

**Rafel Guarch Martí**

**Pere Mascarell Chertó**

**LOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR P2Y12 EN EL SCA:  
¿SABEMOS CUÁNDO Y CÓMO ADMINISTRARLOS?**

**TRABAJO DE FINAL DE GRADO**

**Dirigido por el Dr. Josep Maria Alegret i Colomé**

**Grado de Medicina**



**UNIVERSITAT  
ROVIRA i VIRGILI**

**Reus**

**2023**

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. MARCO CONCEPTUAL .....	4
2.1 Epidemiología: .....	4
2.2 Definición: .....	6
2.3 Diagnóstico: .....	6
2.4 Tratamiento: .....	7
3. OBJETIVOS .....	12
4. METODOLOGÍA .....	12
5. RESULTADOS .....	13
6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN .....	13
6.1 El uso de los inhibidores del receptor P2Y <sub>12</sub> en el SCACEST .....	14
6.2 El efecto de la morfina sobre los inhibidores del receptor P2Y <sub>12</sub> en el SCACEST. ....	18
6.3 El uso de los inhibidores del receptor P2Y <sub>12</sub> en el SCASEST. ....	19
7. CONCLUSIONES .....	26
8. BIBLIOGRAFÍA .....	27
9. ANEXOS .....	32

## **1. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades cardiovasculares son el motivo más frecuente de muerte e incapacidad en los países industrializados, causando casi 2 millones de muertes al año, y se prevé que lo sigan siendo en las próximas décadas <sup>[1]</sup>. De ellas, el síndrome coronario agudo (SCA), y en concreto, el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) es la principal causa de muerte en pacientes hospitalizados, aunque su incidencia está disminuyendo mientras aumenta la del infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST). <sup>[1,2]</sup>

También existen datos en la literatura que demuestran diferencias entre distintos sexos en cuanto a la mortalidad del IAMCEST, siendo más elevada en mujeres <sup>[3]</sup>. Estas diferencias se han atribuido a que en las mujeres generalmente se realizan menos diagnósticos, menos estudios invasivos, reciben menos tratamiento y el diagnóstico se realiza de forma más tardía ya que tardan más tiempo en acudir a un hospital <sup>[4]</sup>. Es importante recalcar que tanto las mujeres como los varones se benefician por igual de la reperfusión y otros tratamientos del IAMCEST, por lo que se debe tratar del mismo modo a ambos <sup>[5]</sup>.

Uno de los motivos que nos ha motivado a hacer nuestra revisión sistemática sobre este tema es porque durante las prácticas de clínica hospitalaria de 5º de medicina escuchamos que actualmente se encuentra en discusión si se debe seguir utilizando la morfina para el tratamiento del dolor en el síndrome coronario agudo (SCA) por su interacción reconocida recientemente con el clopidogrel. Este hecho se encuentra respaldado por varios artículos, uno de estos es el publicado en el Journal of the American College of Cardiology con el nombre de “Morphine Decreases Clopidogrel concentrations and effects” <sup>[6]</sup> y que concluye que la morfina retarda la absorción de clopidogrel y disminuye los niveles plasmáticos de su metabolito activo, por lo que también retarda y disminuye los efectos del clopidogrel, lo que aumentaría la mortalidad. Otro artículo que habla sobre este tema es el “Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis” <sup>[7]</sup>, publicado por el BMJ Open. Este último artículo, publicado en 2018, realiza una revisión sistemática donde no puede concluir, debido al alto riesgo de sesgo de los artículos incluidos en el estudio, si el uso la morfina induce un aumento de las complicaciones durante el manejo del SCA precoz por su interacción con los IP2Y12 (inhibidores de P2Y12). Por lo tanto y como explica este artículo, sería importante valorar las complicaciones de la interacción de la morfina con los inhibidores de P2Y12 con artículos con la potencia adecuada al diseño, el cual aportaría un gran valor científico y clínico. Además, hay una limitada evidencia sobre la utilidad de los inhibidores del receptor P2Y12 en el pretratamiento (período que comprende entre la presentación de los síntomas y la realización de la intervención coronaria percutánea o ICP) del intervencionismo coronario en el SCA, al menos hasta la publicación de las últimas guías de práctica clínica del SCA de la European Society of Cardiology (las cuales, así lo expresan). Algunos de estos fármacos, como el clopidogrel han demostrado amplia variabilidad en el perfil de inhibición

plaquetaria. Por este motivo, vemos la necesidad de valorar cuál es el mejor manejo del tratamiento antiagregante en el SCA.

Otro motivo de esta búsqueda es porque la última guía de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) sobre el tratamiento de los pacientes con SCA con elevación del ST, puede estar desactualizada ya que data del 2017. Aunque en la propia guía ya se menciona la interacción de la morfina respecto a la absorción, inicio de acción y disminución del efecto antiplaquetario producido por los inhibidores de P2Y12, no evidencia si genera complicaciones durante el manejo hospitalario. A todo esto, se le suma que, aunque el “gold standard” de la antiagregación plaquetaria del SCA sería el uso de prasugrel o el ticagrelor, en nuestra breve experiencia clínica hemos podido comprobar que en nuestro entorno se utiliza mucho el clopidogrel.

Al tratarse de un tema con una importancia epidemiológica y clínica mundial, y debido a los hechos mencionados anteriormente, creemos que es relevante hacer una revisión sistemática exhaustiva para intentar conocer cuál es la evidencia clínica actual.

## **2. MARCO CONCEPTUAL**

### **2.1 Epidemiología:**

La enfermedad coronaria (EC) es la causa más frecuente de muerte y su incidencia está en aumento. En Europa, sin embargo, en las últimas 3 décadas se ha observado una tendencia general a la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria. La enfermedad coronaria causa casi 1,8 millones de muertes al año en Europa, lo que corresponde al 20% de todas las muertes, con grandes variaciones entre países y lleva siendo la principal causa individual de muerte en la población española desde hace más de 30 años. Dentro de las enfermedades coronarias, el síndrome coronario agudo (SCA) es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario en España <sup>[1,2]</sup>. Mientras que la incidencia del IAMCEST está disminuyendo, la del IAMCEST está en aumento <sup>[1]</sup>. El registro más exhaustivo de IAMCEST probablemente sea el realizado en Suecia, donde la incidencia fue de 58/100.000 habitantes en el 2015. En otros países, la tasa de incidencia anual varió entre 43 y 144/100.000 <sup>[8]</sup>. La incidencia del IAMCEST muestra un patrón constante en afectar a personas más jóvenes que los afectos de IAMSEST y más a los varones que a las mujeres <sup>[9]</sup>.

Durante los últimos 30 años se ha producido un descenso de la mortalidad por esta enfermedad, gracias principalmente a un descenso de la letalidad de los casos que consiguen ser atendidos en los hospitales. Dicha mortalidad está influida por muchos factores, entre ellos la edad avanzada, la clase Killip, el retraso en la aplicación de tratamiento, disponer de una red de atención del IAMCEST coordinada con el Sistema de Emergencias Médicas (SEM), la estrategia de tratamiento, los antecedentes de IAM, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, el número de arterias coronarias afectadas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>[10]</sup>. Este descenso de la letalidad, con una incidencia que parece estable, y relacionada con el aumento de la terapia de reperfusión, la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, el tratamiento antitrombótico moderno y la prevención secundaria, ha conducido a un aumento de la prevalencia de la EC y de sus complicaciones, una de ellas la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca también ha aumentado por el envejecimiento de la población, lo que a su vez ha conducido al aumento de una arritmia que motiva una gran proporción de las consultas de cardiología y atención primaria, la fibrilación auricular<sup>[11]</sup>.

Los SCA son la manifestación clínica más frecuente y nociva de la enfermedad cardíaca, que sigue siendo la principal causa de muerte y morbilidad en Europa<sup>[11]</sup>. En cuanto a la diferenciación por sexos, la EC se desarrolla en las mujeres una media de 7-10 años más tarde que en los varones, aunque el IAM sigue siendo una de las causas más importantes de muerte en el sexo femenino. Los SCA son 3 o 4 veces más frecuentes en los varones menores de 60 años, pero a partir de los 75 la mayoría de estos pacientes son mujeres. Las mujeres suelen presentar síntomas atípicos (hasta un 30% de los casos en algunos registros), por ello es muy importante estar alerta para identificar el IAM en mujeres con síntomas de isquemia. Las mujeres también tienen más riesgo de complicaciones hemorrágicas con ICP. Algunos estudios apuntan que las mujeres reciben menos intervenciones que los varones y que el tratamiento de reperfusión es menos frecuente entre ellas<sup>[4,5]</sup>.

Por último, merece la pena resaltar que la asistencia del SCA consume una gran cantidad de recursos en España. A comienzos del siglo XXI, sólo los costes directos de la asistencia sanitaria a los pacientes que se encontraban en el primer año tras el diagnóstico del SCA fueron 1030 millones de euros anuales<sup>[11]</sup>.

## 2.2 Definición:

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende un conjunto de entidades producidas por la erosión o rotura de una placa de ateroma, que determina la formación de un trombo intracoronario. Las consecuencias de esta obstrucción aguda dependen del grado y de la localización de la obstrucción, de la existencia de circulación contralateral y la presencia de vasoespasmos en el momento de la rotura, pudiendo producir desde una angina inestable hasta infarto de miocardio sin supradesnivel del segmento ST, infarto agudo de miocardio con elevación de ST y muerte súbita de origen cardíaco <sup>[12]</sup>. Actualmente, se considera que los pacientes con molestias precordiales relacionadas con un desequilibrio entre el aporte y la demanda del metabolismo cardíaco experimentan un SCA, siempre y cuando exista una elevación de los marcadores de necrosis miocárdica <sup>[13]</sup>.

## 2.3 Diagnóstico:

Todos estos síndromes mencionados en el apartado anterior se manifiestan de la misma forma (excepto la muerte súbita), por lo que la clínica predominante del síndrome coronario agudo es el dolor torácico habitualmente de localización centrotorácica o precordial, continuo, con irradiación (cuello, mandíbula, hombros, brazos, interescapular) o sin ella. Es un dolor que suele ser opresivo y de duración variable (de minutos a horas) <sup>[14]</sup>. Cabe destacar que en ancianos y sobre todo en diabéticos la presentación es menos típica y, ocasionalmente, asintomática <sup>[15]</sup>. Esta clínica típica se puede acompañar de síntomas vegetativos, como sudoración fría, náuseas, vómitos o mareos, sobre todo si se afecta el territorio dependiente de la arteria coronaria derecha <sup>[14,15]</sup>. Aunque la clínica tendrá un papel muy importante, el diagnóstico también se basará en otros 3 aspectos clave: la historia clínica (donde incidiremos especialmente en las características y momento de aparición del dolor), las alteraciones electrocardiográficas y los marcadores sanguíneos de lesión miocárdica <sup>[15]</sup>.

En la historia clínica deben recogerse los principales factores de riesgo (HTA, dislipemia, diabetes, obesidad, tabaco, antecedentes de Cardiopatía Isquémica previa...) y si existen antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en los ancianos, la padecen hasta el 60% de individuos mayores de 65 años y se asocia a un incremento en la incidencia de cardiopatía isquémica <sup>[15]</sup>. Los niveles de colesterol total también aumentan con la edad hasta alcanzar su máximo a los 50 años en los hombres y a los 60 años en las mujeres, siendo por ello la prevalencia de hipercolesterolemia más frecuente en las mujeres que en los hombres, aunque muchas veces es a expensas de unos niveles de HDL más altos. Este hipercolesterolemia parece aumentar la mortalidad por cardiopatía isquémica hasta al menos los 80 años. La hipertrigliceridemia también ha sido implicada en la cardiopatía isquémica del anciano. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 aumenta con la edad y se asocia a un incremento de cardiopatía isquémica en la edad avanzada <sup>[16]</sup>.

En cuanto al electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, nos permitirá diferenciar en dos grupos que va a determinar el tratamiento médico que recibirá el paciente, un grupo que presenta SCA con elevación del segmento ST (SCACEST que generalmente refleja una oclusión coronaria total, mientras que el otro grupo se presenta sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST). Es preferible realizar el ECG durante el episodio de dolor torácico siempre que sea posible. También cabe destacar que, si nos encontramos en un servicio de urgencias, el ECG debe ser realizado y valorado por un médico lo antes posible, con el objetivo de obtener un diagnóstico, poder clasificar el episodio e instaurar el tratamiento precozmente [17].

Por último, la aparición en sangre periférica de marcadores intracelulares de miocardiocitos es diagnóstica de daño miocárdico y tiene valor pronóstico existiendo relación directa entre el valor sérico alcanzado y el riesgo de consecuencias adversas. Los más utilizados son la mioglobina, las troponinas y las CK-MB [18].

#### **2.4 Tratamiento:**

A grandes rasgos, el tratamiento del SCACEST se puede dividir en farmacológico y las técnicas de revascularización coronaria.

Antes de empezar con el tratamiento, es importante mencionar las diferencias entre los conceptos de reperfusión y revascularización coronaria. Mientras que la reperfusión tiene la finalidad de conseguir la reapertura de la arteria coronaria ocluida de la manera más rápida, efectiva y definitiva posible y conseguir la restauración del flujo epicárdico y microvascular, la revascularización coronaria intenta incrementar el aporte sanguíneo a una arteria coronaria crónicamente isquémica ya sea mediante un bypass o un stent coronario. Esta falta de flujo provoca un sufrimiento en el órgano denominado isquemia. Los injertos utilizados son arterias o venas del propio paciente, que son extraídas y previamente preparadas para, a continuación, unir las a las arterias coronarias [19].

