



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>TICAGRELOR</b>
Nombre comercial y presentaciones:	▲ BRILIQUE® (Astra Zeneca) 90 mg, comprimidos recubiertos con película. E/56 PVP -7,5% + IVA 4% = 82,89 €
Condiciones de dispensación:	Receta médica y visado de inspección
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización EMA:	Febrero 2012
Código ATC / DDD:	B01AC - Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina

## INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda, secundaria en general, pero no exclusivamente, a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos.

La base de este proceso es la complicación derivada de una placa de ateroma previamente existente en un vaso coronario, que desencadena los procesos de adhesión, activación, y agregación plaquetaria, con activación de la cascada de la coagulación y la consecuente formación de un trombo que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario. Puede presentarse, según su magnitud, como angina inestable (AI), infarto miocárdico agudo sin elevación del segmento ST (SCA~~S~~EST), infarto miocárdico agudo con elevación del segmento ST (SCA~~C~~EST), o como muerte súbita de causa isquémica (MSI).

El papel de las plaquetas en la trombogénesis es clave, tanto por la interacción entre ellas como con la trombina y los factores de la coagulación. En este sentido, la antiagregación plaquetaria dual con ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel (CLO) ha demostrado disminuir los eventos cardiovasculares en numerosas situaciones.

Recientemente, con el objetivo de reducir aún más estos eventos se están desarrollando nuevos antiagregantes más potentes, como el prasugrel (PRA) o el ticagrelor (TIC), a costa de un mayor riesgo hemorrágico.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1,2</sup>

**EMA:** TIC, administrado conjuntamente con AAS, está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con SCA (AI, SCA~~S~~EST, o SCA~~C~~EST), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

**FDA:** Reducción de la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes SCA (AI, SCA~~S~~EST o SCA~~C~~EST). Indica que se ha estudiado en combinación con AAS y que se deben evitar las dosis de mantenimiento de AAS por encima de 100 mg, ya que se reduce la eficacia.

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia patológica activa.

Historial de hemorragia intracraneal.

Insuficiencia hepática moderada a grave.

La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, ritonavir y atazanavir), debido a un aumento considerable en la exposición a TIC.

## MECANISMO DE ACCIÓN <sup>1</sup>

EL TIC es un antiagregante plaquetario oral que pertenece a la clase química de la ciclopentil-triazolo-pirimidinas. Es un antagonista selectivo del receptor P2Y12 del ADP, de forma que previene la activación y agregación plaquetaria. Al contrario que las tienopiridinas CLO y PRA, el TIC no se une al lugar de unión del ADP y actúa de forma reversible, lo que condiciona un efecto más rápido y de menor duración.

## FARMACOCINÉTICA <sup>1</sup>

La farmacocinética de TIC es lineal.

### Absorción

El TIC se absorbe rápidamente, con una mediana de  $t_{máx}$  de 1,5 horas. La formación del metabolito principal, también activo, es rápida, con una mediana del  $t_{máx}$  de 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta media de TIC se estimó en un 36%. Se puede administrar con o sin alimentos. Tanto TIC como su metabolito activo son sustratos de la glucoproteína P (P-gp).

### Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio de TIC es de 87,5 l. Tanto TIC como el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas (>99,7%).

### Metabolismo

El TIC se metaboliza principalmente por el CYP3A4, siendo también la enzima responsable de la formación del metabolito activo. Sus interacciones con otros sustratos del CYP3A van desde la activación hasta la inhibición. El principal metabolito del TIC también es activo según demuestra su unión in vitro al receptor P2Y12 de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con TIC.

La  $t_{1/2}$  del TIC es de 7 h, y de 8,5 h para el metabolito activo.

### Características comparadas con otros medicamentos similares

Nombre	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Presentación	Iscover®/ Plavix® 300 mg comp Iscover®/Plavix®/Clopidogrel EFG 75 mg comp	Efient® 10 mg comp Efient® 5 mg comp	Brilique® 90 mg comp
Posología	Dosis de carga: 300 mg Dosis de mantenimiento de 75 mg/día.	Dosis de carga: 60 mg Dosis de mantenimiento: 10 mg/día (5 mg/día si edad ≥ 75 años o peso < 60 kg).	Dosis de carga: 180 mg Dosis de mantenimiento: 90 mg/12 h
Farmacocinética-Farmacodinamia	-Pro fármaco que requiere activación hepática	-Pro fármaco que requiere activación hepática Rápida conversión a metabolito activo (Tmax: 30 min.).	-Fármaco activo y también su metabolito. -Se absorbe rápidamente, con una mediana del $t_{máx}$ de 1,5 horas. -La formación del principal metabolito activo circulante es rápida, ( $t_{máx}$ de 2,5 horas)
	-Inicio del efecto 2-4 h	-Inicio del efecto 30 min	-Inicio del efecto 30 min
	-Inhibición plaquetaria media ≈ 50%. Irreversible -T1/2 5-9 días	Inhibición plaquetaria media ≈ 70%. Irreversible -T1/2 5-9 días El metabolito activo tiene una T1/2 de aproximadamente 7,4 h	Inhibición plaquetaria media 95 %. Reversible -La T1/2 fue de aproximadamente 7 h para ticagrelor y de 8,5 h para el metabolito activo.
	-Duración del efecto: 3-10 días	-Duración del efecto 5-10 días	-Duración del efecto 3-4 días
		Excreción urinaria (70%) y fecal (<30%)	La principal vía de eliminación es por metabolismo hepático.
	Si cirugía requiere su discontinuación al menos 5 días antes.	Si cirugía requiere su discontinuación al menos 7 días antes.	Si cirugía requiere su discontinuación al menos 5-7 días antes.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN <sup>1</sup>

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg cada 12 horas. Los pacientes deben tomar también AAS diariamente con una dosis de mantenimiento de 75-150 mg/día, a menos que esté expresamente contraindicado.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta 12 meses, a menos que la interrupción de TIC esté clínicamente indicada. No hay experiencia con TIC en cuanto a prolongar el tratamiento más allá de 12 meses. En pacientes con SCA, la interrupción prematura de cualquier antiagregante plaquetario, incluyendo TIC, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio, debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento.

Debido a las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del medicamento, es importante tener una buena adherencia al tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de TIC, debe tomar sólo un comprimido de 90 mg (su siguiente dosis) a su hora habitual.

Se puede cambiar a los pacientes tratados con CLO directamente a TIC si fuera necesario, pero el cambio de PRA a TIC no se ha estudiado.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo que su uso en estos pacientes está contraindicado.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el tratamiento en pacientes sometidos a diálisis, por ausencia de datos.

#### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TIC en menores de 18 años de edad en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles.

## EFICACIA CLÍNICA <sup>1,3-6</sup>

El programa de desarrollo clínico de TIC incluye 41 ensayos clínicos fase I, 4 fase II, de los cuales dos tienen como objetivos aspectos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos, y otros dos son ensayos de búsqueda de dosis, y, finalmente, un ensayo pivotal fase III denominado estudio PLATO.

### ENSAYO PIVOTAL (ESTUDIO PLATO NCT: 00391872)

Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, enmascarado, aleatorizado, fase III, en que se comparó TIC con CLO en 18.624 pacientes ingresados en el hospital con SCA con o sin elevación del segmento ST, y en los que estaba indicado tratamiento médico o tratamiento intervencionista. Se incluyeron en el ensayo los pacientes que presentan síntomas de SCA en las 24 horas previas al ingreso. Se aleatorizaron 9.333 pacientes al grupo TIC, 180 mg dosis inicial seguido de 90 mg dos veces al día, y 9.291 al grupo CLO, 300-600 mg dosis inicial y posteriormente una dosis diaria de 75 mg. Dicha aleatorización se realizó dentro de las 24 h siguientes al inicio de los síntomas, incluyendo pacientes con SCA y diagnóstico de SCACEST, SCASEST, o de AI.

La edad media de los pacientes fue de 62 años (15% >75 años), siendo el 72% hombres, y el 92% caucásicos. Factores de riesgo CV: 36% fumadores habituales, 65% hipertensos, 47% con dislipemias, y 25% diabéticos. AI

inicio del estudio el ECG mostraba un 37% de los casos con elevación persistente del segmento ST, un 51% depresión del segmento ST, y el 32% inversión de la onda T. Aproximadamente al 26% de los pacientes, en cada uno de los grupos de tratamiento, se les administró inhibidores de la GP IIb/IIIa. Aproximadamente el 56% de los pacientes de cada uno de los grupos de tratamiento recibieron heparina no fraccionada, el 51% heparina de bajo peso molecular, el 2% bivalirudina y el 2,6% fondaparinux.

