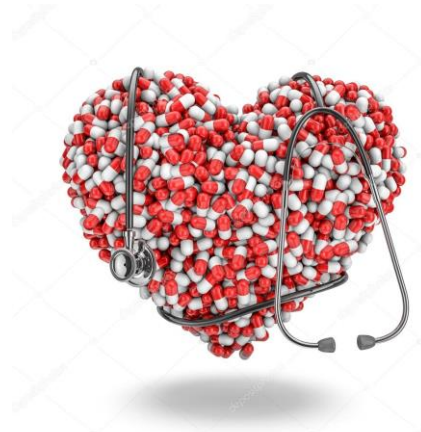




# UTILIZACIÓN DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN EL SÍNDROME CORONARIO



Universidad de Sevilla. Hospital Universitario  
Virgen de Valme.

Autor: Daniel Martín Muñoz



FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

UTILIZACIÓN DE ANTIAGREGANTES  
PLAQUETARIOS EN EL SÍNDROME  
CORONARIO AGUDO

Autor: Daniel Martín Muñoz

Área de Prácticas Tuteladas

Tutoras: M<sup>a</sup> del Mar Orta Cuevas y Esther  
Márquez Saavedra

Julio 2018

EXPRERIMENTAL



## **ÍNDICE**

Resumen.....	4
Glosario.....	5
Introducción.....	6-16
Material y métodos.....	16-17
Resultados y discusión.....	17-25
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	26-28
Anexo I.....	29
Anexo II.....	30

## **RESUMEN**

**Introducción.** El síndrome coronario agudo está considerado una de las principales causas de muerte actualmente. Se han realizado muchos avances farmacológicos en dicha patología, por ello es necesario realizar estudios de adecuación de los nuevos fármacos indicados para el síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST.

**Objetivos.** Comprobar la adecuación de prasugrel y ticagrelor en síndrome coronario agudo.

**Material y métodos.** Estudio observacional retrospectivo donde se incluyeron todos los pacientes mayores de edad que habían sufrido un síndrome coronario agudo e iniciado tratamiento con prasugrel o ticagrelor durante el año 2017. Se estudió la adecuación o no, al tratamiento según las Guías Europeas y el protocolo del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla y sus causas.

**Resultados.** Se incluyeron 227 pacientes, 116 con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y 111 con elevación del segmento ST. De los primeros, 100 (86%) fueron tratados con ticagrelor y el resto con prasugrel, la no adecuación del tratamiento en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con ticagrelor fue del 83% (83 pacientes); la no adecuación con prasugrel fue del 17% (17 pacientes); la gran mayoría de ambas a causa de un valor en la escala GRACE < 109. Del segundo grupo de pacientes, 98 (88,29%) fueron tratados con ticagrelor y el resto con prasugrel; la no adecuación de ticagrelor y prasugrel respectivamente fue de 51% (50 pacientes) y 38,46% (5 pacientes), ambas en su mayoría por un valor GRACE < 109.

**Conclusión.** La mayoría de pacientes se pueden considerar adecuados al no aparecer en la Guía Europea ningún dato sobre la escala GRACE aunque usen un antiagregante más potente que el recomendado en el protocolo del hospital. Un pequeño número de inadecuaciones (3,5%) podían originar problemas de seguridad en el paciente.

Palabras claves: SCACEST, SCASEST, ticagrelor, prasugrel, adecuación.

## **GLOSARIO**

AAS: Ácido Acetil Salicílico

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

AGS: Área Gestión Sanitaria

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

CABG: Cirugía de Revascularización Cardíaca.

ClCr: Aclaramiento plasmático.

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.

CV: Cardiovascular.

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

ICP: Intervención Coronaria Percutánea.

SCA: Síndrome Coronario Agudo.

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST.

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST.

## **INTRODUCCIÓN:**

El síndrome coronario agudo (SCA) abarca varias patologías que son producidas por la erosión o rotura de una placa de ateroma, que desencadena en la formación de un trombo intracoronario, produciendo una angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita, dependiendo del tamaño y tiempo de duración del trombo, la existencia de circulación colateral y la tenencia de vasoespasmos en la rotura (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2007).

En función de la observación del electrocardiograma los SCA se clasifican en dos grupos:

-Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCA-CEST): se caracteriza por la aparición de una elevación del segmento ST en el electrocardiograma y liberación de marcadores de daño cardíaco (O'Gara et al, 2013). Tienen una duración de más de 20 minutos y no responden a nitratos. La luz arterial suele estar totalmente ocluida por el trombo (Amsterdam et al, 2014).