En el apartado de fármacos, para el tratamiento inicial del dolor se usan opiáceos intravenosos con ajuste de dosis (p.e. la morfina), si existe disnea y la saturación arterial de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) <90%, estaría indicada la administración de oxígeno (en este apartado debemos tener en cuenta que la hiperoxia también sería perjudicial para los pacientes con IAM sin complicaciones, debido a que esta podría aumentar el daño cardíaco). Por último, podríamos administrar una benzodiazepina a los pacientes muy ansiosos [20,21].

Los pacientes que se someten a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP) primaria (gold standard) deben recibir tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD), una combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de P2Y12, y un anticoagulante parenteral. La dosis de AAS es preferiblemente de 150-300 mg vía oral. No hay suficiente evidencia sobre cuándo se debe iniciar la inhibición del P2Y12 en pacientes con IAMCEST <sup>[22]</sup>. Aunque no hay evidencia sobre el beneficio clínico del pretratamiento con un inhibidor de P2Y12 en este contexto, el inicio precoz de la inhibición del P2Y12 mientras se traslada al paciente a un centro con ICP primaria es una práctica común en Europa y concuerda con los datos farmacocinéticos. En resumen, los datos apuntan a que es preferible la administración precoz para obtener antes la eficacia del tratamiento, especialmente en los casos de retrasos largos. Sin embargo, cuando el diagnóstico de IAMCEST no está claro, se puede considerar la espera hasta conocer la anatomía para administrar la carga del inhibidor de P2Y12 <sup>[22,23]</sup>.

Los inhibidores de P2Y12 preferidos son el prasugrel (dosis de carga de 60mg y 10mg de mantenimiento 1 vez al día por VO) o ticagrelor (dosis de carga de 180mg por vía oral y 90mg de mantenimiento 2 veces al día). Estos fármacos tienen un inicio más rápido de acción, mayor potencia y mejores resultados clínicos que el clopidogrel. Dicho esto, debemos de tener en cuenta que el prasugrel está contraindicado para los pacientes con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio y, generalmente, su uso no se recomienda en pacientes de 75 o más años o con peso corporal <60kg, ya que en estos subgrupos no se asocia con un beneficio clínico neto. También hay que comentar que el ticagrelor puede causar disnea transitoria al inicio del tratamiento. No se debe usar prasugrel y ticagrelor para pacientes con ACV hemorrágico previo ni pacientes con anticoagulación oral o con enfermedad hepática moderada o grave. Cuando estos dos fármacos mencionados anteriormente no estén disponibles o estén contraindicados, en su lugar se puede emplear clopidogrel (600mg por VO) <sup>[22,23]</sup>. Todos los inhibidores de P2Y12 deben emplearse con precaución en pacientes con riesgo hemorrágico alto o con anemia significativa. También existe el cangrelor, que es un inhibidor reversible y potente del P2Y12 con inicio e interrupción de la acción muy rápidos que se administra vía endovenosa (EV). En comparación con los fármacos mencionados anteriormente, el cangrelor reduce las complicaciones isquémicas periprocedimiento a costa de un aumento del riesgo hemorrágico y estaría indicado en el momento de la ICP para pacientes que no hayan recibido pretratamiento con inhibidores de P2Y12 o que no puedan ingerir fármacos por vía oral <sup>[24]</sup>.

En cuanto a la anticoagulación, las opciones de anticoagulación para la ICP primaria incluyen la heparina no fraccionada (HNF), la enoxaparina y bivalirudina. Se han hecho diversos estudios que intentan comparar el efecto de la HNF y la enoxaparina y se ha podido concluir que ésta última fue superior a la HNF en la reducción de las variables isquémicas, la mortalidad y las hemorragias mayores. Con base en estos resultados, se debe considerar la administración de enoxaparina a pacientes con IAMCEST. Se debe considerar la bivalirudina a pacientes con IAMCEST, especialmente aquellos con riesgo hemorrágico alto y para pacientes con trombocitopenia inducida por heparina <sup>[24]</sup>.

La intervención coronaria percutánea (ICP) es el tratamiento de reperfusión preferido para los pacientes con IAMCEST en las primeras 12h tras el inicio de los síntomas, siempre que se pueda realizar rápidamente (120 min desde el diagnóstico de IAMCEST) por un equipo con experiencia. También es la intervención indicada en pacientes con presentación clínica compatible con IAM y con un comportamiento del segmento ST no interpretable mediante ECG, como el bloqueo completo de rama o marcapasos ventriculares. Por último, también he de comentar que la ICP primaria estaría también indicada para pacientes con síntomas de evolución >12h y evidencia electrocardiográfica de isquemia en curso, dolor torácico presente o recurrente y cambios dinámicos en el ECG y dolor torácico presente o recurrente con síntomas/signos de insuficiencia cardíaca de shock o arritmias malignas <sup>[24,25]</sup>.

Si debido a diversos motivos la ICP primaria no es una opción inmediata, se puede optar por la fibrinólisis. La fibrinólisis está recomendada en las primeras 12h del inicio de los síntomas cuando la ICP primaria no se pueda realizar en los primeros 120 minutos desde el diagnóstico del IAMCEST. Cuanto más tarde se presente el paciente (especialmente después de 3h), más se debe considerar trasladarlo para ICP primaria (sin administración de fibrinolíticos), ya que la eficacia y el beneficio clínico de la fibrinólisis disminuye a la vez que aumenta el tiempo desde el inicio de los síntomas. El mayor beneficio absoluto se observa en pacientes con alto riesgo, incluidos los ancianos, y cuando el tratamiento se aplica antes de 2h desde el inicio de los síntomas. Tras la administración de fibrinolíticos, los pacientes deben ser trasladados lo antes posible a un centro con ICP. Está indicada una ICP de rescate en caso de fracaso de la fibrinólisis (resolución del segmento ST < 50% a los 60-90 min de la administración de fibrinolíticos). Debemos de tener en cuenta que cuando el retraso hasta el tratamiento es similar, la ICP primaria es superior a la fibrinólisis en la reducción de la mortalidad, los reinfartos o los ACV <sup>[24-26]</sup>. En cuanto a los fármacos fibrinolíticos, es preferible el uso de un fármaco específico para la fibrina. Es de elección un bolo único ajustado por peso del activador del plasminógeno tisular-tenecteplasa (TNK-tPA) ya que es equivalente a la pauta acelerada de tPA en cuanto a la mortalidad a los 30 días y es más seguro para la prevención de hemorragias no cerebrales, se asocia con una menor necesidad de transfusión sanguínea y es más fácil de utilizar en el contexto prehospitalario <sup>[25,26]</sup>.

Por último, nos gustaría mencionar las diferencias principales en cuanto al tratamiento entre el SCACEST (que acabamos de analizar) y el SCASEST. Las principales diferencias radican en que, en el SCACEST, el tratamiento antitrombótico es obligatorio, se sometan o no a tratamiento invasivo. En el SCACEST las complicaciones isquémicas y hemorrágicas tienen una influencia importante en la evolución de los pacientes y en el riesgo total de muerte. En este tipo de patología será esencial una inhibición plaquetaria y anticoagulación (temporal) suficientes ya que la activación plaquetaria y la cascada de la coagulación tienen un papel clave en la fase inicial y evolución de esta patología <sup>[24]</sup>. En esta dirección, el AAS se considera la piedra angular del tratamiento para inhibir la generación de tromboxano A<sub>2</sub>, que normalmente es completa con una dosis superior o igual a 75mg/día. El tratamiento de AAS se inicia con una dosis de carga seguida de tratamiento de mantenimiento. Al tratamiento con AAS deberíamos añadirle un inhibidor potente del P2Y<sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel) y estos dos grupos de fármacos serían el tratamiento estándar para los pacientes con SCASEST, aunque si pensamos que el paciente puede ser candidato de beneficiarse de ICP, deberíamos considerar al prasugrel como el inhibidor del P2Y<sub>12</sub> de primera línea ya que su posible beneficio respecto al ticagrelor y el clopidogrel puede estar relacionado con una mejor función endotelial <sup>[24,25]</sup>. El clopidogrel, que se caracteriza por ser un inhibidor plaquetario menos potente y más variable, solo se debe usar cuando el prasugrel o el ticagrelor estén contraindicados, no estén disponibles o no se toleren por un riesgo hemorrágico excesivamente alto <sup>[25]</sup>. También existen diferencias en cuanto al pretratamiento, concepto que definimos como la estrategia terapéutica en la que se administran fármacos antiagregantes plaquetarios, normalmente un inhibidor de P2Y<sub>12</sub>, antes de la coronariografía y cuando se desconoce la anatomía coronaria. En este apartado, se observó que el pretratamiento con inhibidores de P2Y<sub>12</sub> en pacientes con SCASEST no se asoció con mejores resultados isquémicos mientras que el riesgo hemorrágico sí que aumentó significativamente. Con base a la evidencia disponible, no se recomienda la administración sistemática de pretratamiento con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> para los pacientes con SCASEST en los que se desconoce la anatomía coronaria y se planifica una estrategia invasiva temprana. En caso de una estrategia invasiva aplazada, se puede considerar el pretratamiento con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> para algunos pacientes seleccionados teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico del paciente. Por su rápida acción, el tratamiento con inhibidores potentes del P2Y<sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel) se puede administrar después de la coronariografía diagnóstica y directamente antes de la ICP <sup>[26]</sup>.

En lo que a la anticoagulación se refiere, el tratamiento periprocedimiento de los pacientes con SCASEST incluye en todos los pacientes la anticoagulación. En este caso, la heparina no fraccionada (HNF) es el fármaco de elección para los pacientes con SCASEST por su favorable perfil de riesgo-beneficio. En general, se debe evitar el cambio de anticoagulantes (particularmente entre HNF y heparina de bajo peso molecular [HBPM]). Se debe interrumpir la administración de estos fármacos inmediatamente después de la ICP, a excepción de algunas situaciones clínicas como la presencia confirmada de aneurisma del VI

con formación de trombos o FA que requiere anticoagulación, que normalmente se realiza con HNF en contextos agudos. La enoxaparina, una HBPM con una relación dosis-efecto predecible y menos riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina que la HNF, se debe considerar como un anticoagulante para la ICP de los pacientes pretratados con enoxaparina subcutánea <sup>[26]</sup>. Dentro de este apartado también encontramos a los inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa que, aunque no hay pruebas científicas concluyentes que avalen su uso desde el ingreso, sí está demostrado el beneficio del abciximab administrado en el laboratorio de hemodinámica en los pacientes de alto riesgo con ICP. En cuanto a la bivalirudina, es un sustituto aceptable de la asociación de la heparina con un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes con síndrome coronario agudo de riesgo moderado alto que van a recibir una ICP, aunque no está tan claro que esta aseveración sea cierta en pacientes no pretratados con clopidogrel y en pacientes con troponinas altas. Si se requiere una ICP inmediata y no se ha pretratado a tiempo con clopidogrel, parece prudente administrar un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. Por último, también disponemos del fondaparinux, que ha demostrado ser una alternativa atractiva a la enoxaparina en pacientes con SCASEST ya que presenta un riesgo de hemorragia similar o incluso menor ésta, con tasas de hemorragia mayor significativamente menores y unas tasas de mortalidad también menores <sup>[26,27]</sup>.

Después de la ICP de los SCASEST, se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con un inhibidor de P2Y12 y AAS durante 12 meses, independientemente del tipo de stent implantado, aunque la duración de este tratamiento puede verse modificada según el riesgo isquémico y hemorrágico del paciente, la aparición de eventos adversos, las comorbilidades, la medicación concomitante y la disponibilidad de los respectivos fármacos <sup>[26,27]</sup>. Para pacientes con SCASEST sometidos a implante de stents que tienen riesgo hemorrágico alto, se debe considerar la interrupción del tratamiento con inhibidores del P2Y12 después de 3-6 meses. Para pacientes con riesgo hemorrágico muy alto, definido como un episodio hemorrágico en el último mes o cirugía programada no aplazable en el futuro próximo, se debe considerar el tratamiento con AAS y clopidogrel durante 1 mes <sup>[27]</sup>.

A modo de conclusión, y como hemos podido ver en los párrafos anteriores, en el SCACEST se prioriza la reperusión de forma urgente y en el SCASEST se busca un intervencionismo diferido, priorizando la revascularización en lugar de la reperusión.

### **3. OBJETIVOS**

Respecto a los IP2Y12 en el SCA, conocer la estrategia de uso óptima periprocedimiento, el momento idóneo de su administración y los factores que pueden modificar la eficacia y la morbimortalidad.

#### Objetivos secundarios:

Describir la eficacia y el momento idóneo de administración de los diferentes inhibidores P2Y12 en el periprocedimiento.

Determinar los factores que afectan a la eficacia de los IP2Y12.

Determinar si el tratamiento con cloruro mórfoico puede tener interacciones en cuanto a la eficacia de los P2Y12 y en caso de que exista, si debe seguir utilizándose como tratamiento de primera línea para el control del dolor en el SCA.

#### Hipótesis:

Los pacientes con SCA, independientemente de si presentan o no elevación de ST, tratadas con IP2Y12 durante el pretratamiento, tienen menos eventos cardiovasculares.

### **4. METODOLOGÍA**

Para alcanzar los objetivos establecidos se procede a realizar una revisión sistemática acerca de los inhibidores de P2Y12 en el SCA. Siguiendo este propósito, se establecen como criterios de inclusión/exclusión para dicha revisión los mencionados en la (Tabla 1).

Con el fin de obtener unas referencias bibliográficas óptimas y relevantes sobre el tema en cuestión, se realiza una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: Pubmed y Cochrane. Para evitar el sesgo de publicación, también se añadieron los artículos encontrados a través de búsqueda manual. Se utilizan de manera combinada las palabras clave y descriptores con operadores booleanos (Tabla 2) para la síntesis estratégica de la búsqueda.