Previo al SCA, los pacientes podían haber recibido tratamiento con CLO, o recibir, tras el SCA, una dosis inicial de carga pre-aleatorización de 300 mg o 600 mg. Aproximadamente el 46% de los pacientes de ambos grupos había recibido CLO en el hospital antes de la aleatorización. En el grupo de TIC en un 52,9% no se dio dosis de carga de CLO, frente al 1% en el caso del grupo CLO.

A todos los pacientes que no recibieron AAS previo al ensayo se les administró AAS con una dosis de carga de 325 mg, y posteriormente 75-100 mg al día.

En los pacientes candidatos a IDAC se interrumpió el tratamiento 24 a 72h antes en el grupo TIC, y 5 días antes en el grupo CLO.

Esquema de tratamiento ensayo PLATO				
Grupos que se comparan	Dosis de carga en la aleatorización	Dosis de mantenimiento	Dosis de carga en pacientes para ICP <24h post aleatorización	Dosis de carga en pacientes para ICP >24h post aleatorización
Ticagrelor	180 mg	90 mg / 12h	Ninguna	90 mg adicionales
Clopidogrel	-300 mg en pacientes clopidogrel-naive. -75 mg en pacientes que recibieron Clopidogrel en la fase abierta previa a la aleatorización	75 mg/día	300 mg adicionales a discreción del investigador	300 mg adicionales a discreción del investigador

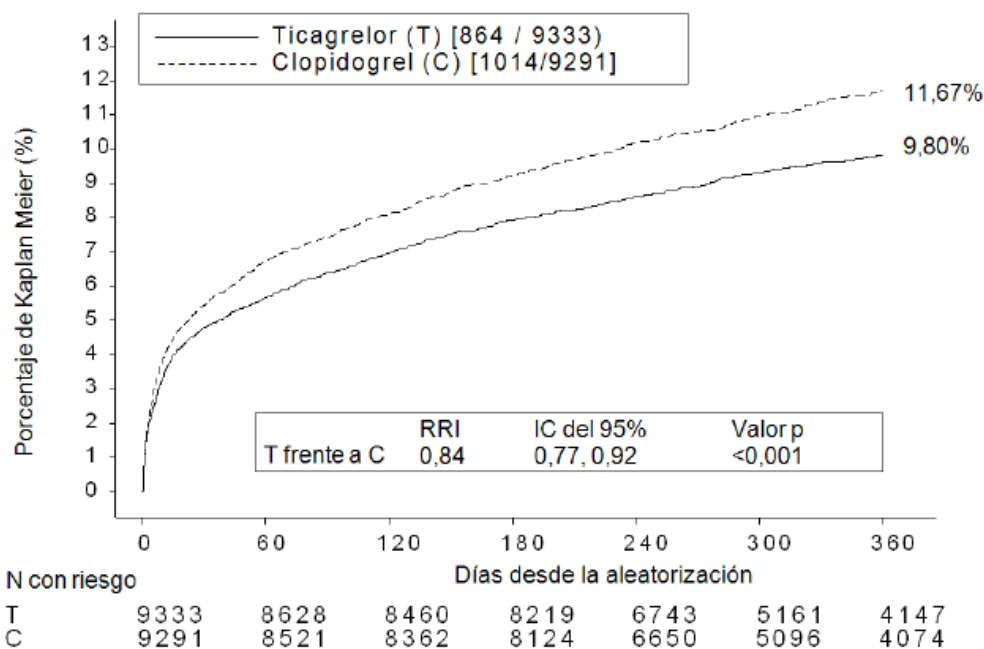
**Diagnóstico final:** SCACEST 38%, SCASEST 43% y AI 17%. Se realizó tratamiento invasivo en el 72 % de los pacientes (10 % IDAC).

La variable principal del estudio se definió como una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM), o ictus.

Los resultados demostraron que TIC fue superior a CLO en la variable principal, con una incidencia de eventos evaluada a los 12 meses de 9,8% frente a 11,7% respectivamente ( $p < 0,001$ ). El NNT para prevenir un evento de la variable combinada fue de 57. Esta disminución se debe a una menor tasa de muerte por causas vasculares (4% vs 5,1%;  $p = 0,001$ ) y a IM (5,8% vs 6,9%;  $p = 0,005$ ), no presentándose diferencias en ictus (1,5% vs 1,3%). La mortalidad por cualquier causa disminuyó en el grupo TIC (4,5% vs 5,9%;  $p < 0,001$ ), con un NNT de 79. Igualmente, en la variable compuesta muerte por cualquier causa, IM, e ictus, fue superior TIC (10,2% vs 12,3%;  $p < 0,001$ ).

La eficacia de TIC fue mayor en el subgrupo de pacientes con tratamiento invasivo previsto (8,9% vs 10,6%;  $p = 0,003$ ). La incidencia de trombosis del stent fue significativamente inferior con TIC que con CLO (1,3% vs 1,9%;  $p = 0,009$ ).

El beneficio del TIC respecto a la variable principal se demostró tras el primer mes de tratamiento (HR 0,88;  $p = 0,0446$ ), incrementándose hasta los 12 meses de seguimiento (HR 0,84;  $p = 0,0003$ ).



**Figura 1 - Tiempo transcurrido hasta un primer acontecimiento de muerte CV, IM e Ictus (PLATO)**

### Consideraciones sobre la eficacia en el estudio PLATO<sup>6</sup>

La llamada “paradoja americana”: En los pacientes incluidos en el ensayo PLATO en EEUU, al contrario de lo ocurrido en el resto de países con centros participantes, se observa una tendencia a mejores resultados con CLO que con TIC (HR 1,27 (IC95% 0,92-1,75). Esta diferencia en los resultados presenta una interacción significativa (p=0,045). Se ha intentado explicar este hallazgo por una mayor dosis de AAS empleada en EEUU, de unos 300 mg diarios en lugar de 75-100 mg en el resto de países, pero esta explicación no convence a todos los expertos.

La mortalidad por cualquier causa del grupo del CLO observada en el ensayo PLATO fue del 5,9%, siendo la más alta de los ensayos recientes realizados en pacientes similares (ensayo CURE, ensayo TRITON y otros). En cambio, en los pacientes incluidos en EEUU la mortalidad del grupo CLO es mucho más baja, del 3,22% que es del mismo orden que el del ensayo TRITON y otros. Ello se ha atribuido a diferentes causas, pero una de las más consistentes es que en este país y en otros con resultados similares el ensayo fue monitorizado por un CRO (organización de investigación clínica) independiente, no así en el resto de países participantes en que hubo una auto-monitorización por parte del promotor. En Polonia y Hungría, que son los países con resultados más favorables a TIC, se reclutaron el 21 % de los pacientes y algunos autores han puesto en duda que la evaluación y el cegamiento del ensayo fuera el correcto.

Los resultados de eficacia del TIC en el ensayo PLATO aparecen de forma tardía, siendo la diferencia en la variable principal mínima en el primer periodo de 1-2 meses (4,8% vs 5,4%; p=0,045). Después de esta primera fase, el beneficio se obtiene de forma gradual y constante en el tiempo, siendo mayor al final del ensayo. Este patrón es diferente del que se presenta con el PRA en el ensayo TRITON-TIMI38, en el cual el beneficio se detecta en su máxima expresión ya en el primer mes, mientras que en el ensayo PLATO con TIC empieza a ser evidente gráficamente a partir del segundo mes. No obstante, es importante tener en cuenta que existen diferencias metodológicas, y en las poblaciones de base, que pudieran afectar a los resultados.

## SEGURIDAD <sup>1,3-5</sup>

En el estudio PLATO se observó una mayor incidencia de efectos adversos con TIC que con CLO (72,7% vs 69,6%). La incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos (20,2% vs 20,3%).

Hubo un mayor porcentaje de pacientes que debieron suspender el tratamiento con TIC respecto a CLO debido a los efectos adversos en general (7,4% vs 6%), y a efectos adversos graves (2,8% vs 2,4%).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con TIC fueron: disnea (13,8% vs 7,8%), dolor de cabeza (6,5% vs 5,8%), y epístaxis (6% vs 3,4%).

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Hemorragia

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las diferentes variables relacionadas con sangrados en el estudio PLATO.