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCA-SEST): en el electrocardiograma no se observan elevaciones del segmento ST ni variaciones en la onda T. El trombo no suele ocluir por completo la luz arterial. Puede darse una elevación de marcadores de daño cardíaco (Amsterdam et al, 2014).

El tratamiento farmacológico básico para el SCA consta de tres pilares que actúan a diferentes niveles.

### **Antianginosos**

Se usan para disminuir la demanda de oxígeno tras la disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial, precarga o contractibilidad del músculo cardíaco o para aumentar el nivel de oxígeno (administrando oxígeno directamente o mediante la vasodilatación).

#### **Nitroglicerina**

Este fármaco disminuye la precarga y la contractibilidad, haciendo así que se reduzca la necesidad de oxígeno del músculo cardíaco y por ende se reduzca la isquemia. La principal forma de administración es sublingual, aunque se puede administrar también en forma de perfusión con una dosis de 0,3-0,6 mg/h, aumentándola dependiendo según la respuesta cardíaca, llegando a un máximo de dosis de 12-24 mg/h, tras esto se puede optar por administrar dicho fármaco por vía transdérmica (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2007).

#### **Betabloqueantes**

Los betabloqueantes inhiben competitivamente a las catecolaminas circulantes y sus efectos, reduciendo el consumo de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca, la

presión y la contractilidad (Yusuf S, 1988). Aunque los betabloqueantes estaban destinados inicialmente para el tratamiento de la angina de pecho de esfuerzo sintomática, muy precozmente quedó claro que probablemente tenían mucho que ofrecer como terapia en otras formas de cardiopatía isquémica, especialmente en el síndrome coronario agudo o como terapia para la prevención de nuevos episodios isquémicos durante la recuperación de un evento agudo. Además del efecto antisquémico de los betabloqueantes, estos fármacos poseen un importante efecto antiarrítmico. Las arritmias malignas y la muerte súbita constituyen la principal causa de muerte en el síndrome coronario agudo en sus primeras horas de evolución, especialmente en el medio extrahospitalario (Pantridge et al, 1981), pero también de forma importante en los meses siguientes al alta (Bigger et al, 1984). Los fármacos de primera elección incluyen metoprolol, propranolol y atenolol, sin diferencias en efectividad entre ellos (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2007). Se ha demostrado que la utilización de betabloqueantes reduce el riesgo de muerte en un 13% en la primera semana tras el evento coronario (Parodi et al, 1986).

#### Bloqueadores de los canales de Calcio:

Esta familia de fármacos son vasodilatadores, algunos de ellos también tienen efectos en el ritmo cardíaco. Existen tres subclases de bloqueadores de los canales de calcio, que son químicamente distintos y tienen efectos farmacológicos diferentes: las dihidropiridinas (como nifedipino), las benzodiazepinas (como diltiazem) y las fenilalquilaminas (como verapamilo) (Hamm et al, 2012). Los usados en SCA son las dihidropiridinas como por ejemplo nifedipino.

#### **Anticoagulantes**

Los anticoagulantes se utilizan para inhibir la actividad o generación de trombina, con lo que se disminuyen las complicaciones trombóticas.

#### Heparina no fraccionada:

El mecanismo de acción consiste en inhibir el factor Xa de coagulación. Es un fármaco con un perfil farmacocinético muy variable y un estrecho margen terapéutico por ello es necesario una monitorización estrecha. Se recomienda la administración mediante un bolus intravenoso a una dosis inicial de 60-70 UI/kg con una dosis máxima de hasta 5000 UI, seguido de infusión de 12-15 UI/kg/h hasta un máximo de 1000UI/h. Puede producir trombocitopenia como efecto adverso. La administración de heparina no fraccionada debe suspenderse después de realizar una intervención percutánea coronaria (ICP) (Roffi et al, 2015).

#### Heparina de bajo peso molecular:

La relación dosis-efecto de esta heparina es más predecible que la anteriormente descrita y tiene un menor riesgo de producir trombocitopenia por ello no es necesaria su monitorización estrecha. La más usada es la enoxaparina vía subcutánea dos veces al día a una dosis de 1mg/kg.