Atendiendo a los resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica, se procede a la lectura exhaustiva de los artículos valorando su relevancia sobre los objetivos establecidos, teniendo en cuenta las siguientes directrices: primero se hacen exclusiones por el título, seguidamente se procede a la lectura del resumen rechazando los menos significativos y finalmente se analiza el texto completo seleccionando las referencias potencialmente representativas acerca del tema. Para evitar el sesgo de selección, se realiza una lectura por separado entre los 2 investigadores y se valora que éstos lleguen a los mismos resultados a la hora de elegir los artículos definitivos. Una vez se llega a un consenso común, se realiza la

(Tabla 3) como resumen de la revisión y se complementa con el diagrama de flujo que se encuentra en el apartado 4 del Anexo.

A continuación, se analizan dichas referencias con el propósito de comprender cuál es la evidencia actual en cuanto a cómo y cuándo se debe administrar el tratamiento antiplaquetario en los pacientes con SCA, además de sus posibles interacciones con los fármacos que se coadministran en el tratamiento de dicha patología. Para valorar los resultados de los artículos seleccionados, se codifican de antemano los resultados que se buscan.

*Todas las tablas se encuentran en el apartado de “Anexos”, al final del documento.*

#### Codificación de los resultados:

El objetivo principal se basa en determinar la eficacia de los IP2Y12 en el pretratamiento y posteriormente a la ICP, a partir de los eventos cardiovasculares como principal “endpoint”. Para ello, se diferencian la eficacia de los IP2Y12 según el tipo de SCA, ya sea con elevación o no de ST. Se tendrán en cuenta los efectos de seguridad (como el sangrado) y eficacia a la hora de determinar cuáles son los mejores fármacos según el paciente y el contexto clínico.

## **5. RESULTADOS**

Se encontraron un total de 118 artículos. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, hemos seleccionado para el estudio los siguientes 21 artículos que se resumen en la (Tabla 4) que se encuentra también en los “Anexos”.

## **6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

De acuerdo con la literatura revisada, se procede a su análisis. En esta búsqueda sistemática se analiza la eficacia de los inhibidores P2Y12 periprocedimiento. Para llegar a ese objetivo, se fija como variable principal los eventos cardiovasculares posteriores al tratamiento con ICP, diferenciando si los pacientes con SCA tienen o no elevación del segmento ST. Dentro de estos 2 grupos, se tiene en cuenta el momento de la administración de los antiagregantes, ya sea en el pretratamiento o en el tratamiento posterior a la ICP para prevenir posibles reincidencias.

Los antiagregantes tienen una eficacia, relacionada con el cumplimiento de su objetivo, el cual se basa en la acción antiagregante. Aun así, tienen efectos adversos, fundamentalmente vinculados al riesgo hemorrágico. A la hora de establecer el mejor tratamiento se valoran la eficacia y la seguridad de estos fármacos, junto a las características de las personas afectadas por un evento cardiovascular.

Para facilitar la lectura, se ha estructurado en los siguientes apartados:

### **6.1 El uso de los inhibidores del receptor P2Y12 en el SCACEST.**

En el estudio realizado por Yaling, Liu et al. (2021), se planteó la posibilidad del uso de una estrategia de dosificación incremental del ticagrelor de acuerdo con el índice VASP (Fosfoproteína estimulada por vasodilatadores). En el grupo de estudio se administró una dosis inicial de 180 mg y dos dosis posteriores de 90 mg, obteniéndose el índice VASP dos horas después de cada administración. La gran diferencia se observó a las 24 horas de la administración de la dosis de carga, donde se vió que la dosis incremental de ticagrelor dio a la mayoría de los pacientes (185/188, lo que representa el 98,4%) un índice VASP inferior al 50% (Índice VASP = 19,5 +/- 7,3%,  $p < 0,01$  frente al valor inicial). En el grupo control, solo 127 (68,3%) alcanzaron un índice VASP inferior al 50%. En el presente estudio se demostró que una dosificación incremental disminuye la tasa de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) después de la ICP sin aumentar el sangrado mayor ni el menor de forma significativa [28].

Con la intención de conseguir una inhibición plaquetaria más efectiva en el período de peri-ICP, Franchi et al (2019), en su investigación se plantearon la posibilidad de combinar el ticagrelor con el cangrelor. Lo que se pudo observar es que la adición del cangrelor conduce a efectos inhibidores plaquetarios más rápidos y potentes en comparación con el ticagrelor triturado solo, con diferencias significativas desde los 5 minutos de la administración ( $PAG < 0,001$ ). También se vio que el tratamiento con cangrelor mantuvo niveles significativamente más bajos de reactividad plaquetaria en comparación con ticagrelor triturado solo, desde los 30 minutos (63 versus 214; IC: 95%,  $PAG < 0,001$ ) y hasta las 2 horas. Después de suspender la infusión de cangrelor/placebo, no hubo diferencias en los niveles de reactividad plaquetaria entre grupos, lo que descartó una interacción farmacológica cuando se administran concomitantemente cangrelor y ticagrelor. En dicho estudio concluyeron que, en pacientes sometidos a una ICP, el cangrelor es una estrategia eficaz para cerrar la brecha de inhibición plaquetaria asociada con el uso de la inhibición oral de P2Y12 inducida por el ticagrelor [29].

Siguiendo este principio de que el uso de los inhibidores P2Y12 de forma triturada pueden reducir el tiempo para obtener una inhibición plaquetaria óptima y más potente, Vlachojannis, Georgios J. et al (2020), en su estudio se plantearon la hipótesis de que si, además de esta inhibición plaquetaria más rápida y potente, el uso de las tabletas trituradas del inhibidor P2Y12 también tendrían un impacto positivo sobre la reperusión coronaria. No encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio con respecto a las variables primarias de flujo de trombolisis en el infarto de miocardio (TIMI) en la arteria relacionada con el infarto (ARI) en la angiografía inicial y tras la resolución completa del segmento ST 1 hora después de la ICP primaria. El flujo TIMI en la IRA en la angiografía coronaria inicial estuvo

presente en 96 pacientes (31%) en el grupo con la medicación triturada y en 92 pacientes (32,7%) en el grupo control (OR: 0,92; IC: 95%, 0,65-1,30; PAG:0,64.). Encontraron resolución completa del segmento ST 1 hora después de la ICP primaria en 161 pacientes (59,9%) en el grupo del comprimido triturado y en 142 pacientes (57,3%) en el grupo control (OR: 1,11; IC: 95%, 0,78-1,58; PAG=0,55). Con estos resultados, concluyeron que la administración prehospitalaria de tabletas trituradas de prasugrel en dosis de carga (60 mg) en pacientes con IAMCEST programados para ICP primaria no se asocia con una mejoría del flujo de trombolisis del infarto de miocardio en la arteria relacionada con el infarto en la angiografía realizada inicialmente o en la resolución completa del segmento ST 1 hora después de la ICP primaria [30].

En el estudio realizado por Schmucker et al. (2019), cuyo objetivo era evaluar la eficacia y la seguridad del ticagrelor en pacientes ancianos (edad igual o superior a 75 años) con SCACEST, se partía de la premisa que las guías actuales recomiendan una terapia antiplaquetaria dual (TAPD) con un inhibidor de P2Y12 de nueva generación, el ticagrelor o prasugrel, además de aspirina para pacientes con IAMCEST si no hay contraindicaciones (el prasugrel está contraindicado para pacientes con accidentes cerebrovasculares o ataque isquémico transitorio previo). Dicha recomendación se sustenta en que los ensayos realizados en los estudios PLATO y TRITON mostraron que el ticagrelor o el prasugrel tenían tasas de eventos cardíacos o cerebrovasculares adversos mayores (MACE) aún más bajas en pacientes con SCA en comparación con el clopidogrel. Dicha ventaja se explica por la mayor potencia de estos inhibidores de P2Y12, su inicio de acción más rápido y la menor variación interindividual del efecto del fármaco. Sin embargo, para los dos nuevos inhibidores de P2Y12, las tasas más bajas de MACE estuvieron acompañadas de más eventos hemorrágicos, con un aumento hasta el 32% en las hemorragias mayores no relacionadas con la cirugía del injerto de derivación de la arteria coronaria para prasugrel y en un aumento hasta el 25% para el ticagrelor. La mortalidad por todas las causas al año fue menor en los pacientes con ticagrelor (21,1%) que en comparación con los pacientes con clopidogrel (26,8%). Aunque se puede observar un aumento de los eventos hemorrágicos, el estudio no los considera excesivos en comparación con una reducción significativa en las tasas MACE de 1 año en la cohorte de ticagrelor (25,5%) en comparación con un tratamiento con clopidogrel (32,4%) con una  $P=0,015$ . Por lo tanto, apoyan la seguridad y eficacia del tratamiento con ticagrelor, demostrada en ensayos controlados aleatorios en pacientes ancianos con IAMCEST [31].

En contraposición a esta última afirmación, Alaamri et al. (2021), realizaron una búsqueda sistemática en 7 bases de datos con el objetivo identificar estudios que examinaran el riesgo de sangrado entre pacientes ancianos con SCA de 75 años o mayores, recibiendo ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los resultados que obtuvieron fue que el grupo tratado con ticagrelor mostraron un mayor riesgo de un evento hemorrágico que los tratados con clopidogrel (RR: 1,20; IC: 95%, 1,03-1,40;  $P=0,017$ ) aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de hemorragia mayor (RR: 1,16; IC: 95%,

0,85-1,58;  $P=0,36$ ) ni el riesgo de sangrado menor (PLATO; RR: 1,09; IC del 95%, 0,76-1,58;  $P=0,64$ ). Cabe destacar también un metaanálisis que encontraron en el que sí se asociaba significativamente al ticagrelor con un aumento del 73% en el riesgo de hemorragia menor y mayor pero concretamente en pacientes asiáticos más jóvenes con SCA. Además, otro metaanálisis mostró que en pacientes jóvenes de Asia Oriental con SCA, el ticagrelor se asoció con un 52% más de riesgo de hemorragia grave definida por PLATO en comparación con el clopidogrel<sup>[32]</sup>. El ensayo clínico de Duk-woo Park et al, (2019), que también intenta comparar la eficacia y la seguridad entre ticagrelor y el clopidogrel, no encontró diferencias significativas en la eficacia entre los 2 antiagregantes a los 12 meses en cuanto a eventos cardiovasculares según MACE, ocurriendo en 36 pacientes (9,2 %) en el grupo de ticagrelor y en 23 pacientes (5,8 %) en el grupo de clopidogrel (RR, 1,62; 95 %. % IC [0,96–2,74];  $P=0,07$ ). Aun así, el sangrado a los 12 meses sí que fue superior en el ticagrelor respecto al clopidogrel y de forma estadísticamente significativa ( $p=0,0002$ ). Aunque estos datos difieran de estudios anteriores, en este se valora la variable étnica, ya que sugiere que el beneficio clínico neto de ticagrelor sobre clopidogrel varía según la geografía. En los pacientes de Asia Oriental tienen diferentes perfiles de riesgo tanto para eventos hemorrágicos como isquémicos en comparación con los caucásicos. Se ha propuesto que las diferencias en la respuesta al ticagrelor entre asiáticos y no asiáticos se deben a diferencias en el índice de masa corporal (IMC), polimorfismos genéticos, variaciones en el patrón de SCA y comorbilidades<sup>[33]</sup>. El estudio de cohortes de Shoji S, et al (2020) compara la eficacia del pretratamiento con clopidogrel a dosis estándar y prasugrel a dosis bajas, a partir de los eventos cardiovasculares. La administración de prasugrel a dosis bajas induce a un aumento del sangrado superior a la dosis estándar de clopidogrel. Aun así, los eventos cardiovasculares entre los 2 grupos fueron similares (OR, 1,42; IC 95%, [0,90-2,23];  $P: 0,14$ ). Por lo tanto, en pacientes japoneses que tienen alto riesgo hemorrágico, es beneficioso administrar clopidogrel y evitar prasugrel, aunque sea a dosis reducidas. Estos datos se limitan a nivel de la población japonesa, la cual tiene más riesgo hemorrágico debido a su étnica asiática. Además, en este estudio de cohortes, reafirma el uso de pretratamiento en comparación a la administración de estos 2 fármacos después de la angiografía (conocer la anatomía coronaria y su afectación), ya que mejora los eventos trombóticos, sin afectar al riesgo de sangrado<sup>[34]</sup>.

En la última década se está recomendando el uso de ticagrelor y prasugrel para reemplazar al clopidogrel excepto en situaciones en las que existe un riesgo de sangrado excesivo. Se ha visto que, con el aumento de la edad en ancianos, existe un mayor riesgo de episodios trombóticos recurrentes y tendencias hemorrágicas en comparación con los pacientes más jóvenes, lo que dificulta considerar a los inhibidores de P2Y12 más potentes como el ticagrelor y el prasugrel, como agentes antitrombóticos óptimos. Aunque el ensayo PLATO encontró que la eficacia del ticagrelor no dependía de la edad, la doble terapia antiagregante plaquetaria que contenía ticagrelor para los pacientes con SCA supuestamente presentaba mayor riesgo de hemorragia en todos los grupos de edad. Alaamri et al. (2021), encontraron que, en comparación con el clopidogrel, el ticagrelor se asoció a un 20% más de

riesgo de un evento hemorrágico en los ancianos de 75 años o más. Esto sugiere que en pacientes mayores con SCA, es posible que la necesidad de un efecto antitrombótico más fuerte con ticagrelor deba equilibrarse con un riesgo significativo de que ocurra un evento hemorrágico. En tales casos, se puede considerar el clopidogrel como agente alternativo al ticagrelor o prasugrel debido a su menor riesgo de sangrado <sup>[32]</sup>.