Variable principal	Ticagrelor n = 9235	Clopidogrel n = 9186	RAR (IC95%) HR (IC 95%)	NNH (IC 95%)	p
Sangrado mayor, según criterios del estudio	961 (11.6%)	929 (11.2%)	1.04 (0.95 – 1.13)	NS	-
Sangrado mayor, según criterios TIMI	657 (7,9%)	638 (7,7%)	1.03 (0.93 – 1.15)	NS	-
Sangrado que requiere transfusión	818 (8.9%)	809 (8.9%)	1.00 (0.91-1.11)	NS	-
Sangrado mortal – amenaza vida	491 (5.8%)	480 (5.8%)	1.03 (0.90 – 1.16)	NS	-
- Sangrado mortal	20 (0.3%)	23 (0.3%)	0.87 (0.48 – 1.59)	NS	-
- Sangrado mortal no intracraneal	9 (0.1%)	21 (0.3%)	0.1 (0.0 – 0.2)	772	0.03
- Sangrado intracraneal	26 (0.3%)	14 (0.2%)	1.87 (0.98 – 3.58--)	NS	-
▪ Mortal	11 (0.1%)	1 (0.01%)	0.1 (0.0 – 0.2)	934	0.02
▪ No Mortal	15 (0.2%)	13 (0.2%)	)	NS	-
<b>Variables secundarias</b>					
Sangrado mayor no relacionado con IDAC según criterios del estudio	362 (4.5%)	306 (3.8%)	0.6 (0.1 – 1.1) 1.19 (1.02 – 1.38)	171 (91-1001) 142 (72-1.342)	0.03
Sangrado mayor no relacionado con IDAC, según criterios TIMI	221 (2.8%)	177 (2.2%)	0.5 (0,0 – 0.9) 1.25 (1.03 – 1.53)*	217 185 (88-1.532)	0.03
Sangrado mayor relacionado con IDAC según criterios del estudio	619 (7.4%)	654 (7.9%)	0.95 (0.85 – 1.06)	NS	-
Sangrado mayor relacionado con IDAC según criterios TIMI	446 (5.3%)	476 (5.8%)	0.94 (0.82 – 1.07)	NS	-
Sangrado mayor o menor según criterios del estudio	1.339 (16.1%)	1.215 (14.6%)	1.3 (0.3 – 2.3) 1.11 (1.03 – 1.20)	79 (44–334) 69 (38-248)	0,008
Sangrado mayor o menor según criterios TIMI	946 (11.4%)	906 (10.9%)	1.05 (0.96 – 1.15)	NS	-

TIC y CLO no mostraron diferencias significativas en cuanto a sangrado mayor, tanto según criterios PLATO como TIMI, y sangrado mortal o potencialmente mortal. Sin embargo, hubo mayor incidencia estadísticamente significativa en el grupo de TIC de la variable combinada sangrado mayor más menor según criterios PLATO. La incidencia de sangrados mortales fue baja en ambos grupos.

No se identificó ningún grupo de riesgo concreto para ningún tipo de hemorragia.

Hemorragia en relación a la realización o no de un IDAC: el 42% de los pacientes sometidos a un IDAC presentaron hemorragia mayor/mortal/potencialmente mortal, sin diferencias entre los grupos de tratamiento. **Al contrario, el sangrado mayor no relacionado con un IDAC fue significativamente superior en el grupo que recibió TIC.**

Hemorragias intracraneales. No hubo diferencia en las hemorragias intracraneales totales, pero sí en las mortales, con una incidencia significativamente superior para TIC.

#### Disnea

Un 13,8% de los pacientes tratados con TIC y un 7,8% de los pacientes tratados con CLO sufrieron disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna). Se consideró que la disnea estaba causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con TIC y en el 0,6% de los tratados con CLO. Una minoría de los casos fue grave (0,14% TIC; 0,02% clopidogrel). En comparación con CLO, los pacientes con asma/EPOC tratados con TIC pueden presentar un aumento tanto de disnea no grave (3,29% vs 0,53%) como de disnea grave (0,38% vs 0%). Aproximadamente el 30% los casos



remitieron en el plazo de 7 días. 0,9% de los pacientes interrumpieron la TIC debido a la disnea en comparación con un 0,1% que tomaba CLO.

### Alteraciones analíticas

Aumentos de creatinina.

En el ensayo clínico PLATO la concentración sérica de creatinina aumentó de forma significativa en más de un 30% sobre el valor inicial en el 25,5% de los pacientes que recibían TIC en comparación con el 21,3% de los que recibían CLO, y en un más de un 50% en el 8,3% de los pacientes con TIC frente al 6,7% con CLO, con una mayor incidencia en pacientes mayores de 75 años, pacientes con insuficiencia renal grave al inicio del tratamiento, y en pacientes que recibían tratamiento concomitante con ARA-II.

Aumento del ácido úrico.

La concentración plasmática de ácido úrico aumentó por encima del límite superior normal en el 22% de los pacientes tratados con TIC, frente al 13% con CLO.

### **Sobredosis**

El efecto esperado de una sobredosis es la duración prolongada del riesgo de hemorragia. TIC ha sido bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue la toxicidad limitante de dosis en un ensayo fase I. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con la sobredosis incluyen disnea y pausas ventriculares.

Se deberá considerar la monitorización electrocardiográfica. No existe actualmente ningún antídoto conocido, y debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas (99,7%) no cabe esperar que el medicamento sea eliminado por diálisis.

### **Precauciones de empleo**

#### Riesgo de hemorragia

En el estudio pivotal de fase III los principales criterios de exclusión incluyeron el aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia o anemia clínicamente importante, hemorragia intracraneal previa, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor en los últimos 30 días. Los pacientes con SCA tratados con TIC y AAS mostraron un aumento del riesgo de hemorragia grave no relacionada con un IDAC y también de forma más general, en hemorragias que requirieron atención médica.

Por lo tanto, el uso de TIC en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en la prevención de eventos cardiovasculares, empleándose con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de TIC está también contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con un historial de hemorragia intracraneal, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.
- En pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en las 24 horas siguientes a la administración de TIC.

No existen datos sobre el beneficio hemostático de las transfusiones de plaquetas, y es posible que la presencia de TIC circulante inhiba las plaquetas transfundidas. Dado que la administración concomitante de TIC con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos.

El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con TIC puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia.

## Cirugía

Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando TIC antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes del estudio PLATO sometidos a IDAC, TIC presentó más hemorragias que CLO cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de CLO después de la interrupción del tratamiento 2 ó más días antes de la cirugía. Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con TIC 7 días antes de la intervención. El riesgo de sangrado no fue menor con TIC en comparación con CLO hasta 7 días antes de la interrupción del tratamiento antes de IDAC.

## Bradicardia

Al haberse observado pausas ventriculares (en su mayoría asintomáticas) en un estudio previo, los pacientes con mayor riesgo de sufrir bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2° o 3° grado, o síncope relacionado con bradicardia) fueron excluidos del estudio PLATO. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar TIC con precaución en estos pacientes.

A pesar de que en el estudio PLATO no se observaron reacciones adversas clínicamente significativas tras la administración concomitante de uno o más medicamentos bradicardizantes (betabloqueantes, antagonistas del calcio, digoxina), se recomienda precaución cuando el TIC se use en este contexto.

Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares  $\geq 3$  segundos con TIC que con CLO durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con TIC fue mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con TIC, ni en comparación con CLO. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes.

## Disnea

Normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden presentar un riesgo mayor. Aunque el mecanismo no se conoce en profundidad, es probable que este relacionado con su estructura similar a la adenosina. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerada, se interrumpirá el tratamiento.

## Aumento de creatinina sérica

Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con TIC. No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal después de un mes de tratamiento, y posteriormente de forma periódica, de acuerdo con la práctica médica habitual, prestando especial atención a los pacientes  $\geq 75$  años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave, y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un ARA-II.

## Aumento del ácido úrico

Los pacientes con TIC presentaron mayor riesgo de hiperuricemia que aquellos pacientes que recibían CLO. Debe tenerse precaución en pacientes con un historial de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de TIC en pacientes con nefropatía por ácido úrico.

## **Interacciones**

### A- Efectos de otros medicamentos sobre TIC

#### Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol y TIC aumentó la Cmax y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. Como consecuencia de dicha inhibición metabólica, la Cmax y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 como la claritromicina, ritonavir y atazanavir tengan efectos similares, por lo que la administración concomitante con TIC está contraindicada.



#### Inhibidores moderados del CYP3A4

La administración concomitante de diltiazem y TIC aumentó la C<sub>max</sub> en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la C<sub>máx</sub> del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El TIC no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con TIC.

#### Inductores del CYP3A

La administración concomitante de rifampicina y TIC redujo la C<sub>max</sub> y el AUC de TIC en un 73% y un 86%, respectivamente. La C<sub>max</sub> del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a TIC. No se recomienda la administración concomitante de TIC e inductores potentes del CYP3A, porque puede disminuir la exposición y eficacia de TIC.