### Fondaparinux:

Este fármaco tiene el mismo mecanismo de acción que la heparina no fraccionada, con la distinción que se une de forma reversible. Su biodisponibilidad una vez administrado es del 100%, se administra vía subcutánea una vez al día con una dosis de 2,5 mg. Tiene buena relación dosis-efecto por lo que no es necesaria su monitorización (Roffi et al, 2015).

### Bivalirudina:

El mecanismo de acción de este fármaco consiste en la unión directa a la trombina inhibiéndola y de este modo inactiva tanto la trombina libre como la unida a fibrina. Como no se une a proteínas plasmáticas, su efecto anticoagulante es más predecible que el de la heparina no fraccionada.

Se administra vía intravenosa con un bolo a 0,75 mg/kg, seguida de una infusión de mantenimiento a 1,75 mg/kg/h. La bivalirudina está recomendada como alternativa a la heparina no fraccionada más un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante la ICP.

### **Antiagregantes Plaquetarios**

Esta familia de fármacos es utilizada para facilitar la eliminación de un posible trombo si lo hubiese y que no ocluya la luz arterial.

### Ácido acetilsalicílico:

El mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico (AAS) es la inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa (COX) de la prostaglandina-endoperoxido sintasa 1 (COX-1) y por lo cual elimina la creación de tromboxanos (Patrono et al, 2011). Se puede administrar vía oral, dosis de carga de 300mg, o intravenosa con una dosis de 150mg. Por vía oral no se han demostrado diferencias significativas entre dosis altas (300mg) y dosis bajas (75-150mg) (Mehta et al, 2010).

Se ha comprobado que el AAS reduce la incidencia de infarto de miocardio y la muerte previos a una ICP en cuatro estudios (Patrono et al, 2011). Un metanálisis de esos estudios asocia la utilización de AAS con una importante disminución de las complicaciones vasculares severas de un 46% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002).

### Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:

El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la unión del fibrinógeno a la forma activa del receptor GPIIb/IIIa en dos plaquetas contiguas (Patrono et al, 2011). Solo está recomendado el uso de estos antiagregantes si hay riesgo trombótico en la realización de una ICP (Roffi et al, 2015). Los tres fármacos que pertenecen a este grupo son abciximab, eptifibatida y tirofiban.



## Inhibidores del P2Y<sub>12</sub>

Esta familia de fármacos es el objeto de estudio de este trabajo por lo que profundizaremos en más aspectos que en los anteriores grupos terapéuticos.

### (1) Clopidogrel:

Fue el primer fármaco de esta familia. *Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado* (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2018). Alrededor del 85% del profármaco se hidroliza por esterasas a una forma inactiva, dejando solo el 15% de la dosis disponible para su transformación en metabolito activo, que es el que realiza la acción farmacológica. La dosis de carga es de 300-600mg y la dosis de mantenimiento es de 75mg/día (Savi et al, 2001; Savi Herbert, 2005).

El tratamiento de doble antiagregación (clopidogrel+AAS) disminuye los eventos isquémicos recurrentes en los SCAs, comparado con la administración de AAS en solitario. No obstante, hasta un 10% de los pacientes en tratamiento con la doble agregación padecían un evento isquémico recurrente durante el primer año tras un SCA, con una tasa de trombosis del 2% (Roffi et al, 2015).

### (2) Ticagrelor:

*Ticagrelor, pertenece a la clase química de la ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y<sub>12</sub>, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y<sub>12</sub> mediada por el Ácido Araquidónico (ADP). Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y<sub>12</sub> previene la transmisión de señales inducida por el ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) tales como muerte, infarto de miocardio o ictus* (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2018).

Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena local mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1). Por ello, se ha

documentado que ticagrelor aumenta los siguientes efectos inducidos por la adenosina en sujetos sanos y en pacientes con SCA: vasodilatación (medida por el aumento del flujo sanguíneo coronario en voluntarios sanos y en pacientes con SCA, lo que favorece la aparición de cefalea), inhibición de la función plaquetaria (en sangre completa humana *in vitro*) y disnea (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2018).

Respecto a la farmacocinética del fármaco, su vía principal es la vía hepática y la secundaria la renal. Este fármaco tiene una biodisponibilidad del 36%, una semivida de 7 horas y un inicio de acción a la 0,5 h de la toma. La dosis recomendada es una dosis de carga de 180mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 90mg dos veces al día (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, año).