El estudio de Ruiz-Nodar JM, et al. (2020) valora los eventos cardiovasculares y hemorrágicos, después de 1 año de seguimiento desde su debut en el SCA. Los resultados muestran que los pacientes que reciben clopidogrel, tienen un aumento de la mortalidad por todas las causas, de la mortalidad cardiovascular y MACE (todos los log-rank  $P < 0.001$ ); sin diferencias para sangrado mayor en comparación con los nuevos IP2Y12. En cambio, la administración de los nuevos IP2Y12 se asocia de forma independiente, con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas [RR 0,49, IC del 95% (0,24-0,98),  $P = 0.044$ ] y menor riesgo de MACE de forma significativa [RR 0,64, IC 95% (0,41-0,98),  $P = 0.044$ ]. También se valora el riesgo hemorrágico y su aparición en los pacientes, a partir de la escala PRECISE-DAPT; dónde el aumento del riesgo muestra, de forma lógica, un aumento del sangrado de los pacientes. De esta forma, en este estudio, la escala PRECISE-DAPT se valida prospectivamente para eventos hemorrágicos BARC con un buen rendimiento predictivo; ayudando a los médicos en la decisión clínica diaria en cuanto al balance de riesgo isquémico o hemorrágico en pacientes con SCA. El registro ACHILLES muestra que el cateterismo cardíaco se realiza en el 94% de la muestra, dónde el 79.3% son stents liberadores de fármacos. Aun así, solo el 47% siguen con el tratamiento antiagregante posteriormente al alta médica. La interrupción temprana de los antiagregantes, después del SCA y la ICP se ha asociado a un aumento del riesgo trombótico del stent, reincidencia del infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte cardíaca. Por lo tanto, es necesaria la persistencia con el tratamiento antiagregante, adaptada al riesgo hemorrágico. Además, se observa un alto uso de clopidogrel en pacientes con una puntuación CRUSADE alta (riesgo hemorrágico) y en ancianos. Finalmente, se destaca la diabetes como factor de riesgo, ya que aumenta el riesgo trombótico, con un riesgo cardiovascular más elevado ya de base. Estos pacientes muestran en este estudio puntuaciones GRACE y CRUSADE más elevadas. Por esa razón, se realiza un subanálisis individual en la población diabética, y muestra que los pacientes diabéticos, tratados con clopidogrel tienen una mayor tasa de eventos adversos en comparación con los pacientes que se les administra IP2Y12 nuevos. Otros estudios respaldan estos resultados, como el estudio multicéntrico PROME-THEUS que involucra 19.919 pacientes, de los cuales 38% son diabéticos. En el PROME-THEUS se observa que el uso de prasugrel en pacientes diabéticos tras un SCA tratado con ICP fue menor que en pacientes no diabéticos, aunque este se asocia con un menor riesgo de mortalidad. En el estudio PEGASUS-TIMI, 5438 pacientes diabéticos se analizan para determinar la eficacia de la terapia antiplaquetaria con ticagrelor, a partir de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con diabetes y SCA. Los autores concluyen que, en pacientes diabéticos, la adición de ticagrelor a la aspirina reduce la muerte cardiovascular en un 22 % y la enfermedad coronaria en un 34%, destacando la importancia de tratar a los

pacientes de alto riesgo cardiovascular con IP2Y12. En resumen, en este estudio se llega a la conclusión que en el tratamiento posterior a ICP de pacientes diabéticos se debería plantear con IP2Y12 nuevos como prasugrel o ticagrelor ya que tienen mejor eficacia que clopidogrel. Aun así, se sigue usando el clopidogrel de forma más frecuente <sup>[35]</sup>.

Lo mencionado anteriormente lo respaldan Gach et al, que intentaron comparar la evolución clínica intrahospitalaria y a corto plazo de pacientes sometidos a ICP primaria por IAMCEST y que recibían pretratamiento con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor como práctica habitual. Como resultados de este estudio, se observó más MACE en el grupo de clopidogrel (11,1%) que en los grupos de ticagrelor y prasugrel (7,1 i 5,1% respectivamente), mientras que el número de eventos hemorrágicos en los grupos de ticagrelor y prasugrel no difirió. Las tasas de accidentes cerebrovasculares, trombosis del stent y reinfarto fueron similares entre los grupos, mientras que hubo una mayor tasa de muerte cardiovascular al año en el grupo de clopidogrel. No hubo diferencias significativas en cuanto al sangrado mayor y menor entre los grupos. Por lo tanto, tanto el prasugrel como el ticagrelor han demostrado ser superiores al clopidogrel en la prevención de eventos isquémicos ya que son más potentes y tienen un inicio de acción más rápido. Con las dosis de mantenimiento actuales de prasugrel y ticagrelor, se alcanzan niveles adecuados de inhibición en más del 90% de los pacientes. Cabe destacar que la eficacia del clopidogrel también se ve obstaculizada en gran medida por la transformación lenta y variable del profármaco en el metabolito activo, lo que da como resultado una inhibición plaquetaria modesta y variable. Todas estas conclusiones son apoyadas también por los estudios PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) y el TRITON TIMI (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-TIMI). En cuanto al mejor momento para administrar los inhibidores de P2Y12, el estudio concluye que la indicación sería en el momento del primer contacto médico o lo antes posible <sup>[36]</sup>.

## **6.2 El efecto de la morfina sobre los inhibidores del receptor P2Y12 en el SCACEST.**

Se ha descrito que la morfina reduce la absorción y retrasa el inicio de acción de los inhibidores de P2Y12 en el tratamiento para el IAMCEST. El ensayo aleatorizado IMPRESSION apoya esta afirmación, concluyendo la coadministración de morfina con ticagrelor se asoció a una exposición total reducida de ticagrelor y su metabolito activo, lo que resultó en concentraciones plasmáticas máximas de ticagrelor retardadas y atenuadas en comparación con placebo entre los pacientes con IAM. En el ensayo EAELY ACS, la administración de morfina se asoció con un mayor riesgo-tasas ajustadas de eventos isquémicos en el hospital y a los 30 días entre los pacientes con SCACEST pretratados con clopidogrel. Esta acción se correlaciona con la inhibición de la actividad muscular normal del tracto gastrointestinal al proporcionar el cloruro mórfico. En su estudio, Iglesias et al. intentaron determinar los efectos diferenciales del fentanilo en comparación con la morfina sobre la farmacodinamia y la farmacocinética del ticagrelor en pacientes con IAMCEST sometidos a una ICP primaria. El

criterio principal de valoración que utilizaron fue la reactividad plaquetaria evaluada mediante unidades de reacción (PRU) a las 2 horas de la administración del ticagrelor y se pudo observar que el fentanilo no mejoró la inhibición plaquetaria a las 2 horas en comparación con la morfina. En cuanto a la evaluación farmacodinámica, los valores medios de PRU fueron significativamente más bajos con fentanilo a las 4 horas en comparación con la morfina, sin embargo, estas diferencias se van reduciendo hasta ser no significativas a las 6 horas. Por lo que respecta a la evaluación farmacocinética, destaca que la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  para el metabolito activo AR-C124910XX fue significativamente menor a las 6h entre los pacientes con fentanilo frente a los que recibieron morfina. Estas pruebas parecen indicar que el fentanilo puede estar asociado a un perfil de absorción de ticagrelor más favorable que la morfina ya que mitiga la inhibición de la motilidad gastrointestinal, mejora la absorción y la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral, provocando un aumento significativo en la inhibición plaquetaria a las 4 horas en comparación con la morfina. También concluyen que el uso de agentes opioides intravenosos retrasa la absorción y el inicio de acción de los inhibidores de P2Y12 administrado por vía oral en pacientes sometidos a ICP primaria por IAMCEST, lo que resulta en concentraciones plasmáticas del inhibidor de P2Y12 reducidas, efectos antiplaquetarios retardados y aumento de la reactividad plaquetaria. En cuanto al efecto analgésico, curiosamente fue similar tanto en los pacientes tratados con morfina como con fentanilo, lo que respalda aún más el uso preferencial de fentanilo en lugar de morfina en pacientes con IAMCEST sintomáticos que se someten a ICP primaria <sup>[37]</sup>.

En el estudio realizado por Furtado et al. observaron que la morfina utilizada de forma concomitante con el pretratamiento con clopidogrel se asoció a un mayor riesgo a corto plazo de eventos isquémicos agudos entre los pacientes con SCASEST tratados de forma invasiva, con tasas más altas de muerte, IAM, rescate trombótico o isquemia recurrente con revascularización urgente a las 96h (OR ajustado: 1,40; IC: 95%; 1,04-1,87; P = 0,026) Además, hubo una tendencia al aumento de muerte o IM a los 30 días (OR ajustado: 1,29; IC: 95%, 0,98-1,70. P = 0,072). El estudio CRUSADE, mostró que el uso de morfina en las primeras 24h de hospitalización se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria e IM en pacientes con SCASEST. En base a los resultados que obtuvieron, parece razonable pensar que este aumento del riesgo de padecer eventos isquémicos se explica por una interacción farmacológica entre la morfina y los inhibidores de P2Y12 <sup>[38]</sup>.

### **6.3 El uso de los inhibidores del receptor P2Y12 en el SCASEST.**

- En el pretratamiento:

En año 2016 se planteó la duda si era eficaz y seguro la administración de antiagregantes en el pretratamiento, en los pacientes con SCASEST. El pretratamiento es la administración de antiagregantes plaquetarios, normalmente un inhibidor del P2Y12, antes de la coronariografía y cuando se desconoce la anatomía coronaria. En algunos estudios como

en el ensayo clínico de Pollack Jr. C, et al (2017), se plantean la hipótesis de que el pretratamiento en el SCASEST es beneficioso en “upstream” porque la activación plaquetaria es la causa central de la lesión miocárdica, ya que permite la formación de un trombo, que se forma secundariamente a la ruptura de una placa de ateroma. Uno de los principales activadores plaquetarios es el ADP (adenosin difosfato) cuando se une al receptor P2Y12 de la plaqueta, por lo que la inhibición de este receptor podría prevenir la formación del trombo plaquetario. La pregunta es si se debería administrar en “upstream” o cuándo el manejo farmacológico se realiza antes de la angiografía diagnóstica, y por lo tanto antes de conocer la anatomía coronaria; o por lo contrario, solo en “downstream”, que significa administrar la medicación antiagregante cuando ya se conoce el diagnóstico y la anatomía coronaria. En el ensayo clínico Yusuf S, et al (2004) se compara el tratamiento con clopidogrel a dosis de 300 mg y placebo durante el pretratamiento, y se evidenció un beneficio en los pacientes tratados con clopidogrel y que sufren de SCASEST. Así, hasta 2016, los pacientes con SCASEST recibían manejo con antiagregantes en el pretratamiento. En el ensayo clínico de Pollack Jr. C, et al (2017) se continúa valorando la eficacia y la seguridad del ticagrelor en comparación al clopidogrel en pacientes con SCASEST durante el pretratamiento, según el momento en el que se realiza la angiografía. Se diferencia el tiempo de angiografía en función de si es temprano (<3 h) o tardío (≥3h). Los resultados evidenciaron un beneficio general en la administración de ticagrelor frente a clopidogrel, durante el pretratamiento. Específicamente, mejora la eficacia ante los eventos cardiovasculares CV/IM/ictus en los 3 puntos temporales en toda la muestra de pacientes (día 7, cociente de riesgos instantáneos RR: 0,67 [0.52-0.87], P = 0,002; día 30, RR: 0,81 [0.65-0.99], P = 0,042; y 1 año, RR: 0,80 [0.63-0.93], P = 0,0045. Además, no se muestra diferencia en la seguridad entre la administración de ticagrelor frente al clopidogrel en el pretratamiento, en pacientes que no se les realizó CAGB, en los 3 puntos de análisis posteriores a la angiografía. (A los 7 días RR: 1.36 [0.95-1.93]; día 30, RR: 1.23 [0.91-1.66]; y 1 año, RR: 1.34 [1.05-1.70]. Solo hay un aumento significativo del sangrado del ticagrelor, después de 1 año de la angiografía. Aunque se valora una mejor eficacia del ticagrelor sobre el clopidogrel, no hay diferencia entre la intervención coronaria percutánea temprana o tardía ya que se observa un mejoría no significativa [el día 7 (RR EL: 0,76 y RR LL: 0,64, respectivamente; P= 0,49), y se observa un patrón similar a los 30 días y 1 año de seguimiento con RR de 0,88 para los grupos tempranos y RR de 0,81 para los grupos tardíos (P = 0,68); y en 1 año, el RR de 0,82 para grupos tempranos y RR de 0,83 para grupos tardíos (P= 0.93). En este mismo ensayo se hace mención al ensayo clínico de Montalescost G, et al (2014), dónde se evidencia la superioridad en eficacia del prasugrel en “upstream”, pero con el riesgo de un aumento del riesgo hemorrágico. Por lo tanto, como el ticagrelor es un IP2Y12 reversible, facilita el manejo frente al prasugrel que es irreversible <sup>[39]</sup>.