#### Otros

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de TIC y heparina, enoxaparina, y AAS o desmopresina, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de TIC o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasis deberán ser usados con precaución en combinación con TIC.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de TIC con inhibidores potentes de P-gp (por ejemplo, verapamilo, quinidina y ciclosporina) que pudieran aumentar la exposición de TIC. Si están clínicamente indicados, la coadministración debe realizarse con precaución.

#### B- Efectos de TIC sobre otros medicamentos

##### Medicamentos metabolizados por CYP3A4

- Estatinas. TIC aumentó de forma considerable la exposición a simvastatina. La administración de dosis de simvastatina > 40 mg diarios podría provocar efectos adversos de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. Se espera un efecto similar sobre la lovastatina, por lo que no se recomienda el uso concomitante de TIC con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg. La atorvastatina se afecta en menor grado, no considerándose la interacción clínicamente significativa. No se puede excluir un efecto significativo sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4.

- TIC es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de TIC con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos.

##### Substratos de la P-gp

TIC aumentó la C<sub>max</sub> de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. La digoxina no tiene efectos sobre TIC. Por consiguiente, se recomienda precaución, y la realización de controles médicos y analíticos pertinentes, cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina y ciclosporina.

##### Medicamentos bradicardizantes

Debido a la observación de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre TIC de forma concomitante con medicamentos bradicardizantes.

##### Farmacos relacionados con la hemostasia

La administración concomitante de TIC con heparina, enoxaparina, o desmopresina, no tuvo efecto en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA), ni en la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de TIC con medicamentos conocidos por alterar la hemostasia.

Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar ISRS con TIC, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con TIC.

### Embarazo

Los datos en mujeres embarazadas son limitados, y los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Por todo ello no se recomienda su uso durante el embarazo.

### Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de TIC y sus metabolitos activos en la leche. No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con TIC, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

TIC no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales.

## EFICACIA/SEGURIDAD EN SUBGRUPOS DE PACIENTES<sup>5,7-12</sup>

Posteriormente a la publicación del estudio PLATO se han realizado análisis de eficacia y seguridad en diferentes subgrupos de pacientes del ensayo, así como en poblaciones especiales:

- Pacientes con estrategia invasiva planificada: angiografía, ICP, o IDAC.
- Pacientes con planificación de tratamiento no invasivo.
- Pacientes con SCACEST sometidos a una ICP.
- Pacientes en los que se realiza IDAC.
- Pacientes diabéticos.
- Pacientes con insuficiencia renal.

### 1- Estrategia invasiva planificada (angiografía, ICP o IDAC)<sup>7</sup>

13.408 pacientes de los 18.624 participantes en el ensayo PLATO se expusieron a una estrategia invasiva (angiografía, ICP primaria post SCACEST, otras ICP practicadas antes del alta, o IDAC). Fueron aleatorizados 6.732 pacientes al grupo de TIC y 6.676 al grupo de CLO.

#### Eficacia:

El resultado principal muestra una tendencia similar a los resultados globales del ensayo. TIC fue más eficaz en la reducción de eventos en la variable. Al igual que en los resultados globales del ensayo, TIC redujo las trombosis del stent.

	Ticagrelor N=6.732	Clopidogrel N= 6.676	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
Muerte por causas vasculares, IM, o ictus	569 (9,0)	668 (10,7)	0,84 (0,75–0,94)	62 (39-165)	0,0025
Muerte por cualquier causa	252 (3,9)	311 (5,0)	0,81 (0,68–0,95)	108 (64-410)	0,0103
Trombosis del stent: Posible, probable o definida	132 (2,8)	179 (3,8)	0,73 (0,59–0,92)	99 (65-335)	0,0068

#### Seguridad:

Hay una tendencia a mayor hemorragia en los pacientes con TIC, pero sin demostrarse diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor. Cuando se consideran las hemorragias mayores o menores la diferencia es significativa para los pacientes no sometidos a IDAC.

Igual que en los datos globales, TIC presentó más disnea (12.6% vs 8.4 %) y más disnea que obligó a interrupción del tratamiento (0.5% vs 0.1%).

	Ticagrelor N=6.651	Clopidogrel N= 6.585	HR (IC95%)	NNH (IC95%)	P
Sangrado mayor	689 (11,5)	691 (11,6)	0.99 (0,89-1,10)	--	NS
Sangrado mortal o con riesgo para la vida	366 (6,0)	351 (5,9)	1.04 (0,90-1,20)	--	NS
Hemorragia intracraneal	15 (0,3)	11 (0,2)	1.36 (0,63-2,97)	--	NS
Sangrado mayor no IDAC	222 (4,7)	235 (4,0)	1.16 (0,97-1,38)	--	NS
Sangrado mayor en IDAC	430 (7,1)	480 (8,0)	0.89 (0,78-1,01)	--	NS
Sangrado mayor o menor global	961 (16,0)	882 (14,7)	1.09 (0,99-1,19)	--	NS
Sangrado mayor o menor no IDAC	523 (8,9)	416 (7,1)	1.26 (1,11-1,43)	57 (35 -134)	0,0004

## 2- Pacientes con planificación de tratamiento NO INVASIVO<sup>8</sup>

Estudio del subgrupo de 5.216 (28%) pacientes del estudio PLATO destinados de inicio a tratamiento no invasivo. A pesar de ello, en 2.183 (42%) se practicó angiografía coronaria al inicio del ingreso hospitalario, en 1.065 (20%) ICP, y en 208 (4%) IDAC. Finalmente 3.143 (60%) pacientes se habían tratado de forma no invasiva al final del seguimiento.

Los resultados de eficacia y seguridad fueron del mismo orden que los globales.

### Eficacia

	Ticagrelor n=2.601	Clopidogrel n=2.615	HR (IC95%) *	NNT (IC95%)	p
Muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus	295 (12,0%)	346 (14,3%)	0.85 (0,73- 1,00)	50 (27-indef)	0.045
Muerte por causas vasculares	132 (5,5 %)	173 (7,2 %)	0.76 (0,61-0,96)	60 (37-360)	0,010
Muerte por cualquier causa	147 (6,1%)	195 (8,2%)	0.75 (0,61-0,93)	51 (33-182)	<0,01
Infarto miocardio	176 (7,2%)	187 (7,8%)	0,94 (0,77-1,15)	--	Ns
Ictus	50 (2,1%)	37 (1,7%)	1.35 (0,89-2,07)	--	Ns

### Seguridad

	Ticagrelor n=2.601	Clopidogrel n=2.615	HR (IC95%) *	NNH (IC95%)	p
Sangrado mayor	272 (11,9%)	238 (10,3%)	1,17 (0,98-1,39)	--	NS
Sangrado mayor o menor no relacionado con IDAC	190 (8,3%)	151 (6,7%)	1,29 (1,04-1,60)	54 (27-387)	0,0182

## 3- Pacientes con SCACEST e ICP<sup>9</sup>

Subgrupo de 7.544 pacientes con SCACEST y una ICP planificada inicialmente, de los cuales 3.752 fueron aleatorizados a TIC y 3.792 a CLO.

Además de la dosis de carga y de mantenimiento definidos para TIC y CLO en el ensayo, los pacientes sometidos a ICP recibieron una dosis adicional de ticagrelor 90 mg en los procedimientos iniciados más allá de 24 horas después de la aleatorización, o una dosis adicional de clopidogrel 300 mg en cualquier momento después de la aleatorización a criterio del investigador.

El tratamiento tuvo una duración media de 280 días y se interrumpió de forma prematura en el 19.1 % y en el 18.4 % de los pacientes con TIC y CLO respectivamente.

### Eficacia

La diferencia en la variable principal, favorable a TIC, no llega a ser significativa. Sin embargo, sí se reduce la incidencia de IM, y la trombosis del stent, no así la mortalidad por causas vasculares ni la muerte por cualquier causa, y aumenta la incidencia de ictus.

	Ticagrelor n=3.752	Clopidogrel n= 3.792	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
Muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus	331 (9,4)	384 (10,8)	0,87 (0,75-1,01)	--	0,07
Infarto de miocardio	159 (4,7)	201 (5,8)	0,8 (0,65-0,98)	89 (51-888)	0,03
Muerte por causas vasculares	159 (4,5)	195(5,5)	0,83 (0,67-1,02)	--	0,07
Ictus	56 (1,7)	35 (1,0)	1,63 (1,07-2,48)	-160 (-69 a 1437)	0,02
Muerte por cualquier causa	175 (5,0)	216 (6,1)	0,82 (0,67-1,0)	--	NS
Trombosis de stent (Posible, probable o definida)	90 (3,3)	122 (4,3)	0,75 (0,57-0,99)	95 (55-2377)	0,04

#### Seguridad:

No se muestran diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor o menor, pero sí globalmente en sangrado mayor o menor no relacionado con el procedimiento. Igual que en los datos globales, la disnea fue más frecuente con el TIC (12,6% vs 8,4%;  $p < 0,0001$ ).