El tiempo de inicio de acción de ticagrelor es más corto que para clopidogrel, al igual que el tiempo final de acción, por lo que la recuperación de la función plaquetaria es más rápida (Gurbel et al, 2009).

### (3) Prasugrel:

*Prasugrel pertenece a la clase química de las tianopiridinas, un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y12 de los receptores ADP de las plaquetas. Al igual que sucede con el resto de fármacos de este grupo, debido a que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria puede producir una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares tales como la muerte, infarto de miocardio o ictus (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, año).*

Respecto a la farmacocinética de prasugrel, la principal vía de eliminación de este fármaco es la renal seguida de la biliar. Prasugrel tiene una biodisponibilidad del 49%, una semivida de 7,4 horas. La dosis recomendada es vía oral con una dosis de carga de 60 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. El inicio de la acción y su cese depende de la dosis, mientras que con la dosis de carga encontramos un inicio de actividad de 15 min tras la toma y un cese de la actividad de 7-9 días, con la dosis de mantenimiento encontramos un inicio de actividad de 3 días y un cese de actividad de 5 días (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2018).

Las diferencias entre las características de ticagrelor, prasugrel y clopidogrel podemos observarlas resumidas en la tabla 1.

Tabla1. Características de los inhibidores P2Y<sub>12</sub>, ticagrelor, prasugrel y clopidogrel.

	Ticagrelor	Prasugrel	Clopidogrel
Clase	Ciclopentil-Triazolopirimidina	Tienopiridina	Tienopiridina
Administración	Oral	Oral	Oral
Dosis	180 mg, después 90mg dos veces al día	60 mg, después 10 mg al día	300-600 mg oral, después 75 mg/día
Reversibilidad	Reversible	Irreversible	Irreversible
Activación	Fármaco activo con metabolito activo adicional	Profármaco con metabolito hepático predecible.	Profármaco con metabolismo hepático variable
Inicio del efecto	30 min	30 min	2-6 h
Duración del efecto	3-5 días	7-10 días	3-10 días
Vida media plasmática	30-60 min	6-12 horas	30-60 min
Inhibición de la recaptación de adenosina	Sí	No	No
Interrupción antes de la cirugía	5 días	7 días	5 días
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</li> <li>-Hemorragia patológica activa.</li> <li>-Antecedentes de hemorragia intracraneal.</li> <li>-Insuficiencia hepática grave.</li> <li>-La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 debido a que puede verse aumentada su concentración.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</li> <li>-Hemorragia patológica activa.</li> <li>Historia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).</li> <li>-Insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección.</li> <li>- Insuficiencia hepática grave.</li> <li>- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal</li> </ul>

Diferencias de eficacia y seguridad de los nuevos antiagregantes plaquetarios: ticagrelor y prasugrel.

No existe actualmente ningún estudio de diseño adecuado que compare la eficacia y seguridad de los dos últimos antiagregantes comercializados que serán objeto de nuestro estudio, ticagrelor y prasugrel, en el tratamiento del SCA. Por este motivo debemos conocer perfectamente las diferencias en seguridad, eficacia y otras características, basándonos en los estudios TRITON-TIMI 38 (Wallentin et al, 2009) y PLATO (Wiviott et al, 2007), Que fueron los ensayos clínicos principales en los que cada uno de estos fármacos se compararon con el comparador estándar hasta el momento, clopidogrel. El único estudio publicado hasta la fecha que compara los dos fármacos es el estudio PRAGUE-18, el cual no obtuvo resultados concluyentes al tener una población de estudio muy reducida (Motovska et al, 2016).

Respecto a la eficacia clínica de ambos fármacos, los dos lograron demostrar en sus correspondientes ensayos clínicos en los que se comparaban con clopidogrel, el objetivo principal del estudio, que era una variable combinada de reducción de muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal o ictus. Una diferencia importante entre ellos es que ticagrelor demostró frente a clopidogrel no solo disminuir significativamente la mortalidad por causa cardiovascular si no también la mortalidad por cualquier causa (Wallentin et al, 2009), sin embargo, prasugrel no demostró diferencias significativas en la reducción de la mortalidad por cualquier otra causa.

