Edad < 75 años	1.545	11,2	110,8	1,04 (0,94-1,15)	

AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 3.** Protocolo de antiagregación en SCASEST. AIT: accidente isquémico transitorio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología para SCASEST.

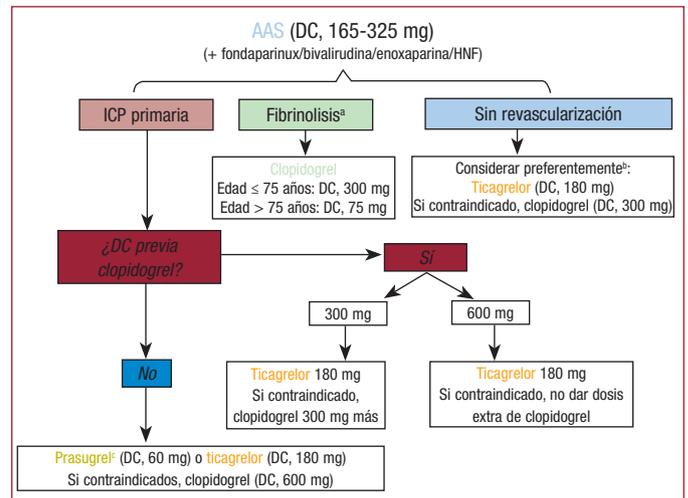
De forma sucinta podemos resumirlo en las siguientes decisiones clave: la primera responde a valorar el riesgo isquémico del paciente mediante alguna escala clínica, preferentemente la escala de riesgo GRACE<sup>23</sup>, como propone la guía de la Sociedad Europea de Cardiología, porque presenta mayor poder discriminativo que la escala de riesgo TIMI<sup>24</sup>. Posteriormente, se debe valorar el riesgo hemorrágico mediante alguna escala propuesta al efecto, como la CRUSADE<sup>25</sup> o la Merham<sup>26</sup>, con preferencia por la escala CRUSADE, como se propone la guía de práctica clínica europea.

En segundo lugar, debemos estimar el balance entre riesgo isquémico y riesgo hemorrágico.

Por último, según el resultado del balance anterior, tomaremos la decisión de tratamiento adecuado. Así, si el paciente es de riesgo isquémico moderado-alto y no tiene un riesgo de sangrado muy alto, la elección preferente es ticagrelor o prasugrel. Este presenta muchas más restricciones de uso que el ticagrelor, como ya se ha referido en detalle; especialmente clave es que no puede utilizarse en tratamiento previo a ICP, lo que limita prácticamente su empleo en el contexto del SCASEST, puesto que la guía de práctica clínica recomienda (con una clase de indicación I y evidencia A) que se añada al AAS un inhibidor del ADP lo antes posible. Si nuestro paciente es de muy alto riesgo hemorrágico y bajo riesgo isquémico, la elección correcta es el clopidogrel.

### Algoritmo de antiagregación en el síndrome coronario agudo con elevación del ST

La figura 4 muestra el algoritmo propuesto por el GTCV para el uso de antiagregación en el SCASEST. La reciente guía europea de revascularización coronaria recomienda, con clase de indicación I y evidencia B, añadir al AAS un inhibidor del ADP en el primer contacto médico<sup>27</sup>. En este sentido, el estudio ATLANTIC<sup>28</sup> ha demostrado que el uso prehospitalario de ticagrelor en SCASEST es seguro, aunque sin mejora en la perfusión previa a ICP pero sí en la incidencia de trombosis del stent. Básicamente, para la elección del fármaco consideramos en primer lugar el tipo de revascularización o que no se realice. Así, si el tratamiento que se ha llevado a cabo es la trombolisis, debemos utilizar clopidogrel, dado que no existen datos que avalen el uso de los nuevos antiagregantes con fibrinólisis. En el caso hipotético de que no se haya realizado revascularización alguna, hecho que desgraciada-



**Figura 4.** Protocolo de antiagregación en SCASEST. AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; DC: dosis de carga; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

\*No hay datos de asociación de nuevos antiagregantes a fibrinólisis.

<sup>†</sup>El prasugrel no se ha demostrado superior al clopidogrel para pacientes sin ICP.