	Ticagrelor n=3.719	Clopidogrel n=3.752	HR (IC95%)	NNH (IC95%)	P
Sangrado mayor	301 (9)	311 (9,2)	0,98 (0,83-1,14)	--	NS
Sangrado mayor según la definición TIMI	205 (6,1)	216 (6,4)	0,96 (0,79-1,16)	--	NS
Sangrado fatal	7 (0,2)	5 (0,1)	-	--	NS
Sangrado mayor o menor	439 (13,1)	421 (12,3)	1.05 (0,92-1,21)	--	NS
Sangrado mayor o menor no relacionado con el procedimiento	162 (5,1)	125 (3,7)	1.31 (1,04-166)	-89 (-43 a -690)	0,02
Transfusiones de cualquier producto sanguíneo	270 (7,3)	285 (7,6)	-	--	NS

#### 4- Pacientes sometidos a IDAC<sup>10</sup>

1.899 pacientes (10% del total) fueron sometidos a IDAC. De todos ellos, un subgrupo de 1.261 pacientes había recibido el tratamiento farmacológico dentro de los 7 días previos a la cirugía. El tiempo desde la última dosis de medicamento a estudio y la cirugía tuvo una influencia sobre la mortalidad global.

#### Eficacia:

Se observó una reducción de eventos en la variable principal, acorde con los resultados globales del ensayo, pero sin alcanzar la significación estadística. No obstante, tanto la muerte por causas vasculares como la mortalidad por cualquier causa se redujo de forma significativa en el grupo de TIC.

	Ticagrelor N= 632	Clopidogrel N=629	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
Muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus	66 (10,6)	79 (13,1)	0,84 (0,6-1,16)	--	NS
Infarto de miocardio, excluido silente	37 (6,0)	35 (5,7)	1,06 (0,66-1,68)	--	NS
Muerte por cualquier causa	29 (4,7)	58 (9,7)	0,49 (0,32-0,77)	21 (16-47)	0,018
Muerte por causas vasculares	25 (4,1)	47 (7,9)	0,52 (0,32-0,85)	27 (19-88)	0,009
Ictus	13 (2,1)	11 (2,1)	1,17 (0,53-2,62)	--	NS

### Seguridad:

No se presentan diferencias significativas en ninguna de las variables de seguridad relacionadas con el riesgo hemorrágico, muy alto en estos pacientes, con una tendencia en la variable de muerte por hemorragia grave en los 7 días post IDAC que favorece el uso de TIC.

	Ticagrelor N= 629	Clopidogrel N= 629	HR (IC95%)	NNH (IC95%)	p
Sangrado mayor IDAC	513 (81,2)	504 (80,1)	1,07 (0,80-1,43)	--	NS
Sangrado mayor IDAC mortal o con riesgo para la vida	276 (43,7)	268 (42,6)	1,04 (0,83-1,31)	--	NS
Sangrado mayor o de riesgo vital relacionado con IDAC con resultado de muerte dentro de los 7 días post IDAC	8 (1,3)	18 (3,0)	0,44 (0,19-1,01)	--	NS

### 5- Pacientes DIABÉTICOS<sup>11</sup>

De los 18.652 pacientes del ensayo principal, 4.662 eran diabéticos, 1.036 dependientes de insulina. Globalmente, tanto si han sido tratados con TIC como con CLO, hay un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos (HR: 1,66). También hay diferencias en mortalidad por cualquier causa (HR: 1,84), de IM (HR: 1,53), así como de riesgo de sangrado mayor (HR: 1,41).

En el subgrupo de pacientes no diabéticos tratados con TIC, los resultados de mejora de la eficacia en la variable principal son significativos, mientras que no lo son en los pacientes diabéticos.

#### Eficacia

		Ticagrelor	Clopidogrel	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	P de la interacción
Muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus	no diabético	8,4%	10,2%	0,83 (0,74-0,93)	61 (40-148)	0,49
	diabético	14,1%	16,2%	0,88 (0,76-1,03)	--	
Muerte por cualquier causa	no diabético	3,7 %	5,0 %	0,77 (0,65-0,91)	89 (59-228)	0,66
	diabético	7 %	8,7 %	0,82 (0,66-1,01)	--	

#### Seguridad

No se presentan diferencias de sangrado mayor, al igual que los datos globales.

		Ticagrelor:	Clopidogrel:	HR (IC95%)	NNH (IC95%)	p
Sangrado mayor	no diabético	10,8 %	10,0 %	1,08 (0,97-1,2)	--	NS
	diabético	14,1 %	14,8 %	0,95 (0,81-1,12)	--	NS

### 6- Pacientes con INSUFICIENCIA RENAL<sup>12</sup>

Se dispone de la información del aclaramiento de creatinina (ClCr), estimación de Cockcroft-Gault, en 15.202 pacientes, con un valor medio de 80,3 ml/min. En 3.237 pacientes el ClCr fue < 60 ml/min, definidos como subgrupo con insuficiencia renal, y en 11.965 > 60 ml/min. El riesgo de eventos cardiovasculares y de sangrado fue mayor en general en los pacientes con insuficiencia renal (IR).

No se presentaron diferencias significativas entre TIC y CLO cuando se comparan en el subgrupo de pacientes con IR versus función renal normal. Se observó que en el subgrupo de pacientes con IR tratados con TIC la reducción absoluta del riesgo respecto a la variable principal fue superior al dato global del estudio, y estadísticamente significativa, mientras que no lo fue en los pacientes con ClCr > 60 ml/min. Lo mismo ocurrió con la mortalidad por cualquier causa.

Eficacia:

		Ticagrelor	Clopidogrel	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	P de la interacción
Muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus	Global PLATO	9,8 %	11,7 %	0,84 (0,77-0,92)	57 (39-114)	0,13
	CICr<60 ml/min	17,3 %	22,0 %	0,77 (0,65-0,90)	22 (15-51)	
	CICr>60 ml/min	7,9%	8,9 %	0,90 (0,79-1,02)	--	
Muerte por cualquier causa	Global PLATO	4,5 %	5,8 %	0,79 (0,68-0,92)	85 (55-222)	0,16
	CICr<60 ml/min	10 %	14 %	0,72 (0,58-0,89)	27 (18-70)	
	CICr>60 ml/min	3,1 %	3,6 %	0,89 (0,73-1,09)	--	

Seguridad

No se presenta diferencias en cuanto a la aparición de sangrado grave, al igual que en los datos globales.

		Ticagrelor	Clopidogrel	HR (IC95%)	NNH (IC95%)	p
Sangrado grave	Global PLATO	11,5 %	10,7 %	1,07 (0,97-1,19)	--	NS
	CICr <60 ml/min	15,1 %	14,3 %	1,07 (0,88-1,30)	--	
	CICr >60 ml/min	10,6 %	9,8 %	1,08 (0,96-1,22)	--	

**OTRAS COMPARACIONES Y EVALUACIONES <sup>13-20</sup>**

**Comparaciones indirectas**

Se ha realizado una comparación indirecta de TIC con PRA en SCA mediante un metanálisis en el que se incluyeron datos de los participantes en los ensayos pivotaes PLATO y TRITON-TIMI 38, 18.624 y 13.608 respectivamente, además de los que se incluyeron en el estudio fase II DISPERSE-2, 990 pacientes, que comparaba TIC con CLO. Se evaluó la eficacia mediante una variable principal compuesta por muerte, IM, e ictus.