Otro estudio que respalda el pretratamiento fue hecho por Cavender et al. (2017), dónde se administraba cangrelor en pacientes que no reciben pretratamiento y este se administra antes de la angiografía. En este estudio no han encontrado evidencia de que el cangrelor modifique su eficacia según la edad en pacientes sometidos a ICP. Aunque, han

visto que los pacientes de 75 años o más tenían un riesgo 10 veces mayor de complicaciones hemorrágicas graves y un riesgo 3 veces mayor de complicaciones hemorrágicas moderadas/graves según los criterios GUSTO respecto a los menores de 75 años. Aun así, el tratamiento con cangrelor no aumentó el riesgo de sangrado severo en comparación con el clopidogrel (0,3 vs 0,5%; OR: 0,58; IC: 95%, 0,14-2,44; P=0,45). De hecho, el riesgo de sangrado con cangrelor fue similar tanto en pacientes mayores de 75 años como en los menores (P=0,69). En este punto, ya se han dado cuenta que ningún estudio aleatorizado diseñado específicamente para evaluar el beneficio de los inhibidores de P2Y12 antes de la ICP ha demostrado que el tratamiento antes de la ICP sea beneficioso. Los pacientes de 75 años o más, tienen mayor riesgo de IAM y tienen un riesgo 3 veces mayor de sangrado moderado/grave. Se proporciona evidencia de que el cangrelor reduce los eventos isquémicos en pacientes sometidos a ICP y muestran que la edad no afecta a los beneficios observados con cangrelor. Además, el cangrelor no aumentó el sangrado severo en personas ni mayores ni menores de 75 años en comparación con el clopidogrel. Estos hallazgos demuestran que este inhibidor de P2Y12 intravenoso se puede usar de manera segura en el rango de edad completo de los pacientes que se someten a ICP, incluidos los mayores de 75 años <sup>[40]</sup>.

La administración precoz de antiagregantes antagonistas del receptor P2Y12 en pacientes con SCASEST ha sido respaldado durante muchos años en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, y se siguen administrando en el pretratamiento en pacientes con SCASEST, pese a la falta de evidencia científica. Actualmente la “American College of Cardiology” (Colegio de Cardiología Americano) y la “American Heart Association” (Asociación Americana del Corazón), no recomiendan el pretratamiento en pacientes con SCASEST. A partir del 2016-2017, se observa una nueva corriente en Europa, en el manejo de la antiagregación en los pacientes con SCASEST, durante el pretratamiento. En el estudio de cohortes retrospectivo de Dworeck C, et al, (2020) se comenta, como justificación de este mismo estudio de cohortes, que en la guía de la sociedad Europea de Cardiología del 2015 se justifica el pretratamiento por qué no se ha investigado adecuadamente el momento óptimo de administración de ticagrelor o clopidogrel en pacientes con SCASEST programados para una estrategia invasiva. Por lo tanto, no se puede formular ninguna recomendación a favor o en contra del pretratamiento con estos agentes. A partir de estudios como el de Dworck C, et al (2020), con una población de 69211 pacientes con SCASEST entre los años 2000 y 2018, se compara el grupo de pacientes con SCASEST en pretratamiento y sin pretratamiento. La mortalidad general entre estos 2 grupos no cambia a los 30 días (Odds Ratio [OR] sin ajustar, 0,99; IC del 95 %, [0,97-1,01]; P = 0.77).. Aun así, la administración de estos antiagregantes en el pretratamiento se relaciona con el aumento del riesgo hemorrágico, ya que el evento trombótico a los 30 días se mantiene con 262 pacientes (0,2% del total); el riesgo trombótico no ajustado y ajustado no varía entre los pacientes que se les administra algún antagonistas del receptor P2Y12, y los que no se les administra estos antiagregantes en el pretratamiento (OR no ajustado, 1,09; IC del 95 %, [0,68-1,74]; P= 0.71; OR ajustada, 1,17; IC 95%, [0,64-2,16];

P= 0.60). Por lo tanto, este estudio de cohortes defiende que el pretratamiento de pacientes con SCASEST con antagonistas del receptor P2Y12 no se asocia con mejores resultados clínicos, pero se asocia con un mayor riesgo de hemorragia. Así, el pretratamiento con antagonistas del receptor P2Y12 no debe usarse de forma rutinaria en pacientes con SCASEST. Actualmente en la guía de 2020 de la Sociedad Europea de cardiología, también apoya este resultado en el manejo del pretratamiento en pacientes SCASEST, por las evidencias científicas. Pero esto no significa que no se deban usar en el periprocedimiento <sup>[41]</sup>.

Otro estudio que apoya el tratamiento antiagregante en “downstream” en pacientes con SCASEST, es el realizado por Yan et al. (2022), dónde se lleva a cabo un estudio sobre terapia antiplaquetaria de carga dual en pacientes con SCA y alto riesgo de hemorragia (HBR) que se someten a una ICP. En su estudio dividieron a los pacientes en dos grupos, en uno eran tratados mediante terapia antiplaquetaria dual formada por aspirina y un inhibidor P2Y12 (clopidogrel o ticagrelor) dentro de las primeras 24h del contacto médico y el otro grupo no recibieron ni aspirina ni ningún inhibidor de P2Y12. Partían de la premisa que mientras el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomendaban el tratamiento de terapia antiplaquetaria dual (LD) en SCA, útil en la prevención de eventos cardiovasculares trombóticos pero con un peor beneficio clínico neto debido a una alta frecuencia de complicaciones hemorrágicas, las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) vigentes durante el período de su estudio no indicaron ninguna preferencia por ningún tratamiento previo de rutina con un inhibidor de P2Y12 en pacientes con SCASEST en quienes se desconoce la anatomía coronaria y se planea un manejo invasivo temprano. El ensayo aleatorizado “Comparación de prasugrel en el momento de la ICP o como pretratamiento en el momento del diagnóstico en pacientes con SCASEST (ACCOAST), no mostró ningún beneficio aparente de la prevención isquémica para el pretratamiento SCASEST, pero sí un riesgo de sangrado sustancialmente superior con el pretratamiento con prasugrel. Por lo tanto, en dicho artículo concluyeron que entre los pacientes con HBR sometidos a ICP por SCA en el registro CCC-ACS entre el 2014-2019, la LD se asoció con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria y complicaciones hemorrágicas y que la estratificación del riesgo de sangrado está justificada antes de tomar la decisión de una LD en la práctica diaria, individualizando el tratamiento según el riesgo de sangrado de cada paciente <sup>[42]</sup>.

El estudio de Schüpke S, et al (2019), refuerza la idea de que los pacientes con SCASEST no requieren pretratamiento. Además, han demostrado mayor eficacia en cuanto al tratamiento en “downstream” usando prasugrel en pacientes con SCASEST, basado en el equilibrio entre el riesgo de trombosis y hemorragia. En este estudio se compara la administración de prasugrel, con igual eficacia en periprocedimiento que en pretratamiento, respecto a la administración de ticagrelor en pretratamiento. Al final se concluye que el prasugrel tiene mayor eficacia que el ticagrelor (RR 1.32; 95% CI, 1.04-1.66), con la misma seguridad (RR 1.12; 95% CI, 0.83-1.51; P=0.46) <sup>[43]</sup>.

Aún así, se sigue valorando el pretratamiento con IP2Y12 en pacientes con SCASEST. Aunque los pacientes con SCACEST sometidos a ICP han demostrado que el ticagrelor reduce la lesión microvascular, valorada a partir de la resistencia microcirculatoria (IMR), en comparación con el clopidogrel; el estudio de Xu J. et al, (2022) es el primero en evaluar la eficacia del ticagrelor a partir de la disfunción microvascular coronaria en pacientes con SCASEST. La disfunción microvascular coronaria (CMD) es un predictor de cardiopatía isquémica. Este valor se obtiene a partir de la valoración cuantitativa del IMR (índice de resistencia microcirculatoria), el cual es un parámetro hemodinámico invasivo directamente proporcional al CMD y correlacionado con la velocidad del flujo, la presión coronaria distal y la presión de la arteria coronaria. La media de IMR post-PCI fue significativamente más baja en el grupo de ticagrelor durante el pretratamiento en comparación con el grupo de clopidogrel en el pretratamiento (intención de tratar 22,0 [15,0–29,0] versus 27,0 [18,5–47,5];  $P=0,02$ ; como tratado 22,5 [13,5–28,8] frente a 28,0 [17,3–54,0];  $P=0,02$ ). En consecuencia, se puede extraer que el IMR mejoró en el grupo de ticagrelor en comparación con el grupo de clopidogrel debido a un efecto preferencial cuando se selecciona la arteria relacionada con el infarto, y no hubo una diferencia significativa en el IMR entre los 2 grupos cuando no se selecciona la arteria relacionada con el infarto. Esto fue consistente con observaciones previas en pacientes con SCA y puede estar directamente relacionado con la capacidad del ticagrelor para inhibir más rápidamente el aumento de la actividad plaquetaria en la arteria relacionada con el infarto. Además, en este estudio se observa como el IMR es significativamente mayor en la arteria relacionada con el infarto, en comparación con el IMR de la arteria no relacionada con el infarto, en el grupo de clopidogrel, pero no en el grupo de ticagrelor. Lógicamente, esto predispone a pensar que la interrupción de la microcirculación es mayor en el territorio infartado y el ticagrelor es mejor para prevenir esta interrupción en comparación con el clopidogrel <sup>[44]</sup>.

- Antiagregación posterior a la angiografía:

Otros estudios, como el de Abtan J. et al, (2019), el cual es un estudio de cohortes retrospectivo hecho a partir del ensayo clínico Champion Phoenix, realiza una comparación entre 2 grupos de pacientes con SCACEST y SCASEST, sin pretratamiento, pero con carga de clopidogrel 5 min antes (EL) y 20 min después (LL) del inicio de la ICP. La variable primaria se relaciona con la mayoría de las causas de mortalidad postratamiento, como el infarto o isquemia de miocardio. Los resultados de la eficacia en este estudio de cohortes muestran que no hay diferencia en la incidencia de los eventos cardiovasculares entre los pacientes que reciben EL versus LL (6,0 % versus 5,4 % para pacientes con EL y LL, respectivamente; razón de probabilidad [OR], 1,11 [IC 95 %, 0,87–1,41];  $P=0,41$ ). Se hicieron observaciones similares después del ajuste por posibles factores de confusión (OR, 1,39 [IC 95 %, 0,90–2,15];  $P=0,14$ ). En consecuencia, de este estudio se extrae que las tasas de complicaciones de la ICP periprocedimiento, tanto los eventos cardiovasculares como el sangrado, fueron similares. Así que, es más importante el tipo de antiagregante que se usa, siendo el ticagrelor superior

en eficacia al clopidogrel, que el momento de administración, en un intervalo entre 5 min preICP y 20 min posteriores a ICP, y cuando no se da pretratamiento. Aun así, independientemente del impacto en los resultados, aunque son similares, las causas de estos resultados son consecuencia de ventajas y desventajas distintas. En la administración temprana, los fármacos se administran antes de la angiografía sin indicación de la anatomía coronaria; por lo tanto, si se indica un tratamiento quirúrgico emergente, sería imposible revertir la acción del fármaco. Además, los pacientes inestables suelen sufrir vómitos antes de la revascularización y, a veces, es difícil determinar si la dosis oral se ha absorbido por completo. Por el contrario, la administración de una carga tardía a un paciente acostado en la mesa de intervención es difícil en la práctica, porque si la duración de la ICP es demasiado larga, la dosis tardía podría retrasarse durante horas sin beneficio potencial <sup>[45]</sup>.

- Terapia desescalada SCASEST:

Los pacientes con SCASEST no se recomienda el pretratamiento con antiagregantes y en el SCACEST, aunque sí que se recomienda el pretratamiento, todos requieren de tratamiento de seguimiento después de la ICP. El ensayo clínico de Sibbing D, et al. (2017) compara la eficacia del tratamiento antiagregante de desescalada con prasugrel (grupo control), y el tratamiento combinado con prasugrel y clopidogrel según la valoración de la reactividad plaquetaria (grupo desescalada guiada). Se administran 10 mg de prasugrel mantenidas durante 1 semana seguida de otra semana de clopidogrel 75mg, o 12 meses solo con prasugrel. Se termina administrando, a partir del día 14, clopidogrel 75 mg en el grupo que se le administra clopidogrel y prasugrel combinado, y presentan una función plaquetaria no elevada. En cambio, se administra prasugrel a partir del día 14, a los pacientes que tienen una función plaquetaria elevada. Al final, los eventos isquémicos del objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) se produjeron en 32 pacientes (3%) del grupo de desescalada guiada y en 42 pacientes (3%) del grupo control (RR 0,77 [95% IC 0,48–1,21]; p=0,25); esto significa que la desescalada guiada y la del grupo control tienen similar eficacia estadísticamente y por lo tanto, no genera un aumento del riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (p=0,0115). La diferencia se destaca en la incidencia de hemorragias según el criterio de valoración secundario clave BARC 2, el cual es del 5 % (64 eventos) en el grupo de desescalada guiada frente al 6 % (79 eventos) en el grupo de control (RR 0,82 [IC del 95 % 0,59– 1,13]; p=0,23. Por lo tanto, no hay diferencia significativa entre los 2 grupos en eficacia y en la seguridad. La diferencia importante en la elección del plan de tratamiento recae sobre el coste de estos, siendo el clopidogrel bastante más barato <sup>[46]</sup>.