Otra diferencia importante es que ticagrelor está indicado tanto en SCASEST como en SCACEST sea cual sea la estrategia terapéutica decidida, es decir, se vaya a someter el paciente a una ICP o no, porque el ensayo PLATO se realizó sobre pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST, independientemente de la estrategia terapéutica a realizar (Wallentin et al, 2009; Cannon et al, 2010; Lindholm et al, 2013). Sin embargo, la eficacia de prasugrel solo ha sido demostrada en el ensayo TRIMI-TRITON 38 en pacientes con SCA de riesgo moderado-elevado que fueran a ser sometidos a una ICP (Wiviott et al, 2007), por lo que su uso solo está autorizado en pacientes que se sabe con certeza que va a seguir esta estrategia terapéutica. A continuación en la tabla 2 encontramos un resumen de estas diferencias.

Tabla2. Diferencias en eficacia de ticagrelor y prasugrel frente a clopidogrel.

	Prasugrel	Ticagrelor
Reducción significativa del objetivo principal combinado de muerte por causa CV, IAM o ictus.	Muy temprana, a los 3 días.	Temprana, a los 30 días.
Reducción significativa de IAM, trombosis, no ictus.	Sí	Sí
Disminución significativa de la muerte por causa CV y disminución de la muerte por cualquier otra causa.	Solo reducción de la muerte por causa CV.	Sí

Beneficio en personas diabéticas	Alto	Medio
Administración tras toma previa de clopidogrel	No	Sí
Uso en todo tipo de SCA independientemente de la estrategia terapéutica	No	Sí

CV: Cardiovascular; IAM: Infarto agudo de miocardio; SCA: Síndrome coronario agudo.

Seguidamente analizamos los datos sobre seguridad, como se ha citado anteriormente siempre en comparación con clopidogrel. Prasugrel demostró en el estudio TRITON-TIMI 38 aumentar de forma significativa frente a clopidogrel el riesgo de hemorragias mayores tanto las relacionadas como las no relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria; además, también fueron mayores los porcentajes de hemorragias amenazantes para la vida, incluyendo las hemorragias no fatales (Wiviott et al, 2007). Sin embargo, ticagrelor demostró en el estudio PLATO tener un mejor perfil de seguridad puesto que no se encontraron diferencias significativas frente a clopidogrel en las tasas de hemorragias mayores, aunque sí se asoció el uso de ticagrelor a un aumento en las hemorragias mayores no relacionadas con las cirugías de revascularización coronaria, incluidas más eventos de hemorragias fatales intracraneales (Wallentin et al, 2009). En la tabla 3 podemos observar un resumen de las diferencias de seguridad de ticagrelor y prasugrel frente a clopidogrel.

Tabla3. Diferencias en seguridad de ticagrelor y prasugrel frente a clopidogrel.

	Prasugrel	Ticagrelor
Elevado riesgo de hemorragias mayores, con o sin relación con CABG	Sí	No
Indicación en pacientes con ACV previo	Sí	No
Beneficio en pacientes >75 años	No	Sí
Beneficio en pacientes con peso <60kg	No	Sí

ACV: Accidente cerebrovascular; CABG: Cirugía de revascularización cardiaca.

### Recomendaciones de uso de los antiagregantes en el SCA.

La Sociedad Europea de Cardilogía actualizó en 2015 las Guías para el tratamiento del SCASEST, donde se recogían las recomendaciones de uso de los fármacos de este estudio para dicha patología.

Así, en el SCASEST recomienda que el tratamiento antiagregante debe incluir junto con el ácido acetilsalicílico un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> durante doce meses, exceptuando cuando haya contraindicaciones como un excesivo riesgo de sangrado. Esta guía recomienda el uso de ticagrelor (dosis de carga de 180 mg y dosis de

mantenimiento de 90 mg dos veces al día) si no hay contraindicaciones, para todos los pacientes que presenten un riesgo isquémico moderado-alto sin tener en cuenta la estrategia inicial de tratamiento (ICP o no), incluso cuando se haya iniciado el tratamiento con clopidogrel (interrumpiéndose éste cuando se comience con ticagrelor), la única contraindicación que recoge esta guía para ticagrelor es cuando se ha producido una hemorragia craneal previa). Con respecto a prasugrel la Guía europea aconseja su uso (dosis de carga 60 mg y dosis de mantenimiento de 10 mg/día) para pacientes que se van a ser sometidos a una ICP, como contraindicaciones para el uso de prasugrel encontramos: hemorragia intracraneal previa. Su uso no está recomendado en pacientes cuya anatomía coronaria es desconocida, en pacientes de edad avanzada (>75 años) o peso inferior a 60kg. Con respecto al fármaco más antiguo de esta familia, clopidogrel, la Guía europea recomienda su uso (dosis de carga de 300-600 mg y posteriormente 75 mg/día) en pacientes que no puedan recibir tratamiento con ticagrelor ni prasugrel (Roffi et al, 2015).