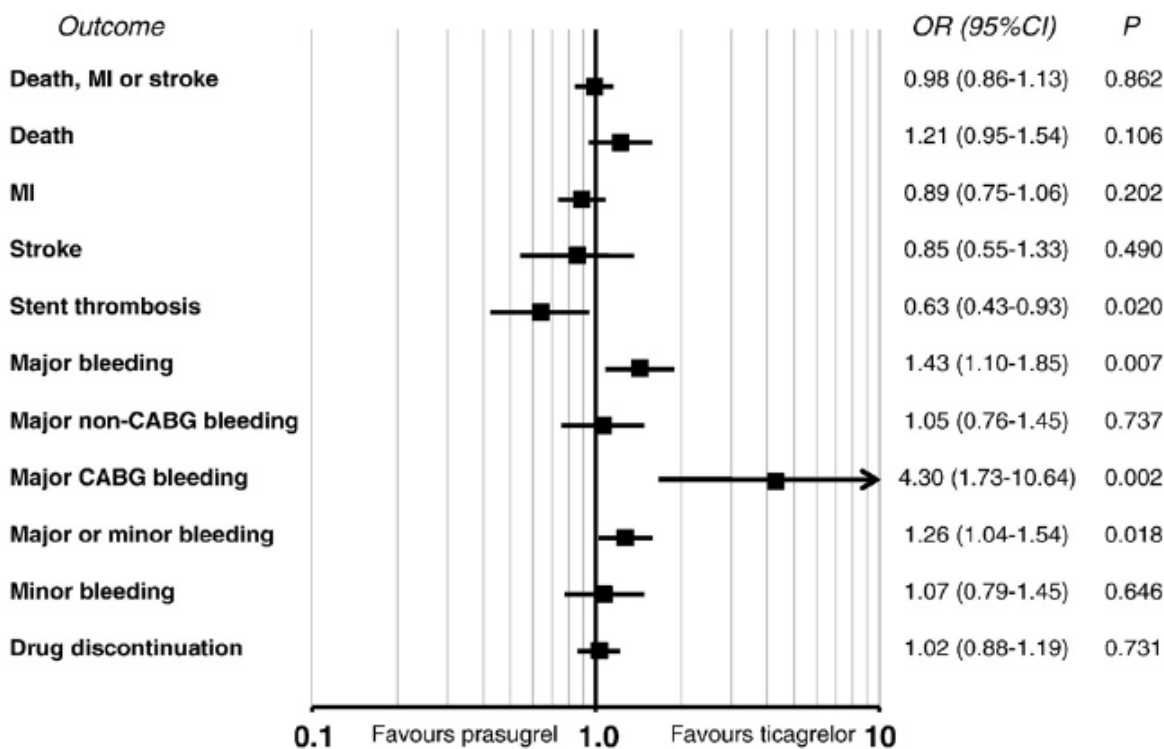
Tanto PRA como TIC mostraron ser superiores a CLO en la disminución de eventos a los 12 meses respecto de la variable principal: OR=0,83 (0,77-0,89); p<0,001.

La comparación de PRA frente a TIC no mostró diferencias significativas ni en la variable compuesta ni en el análisis individualizado de cada uno de sus componentes: mortalidad global, IM, e ictus (todos p>0,05). PRA se asoció con un riesgo significativamente inferior de trombosis del stent: OR=0,64 (0,43-0,93); p=0,02. TIC se asoció con una reducción significativa del riesgo de sangrado grave: OR=1,43 (1,10-1,85); p=0,007. Hubo menor incidencia de sangrado grave con TIC cuando se realizó un IDAC, sin embargo, el riesgo de sangrado grave no relacionado con IDAC fue similar para ambos fármacos.

No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela debido a las importantes diferencias metodológicas de los ensayos PLATO y TRITON-TIMI: diferente criterio a la hora de incluir pacientes candidatos a tratamiento médico, y pacientes que habían recibido previamente CLO, así como diferente porcentaje de pacientes con IDAC.



G. Biondi-Zoccai et al. / International Journal of Cardiology 150 (2011) 325–331



Por otra parte, existe otro estudio<sup>14</sup> en el que se desglosa el efecto del TIC sobre la mortalidad en función del subgrupo de pacientes.

En el grupo de pacientes habitualmente más numeroso en la práctica clínica diaria, pacientes con SCASEST sometidos a ICP, el beneficio sobre la mortalidad global no pudo determinarse.

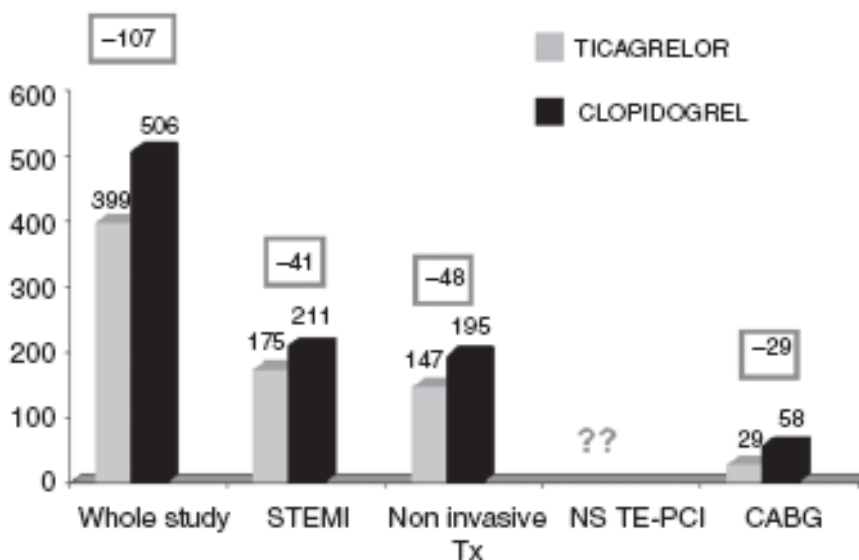


Figure 2. Number of all-cause deaths in PLATO trial. Numbers above the columns represent the difference in deaths in the various ACS subsets included in the trial. For NSTEMI patients undergoing PCI, no exact data can be calculated (see text for details).

## Análisis por agencias u organismos independientes de evaluación de tecnologías sanitarias

### NICE<sup>15</sup>

En el documento NICE technology appraisal guidance 236 se evalúa el TIC como tratamiento del SCA, y lo recomienda como una opción de tratamiento en combinación con dosis bajas de AAS durante 12 meses en los siguientes supuestos:

- SCACEST con intención de realizar tratamiento primario con ICP.
- SCASEST.
- AI con ingreso hospitalario y confirmación diagnóstica por un cardiólogo, que cumpla **una** de las siguientes condiciones:
  - Edad de 60 años o superior.
  - IM previo o IDAC previo.
  - Enfermedad arterial coronaria con estenosis de un mínimo de un 50% en al menos dos vasos.
  - Ictus isquémico previo.
  - Accidente cerebrovascular transitorio previo, estenosis carotídea de al menos un 50%, o revascularización cerebral.
  - Diabetes mellitus.
  - Enfermedad arterial periférica.
  - Enfermedad renal crónica definida por un ClCr menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Realizan un análisis coste-utilidad en el cual el coste por año de vida ganado ajustado por calidad para un tratamiento con TIC respecto a CLO de 12 meses en pacientes con SCA tiene un valor central de 7.897£, siendo de 8.872£ para el SCACEST, 7.215£ para el SCASEST, y 9.131£ para AI, en todos los casos dentro de los márgenes aceptados como coste-efectivos dentro del NHS. Los precios utilizados en el análisis han sido: CLO, E/28 comprimidos, 3,40 £. TIC, E/30 comprimidos, 54,60£.

### Agencia canadiense de medicamentos y tecnologías de la salud<sup>16</sup>

En su evaluación no recomiendan la utilización de TIC en SCA, basándose fundamentalmente en dos hechos:

- En el análisis previsto por subgrupos, según regiones participantes en el ensayo, no se demostró la superioridad de TIC sobre CLO en la población norteamericana. La explicación en el análisis post-hoc, basada en la dosis superior de AAS, se consideró como una hipótesis a demostrar, en ningún caso como una evidencia.
- El informe farmacoeconómico remitido por el laboratorio fabricante tiene una serie de limitaciones que impiden valorar apropiadamente el coste-efectividad de TIC.

### Scottish Medicines Consortium<sup>17</sup>

Aceptan TIC para el uso dentro del NHS escocés, según las indicaciones establecidas. A pesar de ello critican dos aspectos que consideran importantes:

- En el ensayo pivotal no se excluyó a pacientes que ya estaban tomando CLO, por lo que puede haberse incluido una proporción de pacientes que son poco respondedores a CLO y que tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos. Por otra parte, las dosis de inicio de CLO no fueron homogéneas, variando en función de si se estaba tomando ya este medicamento o no, y a discreción del investigador en caso de proceder con ICP.
- El estudio se diseñó para continuar con el tratamiento 12 meses, pero hubo pacientes en los que se suspendió a los 6 o 12 meses, si se habían registrado ya suficientes eventos de la variable principal.

Por otra parte, critican también aspectos de la evaluación farmacoeconómica presentada por el laboratorio, si bien comentan que, aplicando un análisis de sensibilidad adecuado, se sigue manteniendo por debajo del límite aceptable como coste-efectivo.

Drug and Therapeutics Bulletin<sup>18</sup>

En su evaluación de TIC en SCA concluyen que, aunque TIC parece tener alguna ventaja sobre CLO, no se conoce su seguridad a largo plazo, requiere dos tomas diarias, y es mucho más caro, por lo que no lo recomiendan actualmente en primera línea de tratamiento en el tratamiento de pacientes con SCA.