Otro estudio de cohortes retrospectivo, que usa el anterior ensayo clínico para la valoración de pacientes, es el ensayo clínico también dirigido por Sibbing D, et al. (2018), el cual valora la eficacia y la seguridad en la desescalada del tratamiento antiagregante en SCA, según el grupo de edad. La edad es un factor de riesgo a tener en cuenta, ya que en el estudio

las tasas absolutas de eventos cardiovasculares y hemorrágicos en 1 año fueron más altas en personas mayores de 70 años con SCA, en comparación con los pacientes más jóvenes ( $P < 0,0001$ ). En conclusión, las personas más jóvenes de 70 años presentan eventos cardiovasculares y hemorrágicos del 5,9 % en la desescalada guiada y en el 8,3 % en el grupo control [(RR) 0,70, intervalo de confianza (IC) del 95 % [0,51-0,96]];  $P = 0.03$ . En cambio, no hubo diferencias entre el grupo de desescalada guiada y el del control en pacientes mayores de 70 años (15,5% vs 13,6%, respectivamente; RR 1,17, IC 95% 0,69-2,01;  $P=0.56$ ). Estos resultados muestran una alternativa a la desescalada con prasugrel en 12 meses, ya que se ha destacado un beneficio estadísticamente significativo en la terapia con antiagregación combinada durante 12 meses con IP2Y12. No solo mejora la seguridad del tratamiento en la desescalada, sino también su adherencia terapéutica por el ahorro económico. Al final este estudio tiene en cuenta los eventos isquémicos y hemorrágicos en conjunto, y secundariamente se valoran por separado. Por eso, hay que recalcar que es posible que la potencia no sea la más adecuada para valorar los eventos isquémicos y por lo tanto, el análisis de subgrupos deben entenderse como generadores de hipótesis <sup>[47]</sup>.

En el metaanálisis de Verdoia M et al (2018), llegan a la conclusión que los pacientes con SCA sometidos a ICP, que reciben terapia antiagregante combinada durante menos tiempo al estándar, no mejora la supervivencia, pero disminuyen las hemorragias mayores. La terapia antiagregante plaquetaria doble (TAPD) que se administra menos de 1 año ofrece resultados comparables a la terapia estándar de 12 meses, incluso en términos de eventos trombóticos. En cambio, sólo prolongar el TAPD más allá del período actualmente recomendado podría ofrecer una mayor protección contra los eventos isquémicos muy tardíos (infartos de miocardio recurrente o trombosis de stent), mientras que se equilibra con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, con un efecto neutro sobre la mortalidad. Igualmente, los stents que se usan actualmente en la ICP tienen una mejor tecnología que se enfoca en mejorar la reendotelización y la curación vascular, los cuales favorecen los TAPD de menor duración posterior al ICP. El problema es que la mayoría de los metaanálisis no tienen la potencia suficiente para valorar el periodo de tiempo necesario para garantizar la eficacia y la seguridad del TAPD. Aun así, la mayoría de los estudios llegan a conclusiones similares en distintas franjas de tiempo, ya sea terminar el tratamiento en 3 a 6 meses. Reducir el periodo estándar no mejora la supervivencia, ya que aumenta el riesgo trombótico y se reduce el riesgo hemorrágico. Lo más importante es individualizar el paciente, siendo los pacientes de alto riesgo hemorrágico, los pacientes que puede ser necesario reducir el periodo de tratamiento posterior a la ICP <sup>[48]</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

### Tratamiento del SCASEST:

El pretratamiento con antagonistas del receptor P2Y12 no debería usarse de forma rutinaria en pacientes con SCASEST, sino que se debería administrar cuando se reconozca la anatomía coronaria en la angiografía (“downstream”).

Durante el periprocedimiento, se recomienda la administración del inhibidor P2Y12 en caso de que se proceda al intervencionismo percutáneo. El momento de administración del antiagregante resulta ser más crucial que el tipo específico de antiagregante utilizado. Idealmente, éste debe administrarse dentro de un intervalo de tiempo que abarca desde 5 minutos previos a la Intervención Coronaria Percutánea (ICP) hasta 20 minutos después de la misma.

El tratamiento en el periprocedimiento con prasugrel parece tener mayor eficacia que con ticagrelor, con la misma seguridad.

### *Factores de riesgo cardiovascular que se valoran en la elección del tratamiento antiagregante en SCASEST:*

En cuanto a la edad se evidencian mayores tasas absolutas de eventos cardiovasculares en 1 año en personas mayores de 70 años con SCA, en comparación con los pacientes más jóvenes. En este caso, si se asume un alto riesgo de sangrado recomendaría el tratamiento con clopidogrel ya que produce menos sangrado que los otros inhibidores P2Y12 más potentes.

La diabetes aumenta el riesgo trombótico. En consecuencia, se destaca el beneficio de la administración de IP2Y12 más potentes respecto al uso de clopidogrel. Específicamente, la administración de prasugrel reduce los eventos cardiovasculares y, en definitiva, la morbimortalidad respecto al clopidogrel.

Las personas de etnia asiática tienen mayor riesgo hemorrágico, por lo que se benefician del clopidogrel respecto a los otros inhibidores de P2Y12 más potentes, ante igual eficacia trombótica.

### Tratamiento del SCACEST:

El mejor momento para administrar los inhibidores de P2Y12 en los pacientes con SCACEST, sería en el momento del primer contacto médico o “upstream” (lo antes posible).

En el pretratamiento del SCACEST con ticagrelor, una dosificación secuencial mediante una dosis inicial de 180 mg y dos dosis posteriores de 90 mg disminuye la tasa de eventos

cardíacos adversos mayores (MACE) después de la ICP (intervención coronaria primaria) sin aumentar el sangrado mayor ni el menor de forma significativa.

La terapia dual de cangrelor y ticagrelor conduce a efectos inhibidores plaquetarios más rápidos y potentes, por lo que aumenta su eficacia en comparación con el ticagrelor triturado solo.

Tanto el prasugrel como el ticagrelor han demostrado tener mayor eficacia en el pretratamiento respecto al clopidogrel, en parte por un inicio de acción más rápido.

El cangrelor reduce las complicaciones isquémicas periprocedimiento a costa de un aumento del riesgo hemorrágico. Estaría indicado en el momento de la ICP para pacientes que no hayan recibido pretratamiento con inhibidores de P2Y12 o que no puedan ingerir fármacos por vía oral.

*Factores de riesgo cardiovascular que se valoran en la elección del tratamiento antiagregante en SCACEST:*

Los pacientes mayores de 75 años tratados con ticagrelor o prasugrel presentan una reducción significativa en la incidencia de MACE, aunque también un mayor riesgo de eventos hemorrágicos que los tratados con clopidogrel. Se debe valorar este riesgo-beneficio e individualizar el tratamiento.

Existen diferencias significativas en cuanto a la respuesta al ticagrelor entre asiáticos y no asiáticos. Estas diferencias se deben a diferencias en el índice de masa corporal (IMC), polimorfismos genéticos, variaciones en el patrón de SCA y a otras comorbilidades. Es necesario realizar estudios futuros para delinear si estas diferencias raciales entre ticagrelor y clopidogrel existen también en ancianos.

Morfina e inhibidores P2Y12:

El uso de agentes opioides intravenosos retrasa la absorción y el inicio de acción de los inhibidores de P2Y12 administrado por vía oral en pacientes sometidos a ICP primaria por IAMCEST, lo que resultaría en concentraciones plasmáticas del inhibidor de P2Y12 reducidas, efectos antiplaquetarios retardados y aumento de la reactividad plaquetaria.

En cuanto al tratamiento del dolor del SCA, sería de elección el uso del fentanilo respecto al de la morfina, ya que siendo igual de eficaz, el primero da lugar a un perfil de absorción del ticagrelor más favorable que la morfina, provocando una menor inhibición de la motilidad gastrointestinal, mejorando la absorción y la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral e induciendo un aumento significativo en la inhibición plaquetaria a las 4 horas.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli C, Bueno H, et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* [revista en Internet]. 2017 [citado 16 Abr 2021]; 70(12). Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2017-sobre-el-articulo-S0300893217306693>
2. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001445.
3. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdtts E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24–34.
4. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Hojbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J*. 2010;31(6):684–690.
5. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, Luepker RV. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(5):862–868.
6. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):630-5.
7. Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J, et al. Morphine in acute coronary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(3):1-10.
8. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133(20):1916–1926.
9. McManusDD, GoreJ, YarzebskiJ, SpencerF, LessardD, GoldbergRJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40–47.
10. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998–1006.
11. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, Gray HH, Deanfield J, Fox KA, Feltbower R. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2014;100(7):582–589.
12. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Newby LK, Peterson ED, Hochman JS. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2009;158(4):688–694.
13. PasupathyS, AirT, DreyerRP, TavellaR, BeltrameJF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–870.



14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. ESC Scientific Document Group Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237–269.
15. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–1425.
16. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013;165:371–378e373.
17. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack Jr CV, Kirk JD, Smith Jr SC, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97:437–442.
18. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125:1205–1213e1201.
19. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):630–635.
20. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, Stavrou K, Migliorini A, Antonucci D, Tamburino C, Alexopoulos D. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(1):e001593.
21. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszall MP, Rosc D, Kozinski M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):245–252.
22. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med*. 1999;340(21):1640–1648.
23. West RM, Cattle BA, Bouyssie M, Squire I, de Belder M, Fox KA, Boyle R, McLenachan JM, Batin PD, Greenwood DC, Gale CP. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur Heart J*. 2011;32(6):706–711.
24. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413–1419.
25. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13–20.
26. Ortigosa J. Terapia antitrombótica óptima en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2007;60:31–6. Available from:

<https://www.revespcardiol.org/es-terapia-antitrombotica-optima-el-sindrome-articulo-13113981>

27. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS, DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349(8):733-742.
28. Liu Y, Kang S, Li X, Liu Z, Gao Y, Wang X. Modified ticagrelor loading doses according to the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improve the clinical outcome in ST-elevation myocardial infarction patients with high on-treatment platelet reactivity. *Cardiol J.* 2021.
29. Franchi F, Rollini F, Rivas A, Wali M, Briceno M, Agarwal M, et al. Platelet Inhibition with Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results of the CANTIC Study. *Circulation.* 2019;139(14):1661–70.
30. Vlachojannis GJ, Wilschut JM, Vogel RF, Lemmert ME, Delewi R, Diletti R, et al. Effect of Prehospital Crushed Prasugrel Tablets in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Planned for Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Randomized COMPARE CRUSH Trial. *Circulation.* 2020;142(24):2316–28.
31. Schmucker J, Fach A, Mata Marin LA, Retzlaff T, Osteresch R, Kollhorst B, et al. Efficacy and safety of ticagrelor in comparison to clopidogrel in elderly patients with st-segment–elevation myocardial infarctions. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(18).
32. Alaamri S, Al Dalbhi S. Risk of bleeding with ticagrelor in elderly patients over 75 years old A systematic review and meta-analysis. Vol. 100, *Medicine (United States).* 2021.
33. Park DW, Kwon O, Jang JS, Yun SC, Park H, Kang DY, et al. Clinically Significant Bleeding with Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients with Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: A Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(23):1865-77.
34. Shoji S, Sawano M, Sandhu AT, Heidenreich PA, Shiraishi Y, Ikemura N, et al. Ischemic and Bleeding Events among Patients with Acute Coronary Syndrome Associated with Low-Dose Prasugrel vs Standard-Dose Clopidogrel Treatment. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4).
35. Ruiz-Nodar JM, Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Sandín M, Lozano T, Vicente-Ibarra N, et al. One-year efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndromes: Results from a prospective and multicentre ACHILLES registry. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6).
36. Gach O, Nyssen A, Pirlet C, Magne J, Oury C, Lancellotti P. Pretreatment with P2Y12 inhibitors and outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Med.* 2018;19(5):234-9.
37. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci PG, Degrauwe S. Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Full results of the PERSEUS randomized trial. *Cardiol J.* 2022;29(4):591-600.
38. Furtado RHM, Nicolau JC, Guo J, Im K, White JA, Sabatine MS, et al. Morphine and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):289-300.
39. Pollack CV., Davoudi F, Diercks DB, Becker RC, James SK, Lim ST, et al. Relative efficacy and safety of ticagrelor vs clopidogrel as a function of time to invasive management in non–ST-segment elevation acute coronary syndrome in the PLATO trial. *Clin Cardiol.* 2017;40(6):390-8.



40. Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW, Steg PG, Gibson CM, Hamm CW, et al. Cangrelor in Older Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Findings From CHAMPION PHOENIX. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(8):1-10.
41. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, et al. Association of Pretreatment with P2Y12 Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes with Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2020.
42. Yan Y, Gong W, Huang X, Li S, Wang G, Ma Y, et al. Dual Loading Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome and High Bleeding Risk Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Findings From the Improving Care for Cardiovascular Disease in China Project. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9(March):1-10.
43. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-34.
44. Xu J, Lo S, Mussap CJ, French JK, Rajaratnam R, Kadappu K, et al. Impact of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Coronary Microvascular Function After Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(4):E011419
45. Abtan J, Ducrocq G, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Michael Gibson C, et al. Periprocedural outcomes according to timing of clopidogrel loading dose in patients who did not receive P2Y12 inhibitor pretreatment analysis from the CHAMPION PHOENIX trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(3):1-9.
46. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10104):1747-57.
47. Sibbing D, Gross L, Trenk D, Jacobshagen C, Geisler T, Hadamitzky M, et al. Age and outcomes following guided deescalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results from the randomized TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J.* 2018;39(29):2749-5
48. Verdoia M, Khedi E, Ceccon C, Suryapranata H, De Luca G. Duration of dual antiplatelet therapy and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: A meta-analysis of 11 randomized trials. *Int J Cardiol [Internet].* 2018; 264:30-8.