<sup>‡</sup>Si la anatomía coronaria es conocida, la estrategia es ICP y no hay carga previa de clopidogrel. No en ictus/AIT, no para ancianos (edad ≥ 75 años) o peso bajo (≤ 60 kg).

mente aún se produce, debemos decantarnos por el ticagrelor, puesto que no se ha demostrado beneficio del prasugrel en pacientes no sometidos a ICP y debe utilizarse preferentemente un nuevo antiagregante antes que clopidogrel. Si, por el contrario, se realiza ICP primario, debemos tener en cuenta un segundo hecho para la elección del antiagregante correcto: el pretratamiento con clopidogrel.

De esta forma, si el paciente ha recibido tratamiento previo con clopidogrel, el fármaco antiplaquetario de elección es el ticagrelor. Si, por el contrario, el paciente no ha recibido ninguna dosis previa de clopidogrel, podemos elegir prasugrel o ticagrelor, teniendo siempre en cuenta que el prasugrel presenta, como ya se ha comentado, más restricciones de uso que el ticagrelor, que recientemente ha demostrado ser eficaz también en polvo tras triturar los comprimidos para su uso por sonda nasogástrica<sup>29</sup>.

### CONFLICTO DE INTERESES

I. Roldán-Rabadán: honorarios por ponencias de Bayer, BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo y AstraZeneca.

A. Tello-Montoliu: honorarios por ponencias de AMGEM, AstraZeneca, Merck Sharp; miembro de Advisory Board Daiichi-Sankyo, beca de investigación Daiichi-Sankyo-SEC.

### BIBLIOGRAFÍA

- Altman R, Carreras L, Díaz R, Figueroa E, Paolasso E, Parodi JC, et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
- Hamm C, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Steg G, James S, Atar D, Badano L, Blömstrom-Lundqvist C, Borger M, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-617.

7. Rabadán R. Nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. El futuro es hoy. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2010;10:12D-22D.
8. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367:1297-309.
9. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010.
10. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon C, Harrington R, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with non ST-elevation acute coronary syndrome: results from the PLATO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:10S. doi:10.1016/S0735-1097(13)60002-9.
11. Steg P, James S, Harrington R, Ardissino D, Becker R, Cannon C, et al; for the PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010;122:2131-41.
12. James S, Roe M, Cannon C, Cornel J, Horrow J, Husted S, 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:d3527. doi:10.1136/bmj.d3527.
13. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, et al; for the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375:283-93.
14. Sandhu A, Seth M, Dixon S, Share D, Wohns D, LaLonde T, et al. Contemporary use of prasugrel in clinical practice insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:293-8.
15. Bueno H, Danchin N, Tafalla M, Bernaud C, Annemans L, Van de Werf F. EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2013;165:8-14.
16. Bueno H, Storey RF, Danchin N, Sánchez-Coviza J, Licour M, Annemans L, et al. An international perspective of current patterns of antiplatelet drug use in acute coronary syndrome patients. Results from the EPICOR Study. *Circulation.* 2012;126:A11821.
17. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J.* 2014;167:68-76.e2.
18. Guidance on the prescribing of aspirin, clopidogrel, prasugrel and ticagrelor for the prevention of atherothrombotic events in patients with acute coronary syndromes. *PACE Bull.* 2013;7:1-13.
19. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. NICE technology appraisal guidance 182 [publicado Oct 2009]. Disponible en: [www.nice.org.uk/ta236](http://www.nice.org.uk/ta236)
20. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236 [publicado Oct 2011]. Disponible en: [www.nice.org.uk/ta236](http://www.nice.org.uk/ta236)
21. James S, Storey R, Khurmi N, Husted S, Keltai M, Mahaffey K, et al; for the PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation.* 2012;125:2914-21.
22. Husted S, James S, Becker R, Horrow J, Katus H, Storey R, et al; for the PLATO study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes. A substudy from the Prospective Randomized PLATElet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:680-8.
23. Fox K, Dabbous O, Goldberg R, Pieper K, Eagle K, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333:1091.
24. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable/Non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.
25. Subherwal S, Bach R, Chen A, Gage B, Rao S, Newby L, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST segment-elevation myocardial infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation.* 2009;119:1873-82.
26. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2556-66.
27. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014 [Epub ahead of print]. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
28. Montalescot G, Van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1407024
29. Parodi G, Xanthopoulou I, Bellandi B, Gkizas V, Valenti R, Karanikas S, et al. Ticagrelor Crushed Tablets Administration in STEMI patients. The MOJITO Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014. In press.