La revue Prescrire<sup>19</sup>

Clasifica al TIC como un fármaco que no aporta nada nuevo. Refieren que, en los pacientes con SCA tratados con angioplastia y colocación de endoprótesis, TIC no reduce la mortalidad global respecto a CLO, no pudiendo demostrar que el balance beneficio-riesgo sea claramente favorable.

Liverpool Reviews and Implementation Group<sup>20</sup>

Para el primer año: concluyen que un AVAC cuesta 51,204 £, lo que no resulta coste-efectivo. No obstante, en un modelo farmacoeconómico de coste utilidad (inicialmente presentado por el fabricante) realizado a largo plazo (40 años) concluyen que el TIC es coste efectivo.

**BALANCE BENEFICIO RIESGO**<sup>5</sup>

Según los datos globales del estudio PLATO la valoración combinada de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ictus, o hemorragia mayor total según criterios del estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de TIC en comparación con CLO no se limita por los acontecimientos hemorrágicos graves (RAR 1,4%; p=0,0257) en los 12 meses siguientes al SCA.

Estimación de la relación beneficio/riesgo de TIC respecto a CLO **por cada 1.000 pacientes tratados.**

**a. Población total** del estudio PLATO

Se evitarán 11 muertes por causas vasculares y 11 IM no mortales, pero se producirán 15 hemorragias de las cuales 7 serán sangrados graves no relacionados con IDAC, 60 pacientes más padecerán disnea y en 8 deberá suspenderse el tratamiento por dicho motivo.

**b. Subgrupos**

- En los pacientes con SCA e intervencionismo planificado: se evitarán 9 muertes por causas vasculares, 13 IM, y 10 trombosis de STENT, pero se producirán 18 hemorragias mayores o menores no relacionados con IDAC.
- En los pacientes con SCA con estrategia no invasiva planificada: se evitarán 17 muertes por causas vasculares, pero se producirán 16 hemorragias mayores o menores no relacionados con IDAC.
- En los pacientes con IDAC: se evitarán 50 muertes por cualquier causa, sin diferencias significativas en hemorragias.

**COSTE DEL TRATAMIENTO**

	<b>Clopidogrel</b> EFG, Iscover®, Plavix®	<b>Ticagrelor</b> Brilique®	<b>Prasugrel</b> Efient®
<b>Precio unitario (PVP+IVA)</b>	Comp 300 mg: 6,81€ Comp 75 mg (c/28): 0,75 €	Comp 90 mg: 1,48 €	Comp 10 mg (c/28): 2,095 € Comp 5 mg: 1,905 €
<b>Posología</b>	Carga 300 mg + 75 mg/día	Carga 180 mg + 90 mg /12h	Carga 60 mg + 10 mg/día
<b>Coste tratamiento completo a PVP + IVA (12 meses)</b>	<b>280 €</b>	<b>1.080 €</b>	<b>775 €</b>
<b>Coste incremental anual respecto a terapia de referencia</b>	--	<b>+ 800 €</b>	<b>+ 495 €</b>

Según el artículo 8 del RD 8/2010, se debe aplicar un descuento del 7,5% sobre PVP en las especialidades. De ahí que se deba considerar en el análisis a TIC a un PVP+IVA de 82,89€, es decir un precio unitario (PVP+IVA) de 1,48€ por comprimido. Este RD también se aplicaría a las presentaciones de PRA pero no a las de CLO.

## Análisis coste-efectividad incremental

RESULTADOS EC PLATO	RAR	NNT	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Variable principal	1,9	57	800 €	45.600 €
Muerte por cualquier causa	1,4	79	800 €	63.200 €
Infarto de miocardio	1,1	94	800 €	75.200 €
Trombosis del stent (definitiva, probable o posible)	0,9	117	800 €	93.600 €
Mortalidad global en pacientes con IDAC	5	21	800 €	16.800 €
Mortalidad global en Insuficiencia renal (ClCr < 60 ml/min)	4	27	800 €	21.600 €

En el análisis coste-efectividad incremental sólo se ha tenido en cuenta el coste de los fármacos antiagregantes. La inclusión del coste adicional asociado al tratamiento de los efectos secundarios, especialmente los de tipo hemorrágico, elevaría los CEI estimados.

Se ha realizado el análisis presuponiendo un año de tratamiento, que es lo investigado en el ensayo clínico. Si la duración se prolongara, deberían hacerse nuevas estimaciones.

## CONCLUSIONES

Ticagrelor es un nuevo antiagregante plaquetario oral, antagonista selectivo y reversible del receptor P2Y12 del ADP, que no requiere activación metabólica.

Ticagrelor ha demostrado mediante el ensayo clínico PLATO que, en pacientes con un SCA con o sin elevación del segmento ST, es superior a clopidogrel en reducir significativamente la incidencia de eventos de la variable combinada muerte por causa vascular, IM, e ictus (9,8% frente a 11,7%). La disminución de la mortalidad CV y de los IM son los dos factores que contribuyen a la superioridad de ticagrelor. Igualmente disminuye la mortalidad global, con una incidencia de 4,5% para ticagrelor y 5,9% con clopidogrel.

Sin embargo, el efecto sobre la mortalidad global se ha evidenciado en pacientes con IDAC, pero no se ha podido demostrar en la población que con más frecuencia es tratada de SCA en nuestro entorno (SCASEST sometidos a ICP).

Los efectos adversos más importantes de ticagrelor son de tipo hemorrágico. Cuando se excluyen los pacientes sometidos a IDAC, ticagrelor presenta un riesgo de sangrado significativamente mayor que clopidogrel. Asimismo, ticagrelor produce disnea, bradicardia, y elevaciones de creatinina y ácido úrico más frecuentemente que clopidogrel.

Ticagrelor presenta una posología desfavorable respecto a los comparadores, debe administrarse cada 12 horas, lo que podría comprometer la adherencia al tratamiento.

El coste anual del tratamiento con ticagrelor es de 1.080 €. El índice CEI respecto a clopidogrel supera el límite de lo aceptado como eficiente, salvo para los subgrupos de pacientes sometidos a IDAC y aquellos con insuficiencia renal.

Se recomienda seguir tratando con clopidogrel a los pacientes con SCASEST sometidos a ICP (la mayoría en nuestro entorno). Ticagrelor podría ser recomendable en los pacientes sometidos a IDAC y en aquellos con insuficiencia renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Brilique®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: mayo 2012. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/anx\\_90969\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/anx_90969_es.pdf)
2. Ticagrelor (*Brilinta*) – Better than clopidogrel (*Plavix*)?. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53:69-70.
3. European Public Assessment Report for Brilique®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Procedure nº EMEA/H/C/1241. Acceso: mayo 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001241/WC500100492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001241/WC500100492.pdf)
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2009; 361:1045-57.
5. Ticagrelor en síndromes coronarios agudos. Informe del grupo GÉNESIS de la SEFH. Acceso: mayo 2012. Disponible en: [http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#T](http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#T)
6. Serebruany VL. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thromb Haemost*. 2011; 105(5): 752-9.
7. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375:283-93.
8. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patients Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342.
9. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. A platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010; 122:2131-2141.
10. Held C, Asenblad N, Bassand P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. Result from the PLATO (platelet inhibition and patients outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6):672-84.
11. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010; 31(24): 3006-16.
12. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010; 122:1056-67.
13. Bionda-Zoccai G, Lotrione M, Agostoni P, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 150:325-31.
14. De Servi S, Navarese EP, D'Urbano M, Savonitto S. Treating acute coronary syndromes with new antiplatelet drugs: the mortality issue with prasugrel and ticagrelor. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2117-22.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236. Acceso: mayo 2012. Disponible en: [www.nice.org.uk/ta236](http://www.nice.org.uk/ta236)
16. Ticagrelor Common drug review. CDEC final recommendation. Canadian agency for drugs and technologies in health. Acceso: mayo 2012. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Brilinta\\_Dec-20-11.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Brilinta_Dec-20-11.pdf)
17. Ticagrelor. Scottish Medicines Consortium. Acceso: mayo 2012. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/699\\_11\\_ticagrelor\\_Brilique/ticagrelor\\_Brilique](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/699_11_ticagrelor_Brilique/ticagrelor_Brilique)
18. Ticagrelor for acute coronary syndrome?. *DTB* 2011; 49(6): 66-68.
19. Ticagrelor. Syndromes coronariens aigus: pas d'emballement. *La Revue Prescrire*. 2011; 31(333): 488-93.
20. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. Liverpool Reviews and Implementation Group (LRiG). Acceso 1/6/2012. Disponible en: [www.nice.org.uk/nicemedia/live/.../55167.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/.../55167.pdf)