## 9. ANEXOS

<b>Tabla 1: Criterios de selección</b>	
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<p>Estudios cuantitativos analíticos observacionales (estudios de cohortes y estudios de casos y controles) y experimentales aleatorizados (Ensayo clínico). De esta forma se intenta evitar el sesgo de información.</p> <p>Estudios que se han publicado entre el 1 de junio de 2017 y diciembre de 2022. (La última guía de SCACEST data de 2017).</p> <p>Idioma de publicación: Castellano e inglés.</p> <p>Los artículos aportan información relevante sobre los objetivos de nuestro estudio.</p> <p>Se diferencian los resultados en pacientes con SCA con elevación de ST y sin elevación de ST.</p>	<p>Estudios cuantitativos descriptivos.</p> <p>Administración simultánea de antiagregantes plaquetarios y fármacos contraindicados por interacción farmacológica, como tratamiento crónico antes del SCA (Metotrexato y Anticoagulantes orales) para evitar sesgo de confusión en los resultados.</p> <p>En los estudios cuantitativos analíticos, los controles deberán tomar un placebo o un fármaco con demostrada evidencia y eficacia científica con al menos 5 años de uso en la práctica clínica.</p> <p>Escalas de medición de efectos no validadas.</p> <p>Estudios no aleatorizados, que utilizan la estrategia “as treated” por su mayor riesgo de sesgo selección.</p>

<b>Tabla 2: Estrategia de búsqueda en las bases de datos</b>	
<b>Idioma</b>	<b>Palabras clave/Descriptorios</b>
<b>Castellano</b>	Inhibidor P2Y12 / síndrome coronario agudo / manejo / tratamiento / eficiencia / eficacia
<b>Inglés</b>	P2Y12 Inhibitor / acute coronary syndrome / management / treatment / effectiveness / efficiency

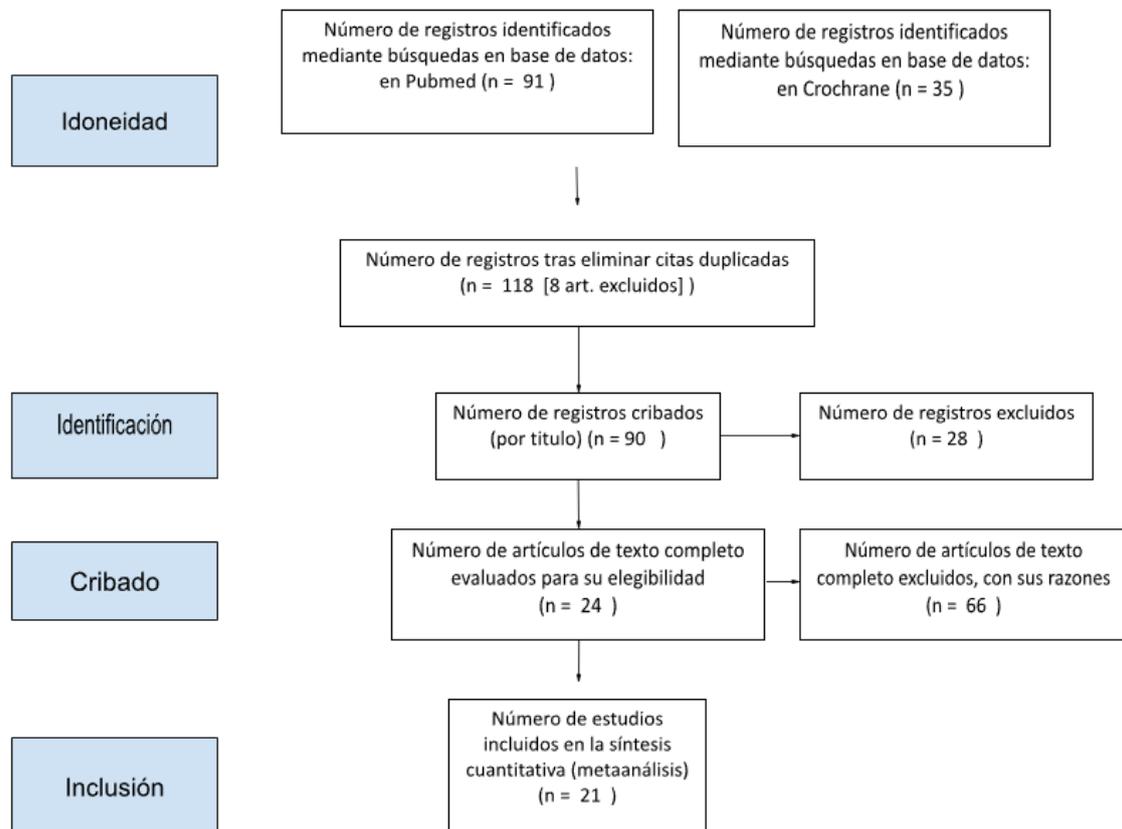
**Tabla 3: Resumen de selección y evaluación de resultados**

Base de datos consultada	Número de artículos encontrados			
	Selección por descriptores	Selección por título	Selección por resumen	Selección por texto completo
Pubmed	<b>(p2y12 inhibitor or antiplatelet* [ti]) and acute coronary syndrome [ti] and management.</b>			
	35	23	10	3
	Referencias bibliográficas 32, 34, 35.			
	<b>(p2y12 inhibitor or antiplate*) and acute coronary syndrome and effectiveness [Tiab].</b>			
	16	10	9	1
	Referencia bibliográfica 33.			
	<b>(p2y12 inhibitor or antiplatelet* [ti]) and acute coronary syndrome [ti] and safety and efficacy and management.</b>			
	30	23	20	5
	Referencias bibliográficas 39, 42, 46, 47, 48.			
	<b>(p2y12 inhibitor or antiplatelet* [ti]) and Pretreatment [ti] and st-segment elevation.</b>			
10	10	8	3	
Referencias bibliográficas 36, 41, 45.				
Cochrane	<b>(p2y12 inhibitor or antiplatelet* [ti]) and Pretreatment [ti] and non-st-segment elevation.</b>			
	20	11	8	6
	Referencias bibliográficas 28, 37, 38, 40, 43, 44.			

	<b>p2y12 inhibitor* and prehospital and st-segment elevation.</b>			
	15	12	12	3
	Referencias bibliográficas 29, 30, 31.			

#### Apartado 4: Diagrama de flujo.

PRISMA Diagrama de Flujo (Spanish version - versión española)



**Tabla 4: Resultados relevantes de los artículos seleccionados**

Publicación	Título	Autores	Objetivos	Metodología
<p><b>Cardiology Journal 2021</b></p> <p>DOI: 10.5603/CJ.a2021.0105</p>	<p>Modified ticagrelor loading doses according to the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improve the clinical outcome in ST-elevation myocardial infarction patients with high on-treatment platelet reactivity.</p>	<p>Yaling Liu, Sheng Kang, Xiaolin Li, Zhongwen Liu, Yanggao, XiaodongWang et al.</p>	<p>Validar si la terapia individual de dosificación de ticagrelor guiada por la fosfoproteína vasodilatadora estimulada (VASP) puede resultar en una inhibición plaquetaria más efectiva y proporcionar mejores resultados clínicos.</p>	<p>Estudio aleatorizado retrospectivo de un solo centro en el departamento de Cardiología del Hospital Este de Shanghai. Aleatorización en 2 grupos, uno guiado por VASP (recibió dos dosis extras de 90mg de ticagrelor) y uno control usando una respuesta interactiva basada en la web.</p>

<p><b>Journal of the American Heart Association (JAHA) 2019</b></p> <p>DOI: 10.1161/CIRCULACIÓN HA.118.038317</p>	<p>Platelet inhibition with Cangrelor and crushed Ticagrelor in patients with ST-segment–elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Results of the CANTIC study.</p>	<p>Franchi, Francesco Rollini, Fabiana Rivas, Andrea Wali, Mustafa Briceno, Maryuri, et al.</p>	<p>Evaluar los efectos de la farmacodinamia del cangrelor frente a placebo en pacientes sometidos a ICP tratados concomitantemente con ticagrelor triturado.</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de diseño paralelo.</p> <p>Un grupo recibió cangrelor y el otro el placebo equivalente (bolo e infusión de solución salina). A los dos grupos se les administró simultáneamente 180mg de ticagrelor triturado.</p>
<p><b>Journal of the American Heart Association (JAHA) 2020</b></p> <p>DOI: 10.1161/CIRCULACIÓN HA.120.051532</p>	<p>Effect of prehospital crushed prasugrel tablets in patients with ST-segment–elevation myocardial infarction planned for primary percutaneous coronary intervention. The randomized compare crush trial.</p>	<p>Vlachoianis, Georgios Wilschut, Jeroen Vogel, Rosanne Lemmer, Miguel Delewi, Ronak et al.</p>	<p>Conocer si el uso de prasugrel triturado, aparte de conducir a una inhibición plaquetaria más rápida y potente, también tiene impacto sobre la reperfusión coronaria.</p>	<p>Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorio y controlado en los Países Bajos. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir al llegar la ambulancia, antes del traslado, 60mg de prasugrel en tabletas trituradas o enteras.</p>
<p><b>Journal of the American Heart Association (JAHA) 2019</b></p>	<p>Efficacy and safety of Ticagrelor in comparison to Clopidogrel in elderly patients with ST-segment–elevation myocardial infarctions.</p>	<p>Schmucker, Johannes Fach, Andreas Mata Marin, L. Alberto</p>	<p>Evaluar la eficacia y la seguridad de ticagrelor en pacientes ancianos con STEMI (&gt; o = a 75 años).</p>	<p>Los datos que respaldan los hallazgos del estudio no están disponibles debido a la naturaleza confidencial de los datos clínicos recopilados. Los métodos analíticos están disponibles mediante solicitud al autor del</p>

<p>DOI: 10.1161/JAHA.119.0125 30</p>		<p>Retzlaff, Tina Osteresch, Rico et al.</p>		<p>artículo.</p>
<p><b>Journal of cardiovascular medicine 2018</b></p> <p>DOI: 10.2459/JCM.00000000 00000643</p>	<p>Pretreatment with P2Y12 inhibitors and outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention.</p>	<p>Gach, Olivier Nissen, Astrid Pirlet, Charles Magne, Julien Oury, Cécile et al.</p>	<p>Comparar la evolución clínica intrahospitalaria y a corto plazo de pacientes sometidos a ICP primaria por IAMCEST y que recibían tratamiento de precarga con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor como práctica clínica habitual.</p>	<p>Entre marzo de 2012 y diciembre de 2014 se inscribieron todos los pacientes tratados mediante ICP primaria por IAMCEST en el Hospital Universitario de Lieja. La elección de los inhibidores de P2Y12 se dejó a discreción del médico en el primer contacto médico. Se aconsejó a los pacientes que mantuvieran la TAPD durante 12 meses.</p>
<p><b>Cardiology Journal 2022</b></p> <p>DOI: 10.5603/CJ.a2022.0049</p>	<p>Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Full results of the PERSEUS randomized trial.</p>	<p>Iglesias, Juan F. Valgimigli, Marco Carbone, Federico Laurier, Nathalie Masci, Pier-</p>	<p>Determinar los efectos diferenciales del fentanilo en comparación con la morfina sobre la farmacodinámica y la farmacocinética del ticagrelor en pacientes con IAMCEST sometidos</p>	<p>Se trata de un estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto y de un solo centro. Los pacientes con STEMI que requirieron analgesia fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 al tratamiento con fentanilo o morfina por vía intravenosa después de la administración de la dosis de carga de ticagrelor.</p>

		Giorgio et al.	a ICP primaria.	
<p><b>Journal of the American College of Cardiology 2020</b></p> <p>DOI: 10.1016/J.Jacc.2019.11.035</p>	Morphine and cardiovascular outcomes among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary angiography.	Furtado, Remo Nicolau, José C. Guo, Jianping Kyungah, Im White, Jennifer A. Sabantine, Marc S. et al.	Explorar la asociación entre la morfina y los eventos isquémicos en pacientes tratados con clopidogrel concomitante que presentaban SCASEST.	Se trata de un subanálisis post hoc del ensayo EARLY ACS, donde se asignaron aleatoriamente a los pacientes de alto riesgo con SCASEST al uso temprano (es decir, antes de la angiografía coronaria) versus tardío. La aleatorización se estratificó de acuerdo con la intención de usar clopidogrel antes del tratamiento coronario y se realizó antes de la angiografía cardíaca.
<p><b>Medicine Baltimore 2021</b></p> <p>DOI: 10.1097/MD.00000000000027398</p>	Risk of bleeding with ticagrelor in elderly patients over 75 years old.	Alaamri, S Dalbhi SA	Resumir el estado de la evidencia sobre el riesgo de sangrado con ticagrelor en pacientes ancianos de 75 años o más	Búsqueda sistemática en 7 bases de datos para identificar estudios que examinaran el riesgo de sangrado entre pacientes ancianos con SCA (mayor o igual a 75 años), recibiendo ticagrelor en comparación con clopidogrel.
<p><b>Frontiers in Cardiovascular Medicine Journal</b></p>	Dual loading antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and high bleeding risk undergoing	Yan, Yan Gong, Wei Huang, Xin Wang, Ge	Evaluar si recibir una dosis de carga dual de agentes antiplaquetarios es apropiado para	Proyecto CCC-ACS: Registro prospectivo que incluye 159 hospitales terciarios y 82 secundarios en toda China. Reclutaron pacientes con SCACEST y SCASEST. Consta