---

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

---

## MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M<sup>a</sup> José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M<sup>a</sup> Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M<sup>a</sup> Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Francisco de la Cuesta Arzamendi.
- José Ramón Rumoroso Cuevas.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO  
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 22 / JUNIO 2012

ISSN 2171-8946

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

---



Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p><b>EC PLATO</b></p> <p>Wallentin L et al (NEJM 2009;361:1045-1057)</p> <p>Período de realización: octubre 2006-febrero 2009</p> <p>Financiado por Astra Zeneca.</p>	<p>EC fase III, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico.</p> <p><b>Objetivo:</b></p> <p>Demostrar una mayor eficacia de TIC vs CLO (ambos en combinación con AAS) en la prevención de eventos CV en pacientes con SCA</p>	<p>18.624 pacientes.</p> <p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>Pacientes hospitalizados por SCASEST con un comienzo de los síntomas en las 24 horas previas. Deben cumplir como mínimo 2 de los siguientes 3 criterios.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el segmento ST del electrocardiograma</li> <li>• Test positivo al biomarcador que indique necrosis miocárdica</li> <li>• Uno de los factores de riesgo siguientes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad ≥ 60 años</li> <li>Infarto de miocardio previo o by-pass arterio-coronario</li> <li>Enfermedad de la arteria coronaria con estenosis en más del 50% en al menos 2 vasos</li> <li>ACV isquémico previo</li> <li>AIT</li> <li>Estenosis carotídea de al menos el 50% o revascularización cerebral</li> <li>DM</li> <li>Enfermedad arterial periférica</li> <li>Aclaramiento de creatinina &lt;60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> </ul> </li> </ul> <p>Pacientes hospitalizados por <b>SCACEST</b> con un comienzo de los síntomas en las 24 horas previas. Deben cumplir 2 criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistencia de la elevación del segmento ST de al menos 0.1 mV en al menos dos derivaciones contiguas</li> <li>- Nuevo bloqueo de rama izquierda y la intención de realizar la ICP</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión principales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicación al CLO</li> <li>- Uso de fibrinolíticos en las 24 horas previas a la aleatorización</li> <li>- Necesidad de anticoagulantes orales</li> <li>-Riesgo aumentado de bradicardia</li> </ul>	<p>- TIC (dosis carga=180 mg; dosis mantenimiento 90 mg/12 h). N= 9.333</p> <p>- CLO (dosis carga=300-600 mg; dosis mantenimiento 75 mg/día. N=9.291</p> <p>300 mg: 79.1 %</p> <p>600 mg: 19.6%</p> <p>Todos los pacientes recibieron simultáneamente de 75 a 100 mg de AAS. Se administró una dosis de carga de 325 mg para los que no la tomaban previamente</p> <p><b>Seguimiento.</b> Se programaron visitas: al mes, a los 3 meses, a los 6, a los 9 y al año. Estaba previsto que el tratamiento durase un año. No obstante, si se había llegado al número objetivo de 1.780 eventos, podían abandonar el ensayo a 6 o 9 mes.</p> <p>Tiempo medio desde el comienzo del dolor torácico y primera toma: 11.3 horas.</p> <p>Adherencia media: 82.8%</p> <p>Exposición media al medicamento en estudio: 277 días</p> <p>Abandonos totales:</p> <p>TIC: 23.4%</p> <p>CLO: 21.5 %</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><b>Variable principal</b></p> <p>Variable compuesta: muerte por causa CV, IAM no mortal o ictus</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <p>a) Muerte por causa CV</p> <p>b) IAM no mortal</p> <p>c) Ictus no mortal</p> <p>Mortalidad por cualquier causa</p> <p>Trombosis del STENT totales (definitivas, probables o posibles. Respecto al número de pacientes que recibieron un STENT)</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Sangrado mayor (criterios del estudio)</p> <p>Sangrado mayor (criterios TIMI)</p> <p>Sangrado que requiere transfusión</p> <p>Sangrado mortal-amenaza de vida</p> <p>Sangrado no intracraneal mortal</p> <p>Sangrado intracraneal mortal</p> <p>Disnea</p> <p>Pausas ventriculares de más de 3s en la 1ª semana</p> <p><b>Abandonos por efectos adversos</b></p>	<p>TIC: 864/9.333 (9.8%)                      HR: 0,84 (0.77-0.92) p&lt;0.001                      CLO: 1.014/9.291 (11.7%) NNT: 57(39-114)</p> <p>a TIC: 353/9.333 (4.0 %). HR: 0.79 (0.69-0,91) p=0.001                      CLO 442/9.291 (5.1%). NNT: 96 (65-224)</p> <p>b TIC: 504/9.333 (5.8%). HR: 0.84 (0.75-0.95) p=0,005                      CLO 593/9.291 (6.9%). NNT: 94 (60-300)</p> <p>c TIC: 125/9.333 (1.5 %). HR: 1.17 (0.91-1,52) NS                      CLO 106/9.291 (1.3%)</p> <p>TIC: 399/9.333 (4.5%). HR: 0.78 (0.69-0.89) p&lt;0.001                      CLO: 506/9.291 (5.9%). NNT: 79 (56-159)</p> <p>TIC: 155/5.640 (2.9 %). HR: 0.77 (0.62-0.95) p=0,01                      CLO: 202/5.649 (3.8%). NNT: 117 (71-537)</p> <p>TIC: 9.61/9.235 (11.6 %). HR: 1.04 (0.95-1.13) NS                      CLO: 929/9.186 (11.2%)</p> <p>TIC: 657/9.235 (7.9 %). HR: 1.03 (0.93-1.15) NS                      CLO: 638/9.186 (7.7%)</p> <p>TIC: 818/9.235 (8.9 %). HR: 1.00 (0.91-1.11) NS                      CLO: 809/9.186 (8.9%)</p> <p>TIC: 491/9.235 (5.8 %). HR: 1.03 (0.9-1.16) NS                      CLO: 480/9.186 (5.8%)</p> <p>TIC: 9/9.235 (0.1 %). p=0.03                      NNH= -763 (de -404 a 6.858)                      CLO: 21/9.186 (0.23%)</p> <p>TIC: 11/9.235 (0.12 %). p=0.02                      NNH=924 (551-2.881)                      CLO: 1/9.186 (0.01%)</p> <p>TIC: 1.270/9.235 (13.8%) HR: 1.84 (1.68-2.02) p&lt;0.001                      CLO: 721/9.186 (7.8%). NNH: 10 (9-12)</p> <p>TIC: 5.8% p&lt;0.001                      CLO: 3.6 % . NNH: 28</p> <p>TIC 7.4 % CLO: 6.0% p&lt;0.001</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización. apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>

AAS: ácido acetilsalicílico TIC: Ticagrelor CLO: Clopidogrel. IMSEST: infarto de miocardio SIN elevación del segmento ST. IMEST: infarto de miocardio CON elevación del segmento ST. AI: angina inestable. ICP: intervención coronario percutánea SCA: Síndrome coronario agudo IDAC: Injerto con derivación de arteria coronaria (by-pass). AIT: Accidente isquémico transitorio & Estimación de Kaplan-Meier a los 15 meses. \$ Se han seleccionado aquellas variables más significativas a juicio del comité.

**Variables de seguridad, definición:**

1. **Sangrado mayor** se definió como hemorragia mortal, hemorragia intracraneal, hemorragia intrapericárdica con taponamiento cardíaco, shock hipovolémico o hipotensión severa secundaria a hemorragia que requiera presores o cirugía. Disminución del nivel de hemoglobina de 5,0 g / dl o más, o la necesidad de transfusión de al menos 4 unidades de glóbulos rojos.
2. **Sangrado menor:** requiere intervención médica para parar o tratar la hemorragia.
3. **Sangrado mayor (criterios TIMI):** hemorragia intracraneal o sangrado clínicamente evidente o demostrado por técnicas de imagen con caída de Hb  $\geq$  5 g/dl.
4. **Sangrado amenazante para la vida (criterios TIMI):** sangrado que causa la muerte, causa hipotensión que requiere tratamiento con fármacos inotrópicos endovenosos, requiere intervención quirúrgica, requiere transfusión de 4 ó más unidades de sangre (completa o concentrado de hematíes) en 24 horas, ó es un sangrado intracraneal sintomático.
5. **Sangrado menor (criterios TIMI):** sangrado no intracraneal clínicamente evidente o demostrado por técnicas de imagen con caída de Hb entre 3-5 g/dl.
6. **Sangrado mínimo (criterios TIMI):** sangrado no intracraneal clínicamente evidente o demostrado por técnicas de imagen con caída de Hb <3 g/dl.