<p><b>2022</b></p> <p>DOI: 10.3389/fcvm.2022.774 123</p>	<p>percutaneous coronary intervention: Findings from the improving care for cardiovascular disease in China Project.</p>	<p>Ma, Youcai et al.</p>	<p>pacientes con alto riesgo de hemorragia (HBR) con SCA e ICP durante la hospitalización.</p>	<p>de 21654 pacientes con HBR que recibieron una dosis conocida de AAS y inhibidor de P2Y12 dentro de las 24h del primer contacto médico e ICP. De ellos, 7332 fueron clasificados en el grupo no terapia antiplaquetaria dual (LD) y 14322 en el grupo LD.</p>
<p><b>Journal of the American Heart Association (JAHA) 2017</b></p> <p>DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005257</p>	<p>Cangrelor in older patients undergoing percutaneous coronary intervention findings from CHAMPION PHOENIX.</p>	<p>Cavender, Matthew A. Deepak, L. Bhatt Gregg, W. Piedra Steg, Gabriel Gibson, Michael et al.</p>	<p>Analizar el ensayo CHAMPION PHOENIX para describir los resultados clínicos en pacientes mayores y determinar si los efectos de cangrelor en pacientes de 75 años o más difieren de los observados en una población más joven.</p>	<p>El ensayo CHAMPION PHOENIX fue un ensayo doble ciego controlado con placebo en el que se aleatorizaron a 11145 pacientes sometidos a ICP con cangrelor o clopidogrel. Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en forma 1:1 para recibir cangrelor seguido de clopidogrel después de la infusión de cangrelor o clopidogrel solo.</p>
<p><b>JAMA Network Open 2020</b></p>	<p>Ischemic and Bleeding Events Among Patients With Acute Coronary Syndrome Associated With Low-Dose Prasugrel vs Standard-Dose Clopidogrel</p>	<p>Satoshi Shoji, MD; Mitsuaki Sawano, MD; Dr. Alexander T. Sandhu; Paul</p>	<p>Investigar la asociación de prasugrel en dosis bajas frente a la administración de clopidogrel en dosis</p>	<p>Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva y multicéntrica de 2559 pacientes, en los que se comparó el uso de dosis bajas de prasugrel con la administración de clopidogrel, en pacientes</p>

<p>DOI: 10.1001/jamanetworko pen.2020.2004.</p>	<p>Treatment.</p>	<p>A. Heidenreich, MD; Yasuyuki Shiraishi, et al.</p>	<p>estándar con resultados a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).</p>	<p>con SCA (con elevación y sin elevación de ST) sometidos a ICP, entre 2014 y 2018. En los resultados se valoraron los eventos isquémicos y hemorrágicos intra-hospitalarios asociados según el fármaco utilizado.</p>
<p><b>British Journal of Clinical Pharmacology 2020</b></p> <p>DOI: 10.1111/bcp.14213</p>	<p>One-year efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndromes: Results from a prospective and multicentre ACHILLES registry.</p>	<p>Ruiz-Nodar, JM Esteve-Pastor, MA Rivera-Carpe, JM Sandín, Miriam Lozano, Teresa et al.</p>	<p>Analizar el perfil clínico del SCA, la eficacia y seguridad de los nuevos inhibidores P2Y12 orales (prasugrel y ticagrelor) en la práctica clínica actual, con pacientes dados de alta tras un SCA.</p>	<p>Estudio observacional de cohortes retrospectivo a partir del estudio ACHILLES. El registro ACHILLES es observacional, prospectivo y multicéntrico de pacientes dados de alta tras un SCA. Se analizaron las características basales, el perfil clínico y la terapia durante el ingreso de 1717 pacientes por SCA y se compararon con los diferentes tratamientos al alta, entre clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. Después de 1 año de seguimiento, se analizaron los eventos isquémicos y hemorrágicos mayores.</p>
<p><b>Circulation: Cardiovascular Interventions</b></p>	<p>Periprocedural Outcomes According to Timing of Clopidogrel Loading Dose in</p>	<p>Jeremie Abtan, Gregory Ducrocq,</p>	<p>El ensayo clínico CHAMPION con “tend to treatment” PHOENIX</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo no aleatorizado con el modelo “intention to treat” y con doble ciego que se desarrolló a</p>

<p><b>2019</b></p> <p>DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007445.</p>	<p>Patients Who Did Not Receive P2Y12 Inhibitor Pretreatment Analysis from the CHAMPION PHOENIX Trial.</p>	<p>Philippe Gabriel Steg, Gregg W. Stone, Kenneth W. Mahaffey, et al.</p>	<p>compara la seguridad (sangrado) del Cangrelor y el Clopidogrel en el tratamiento de pacientes que requieren ICP. También se valora la seguridad en la administración de clopidogrel antes y después de PCI, en pacientes sin pretratamiento con antiagregantes.</p>	<p>partir de un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego, donde se comparaba la administración de clopidogrel y cangrelor (CHAMPION PHOENIX). En este estudio de cohortes se escogieron 5349 pacientes, que solo se les administraba clopidogrel, y se compararon los efectos cardiovasculares entre el grupo que se administró clopidogrel 5 minutos antes de la ICP (carga temprana o EL) y el grupo en que se le administró 20 minutos después de la ICP (carga tardía o LL).</p>
<p><b>Circulation: Cardiovascular Interventions 2022</b></p> <p>DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011419</p>	<p>Impact of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Coronary Microvascular Function After Non–ST-Segment–Elevation Acute Coronary Syndrome.</p>	<p>James Xu, Sidney Lo, Christian J. Mussap John K. Francés, et al.</p>	<p>Comparar los efectos agudos del tratamiento previo con ticagrelor versus clopidogrel sobre la función microvascular coronaria en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La disfunción microvascular</p>	<p>Ensayo aleatorizado prospectivo, abierto, no ciego, realizado en 2 centros terciarios en Sydney (Australia) para comparar el impacto de ticagrelor versus clopidogrel en la función microvascular coronaria en SCASEST tanto en la arteria relacionada con el infarto IRA (arteria relacionada con el infarto) y los territorios no pertenecientes al IRA. El “endpoint” primario era el IMR valorado con la angiografía coronaria.</p>

			<p>coronaria después del síndrome coronario agudo es un predictor importante del pronóstico a largo plazo.</p>	<p>El estudio estuvo formado por 128 pacientes que cumplían los criterios.</p>
<p><b>Circulation: Cardiovascular Interventions 2019</b></p> <p>DOI: 10.1161/CIRCULATIONA HA.119.041766</p>	<p>Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management A Randomized Clinical Trial.</p>	<p>Duk-Woo Park, Osung Kwon, Jae-Sik Jang, Sung-Cheol, Sang-Gon Lee, et al.</p>	<p>Evaluar la seguridad y eficacia de ticagrelor en dosis estándar versus clopidogrel, además de la aspirina en dosis baja en pacientes coreanos con SCA con o sin elevación del ST.</p>	<p>En este ensayo multicéntrico se incluyeron 800 pacientes coreanos hospitalizados por síndromes coronarios agudos con o sin elevación del segmento ST y que precisaban de un tratamiento invasivo. Fueron asignados al azar para recibir, en una proporción de 1:1, ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg dos veces al día a partir de entonces) o clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, 75 mg diarios a partir de entonces). El resultado primario de seguridad fue el sangrado clínicamente significativo (una combinación de sangrado mayor o sangrado menor según los criterios PLATO (inhibición plaquetaria y resultados del paciente) a los 12 meses. También se valoró la eficacia a partir de eventos cardiovasculares según MACE.</p>

<p><b>The Lancet</b> <b>2017</b></p> <p>DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4</p>	<p>Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial.</p>	<p>Dirk Sibbing, Dániel Aradi, Claudius Jacobshagen, Lisa Gross, Dietmar Trenk, et al.</p>	<p>Valorar la eficacia del tratamiento antiagregante de desescalada del prasugrel, comparada con la terapia antiagregante combinada de prasugrel y clopidogrel, después de ICP en pacientes con SCA.</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, con ciego (TROPICAL-ACS) y realizado en 33 sitios en Europa, donde los pacientes se inscribieron si tenían SCA con biomarcadores positivos y con PCI exitosa, con una duración planificada de tratamiento antiplaquetario dual de 12 meses. Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente (1:1) entre el grupo control formado por pacientes que recibían tratamiento estándar con prasugrel durante 12 meses, y el grupo de desescalada guiada; donde se les administraba en un régimen escalonado prasugrel durante la 1ª semana, seguido de 1 semana de clopidogrel y terapia de mantenimiento guiada por PFT (test de función plaquetaria) con clopidogrel o prasugrel a partir del día 14 tras el alta hospitalaria. Formaron parte de los grupos de estudio 2610 pacientes; 1304 en el grupo de desescalada guiada y 1306 en el grupo control.</p>
--	---	--	--	--

<p><b>Jama Network Open 2020</b></p> <p>DOI: 10.1001/jamanetworko pen.2020.18735</p>	<p>Association of Pretreatment With P2Y12 Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non–ST- Segment Elevation Acute Coronary Syndromes With Outcomes.</p>	<p>Christian Dworeck, Björn Redfors, Oskar Angerås, Inger Haraldsson, Jacob Odenstedt, et al.</p>	<p>Investigar la asociación del pretratamiento con antagonistas del receptor P2Y12 versus ningún pretratamiento con mortalidad, trombosis del stent y hemorragia hospitalaria en pacientes con SCASEST sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo que usó la base de datos llamado Registro Sueco de Angiografía y Angioplastia Coronaria (SCAAR). El “endpoint” primario fue la mortalidad a los 30 días, y los objetivos secundarios que se valoraron fueron la mortalidad al año, la trombosis del stent a los 30 días y la hemorragia intrahospitalaria. La muestra poblacional final fue de 64857 pacientes en la que 4963 pacientes no recibieron tratamiento previo con un antagonista del receptor P2Y12 y los 59894 pacientes restantes fueron tratados previamente con un antagonista del receptor P2Y12.</p>
<p><b>International Journal of Cardiology 2018</b></p> <p>DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.0 2.095</p>	<p>Duration of dual antiplatelet therapy and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: A meta- analysis of 11 randomized</p>	<p>Monica Verdoia, Elvin Khedi, Claudia Ceccon, Harry Suryapranata, Giuseppe De</p>	<p>Realizar un metanálisis actualizado para evaluar la seguridad y la eficacia de una estrategia de TAPD más breve frente a un TAPD estándar o</p>	<p>Metanálisis en el que se examinó la bibliografía mediante búsquedas formales de estudios clínicos en bases de datos electrónicas (MEDLINE, Cochrane y EMBASE) y resúmenes de sesiones científicas (se realizaron búsquedas en TCT).</p>

	trials.	Luca.	prolongada en pacientes con SCA sometidos a ICP.	<p>El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete de software gratuito Review Manager 5.3, el paquete estadístico SPSS 23.0. Se utilizaron las razones de probabilidad (OR) y los intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) como estadísticas de resumen.</p> <p>Se comparó el uso de DAPT posterior a ICP con un régimen de tratamiento de corta duración, en comparación al de larga duración. Los resultados se compararon en cuanto al sangrado y a los eventos cardiovasculares.</p>
<p><b>European Heart Journal</b> <b>2018</b></p> <p>DOI: 10.1093/eurheartj/ehy332.</p>	Age and outcomes following guided deescalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial.	Sibbing D, Gross L, Trenk D, Jacobshagen C, Geisler T. et al.	Evaluar el impacto de la edad en los resultados clínicos después de la desescalada guiada del tratamiento antiplaquetario en pacientes con SCA.	<p>Estudio de cohortes retrospectivo a partir del ensayo clínico TROPICAL-ACS que usa el modelo "intention-to-treat". Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 al tratamiento estándar con prasugrel durante 12 meses (grupo de control) o a un régimen de desescalada guiada (1 semana de prasugrel seguida de 1 semana de clopidogrel y terapia de mantenimiento guiada por pruebas de</p>

				<p>función plaquetaria con clopidogrel o prasugrel a partir del día 14 tras el alta hospitalaria; grupo de desescalada guiada).</p> <p>Después de eso, la edad se incluyó como una variable continua en un análisis de interacción separado para evaluar si los efectos de la intervención frente al tratamiento de control podían diferir según la edad del paciente. Por eso, se hicieron 2 subgrupos según la edad: jóvenes (si &lt;70 años) y edad avanzada (si &gt;70 años).</p>
<p><b>Clinical Cardiology 2017</b></p> <p>DOI: 10.1002/ccl.22733</p>	<p>Relative efficacy and safety of ticagrelor vs clopidogrel as a function of time to invasive management in non–ST-segment elevation acute coronary syndrome in the PLATO trial.</p>	<p>Charles V. Pollack Jr Farideh Davoudi Deborah B. et al.</p>	<p>Comparar la eficacia y la seguridad de ticagrelor con el clopidogrel en pacientes con SCASEST, según el momento en el que se realiza la angiografía.</p> <p>Se diferencia el tiempo de angiografía en función de "temprano" (&lt;3 h) frente a "tardío" (≥3h).</p>	<p>Estudio de cohorte prospectivo, donde se valoró el riesgo relativo de la eficacia del ticagrelor respecto al clopidogrel según los eventos cardiovasculares en 3 momentos específicos respecto a la angiografía (día 7, día 30 y 1 año posterior a la angiografía), para describir por separado las relaciones a corto (&lt; 3h angiografía) y largo plazo (&gt;3h angiografía).</p> <p>La muestra fue de 6792 pacientes con SCASEST o angina inestable.</p>

<p><b>New England Journal of Medicine 2019</b></p> <p>DOI: 10.1056/NEJMoa19089 73</p>	<p>Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes.</p>	<p>S. Schüpke, F.-J. Neumann, M. Menichelli, K. Mayer, I. Bernlochner, J.</p>	<p>Comparar la eficacia y la seguridad de dos estrategias de tratamiento en pacientes con SCA. Una estrategia se basa en la administración de ticagrelor y la otra de prasugrel.</p>	<p>Ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, donde se asigna al azar a pacientes que presentaban síndromes coronarios agudos y para quienes se planeó una evaluación invasiva para recibir ticagrelor o prasugrel. El punto final primario fue el compuesto de muerte, IAM o AVC al año. Un punto final secundario importante (el punto final de seguridad) fue el sangrado.</p>
---	---	---	--	--