Para el SCACEST la Sociedad Europea de Cardiología actualizó en 2017 la Guía de tratamiento sobre dicha patología, en la que se recogían las recomendaciones de uso para estos fármacos. En este caso, prasugrel y ticagrelor (a dosis iguales que el SCASEST) están recomendados preferentemente ante clopidogrel ya que, tienen un inicio de acción más rápido, son más potentes y han demostrado en grandes ensayos clínicos ser superiores a clopidogrel (Wiviott et al, 2007; Wallentin et al, 2009). Prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de accidente cerebro vascular (ACV) o accidente isquémico transitorio, y no se recomienda su uso de forma general en pacientes que superen los 75 años o estén en un peso menor de 60 kg porque en este subgrupo de pacientes no se demostró un beneficio neto. En caso de que se usara en estos subgrupos de enfermos, debe hacerse a la misma dosis de carga pero reduciendo la dosis de mantenimiento a 5mg (Roe et al, 2012). Además, esta Guía no recomienda el uso de prasugrel ni ticagrelor en pacientes con ACV hemorrágicos previos, pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes orales o pacientes que padezcan una insuficiencia hepática moderada-grave, recomendando en estos casos el uso de clopidogrel (Ibañez et al, 2017).

Este estudio se ha desarrollado analizando el uso de los nuevos antiagregantes plaquetarios en el tratamiento del SCA en los pacientes del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla. Este área está incluida en el Servicio de Salud Público de Andalucía, atiende un área de 3.600 km<sup>2</sup> y conlleva una población de 445.472 habitantes. La atención hospitalaria de este área se realiza en el Hospital Universitario de Valme, que es un hospital de especialidades de unas 500 camas de hospitalización.

En el año 2015 se promovió desde la Comisión de Uso Racional del Medicamento del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla un consenso entre los servicios de Farmacia, Urgencias, Cuidados Críticos y Cardiología para el tratamiento del SCA, basándose en las últimas recomendaciones de las guías europeas y americanas y en los últimos datos de eficacia y seguridad disponibles. En estas recomendaciones, se diferencia entre el tratamiento del SCASEST y SCACEST. Dada la complejidad de las recomendaciones, para facilitar su comprensión, se adjuntan en los anexos I y II.

Las recomendaciones del AGS Sur de Sevilla para SCASEST podemos encontrarlas en el anexo I, mientras que las recomendaciones para SCACEST las encontramos en el anexo II.

En estas recomendaciones de tratamiento se definieron los criterios de uso de los antiagregantes plaquetarios, clopidogrel, ticagrelor y prasugrel. Esto fue especialmente importante porque estos dos últimos se habían incorporado recientemente al mercado y era de especial interés posicionar en qué pacientes era beneficiosos utilizar los nuevos antiagregantes y en cuáles se seguía recomendando el uso de clopidogrel.

Las recomendaciones del AGS Sur de Sevilla están basadas casi en su totalidad en dos escalas, la escala Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) y la escala Can Rapid risk stratification of Unstable angina pattiens Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE).

Por un lado la escala GRACE mide el riesgo que tiene un paciente de padecer isquemia tras sufrir un SCA (McAllister DA, 2015), para su evaluación se tienen en cuenta una serie de variables como por ejemplo: la edad, el número de pulsaciones, la presión sistólica, la clasificación Killip (es una clasificación que depende del tipo de insuficiencia que presente el paciente, puede variar de I hasta IV como puede observarse en la tabla 4), nivel de creatinina, diferenciación entre SCASEST y SCACEST, cantidad de enzimas cardíacas (indicadoras de daño cardíaco) y posibles antecedentes coronarios. Puede ser calculada mediante una herramienta electrónica (<http://gracescore.org/>) o mediante tablas tipificadas donde aparecen los valores que se asocian a cada puntuación. Según el valor de cada variable clínica se adjunta un valor numérico que finalmente debe sumarse para obtener una puntuación total. Si esa puntuación total es mayor de 109, podemos afirmar que el paciente tiene un riesgo moderado-alto de sufrir un evento isquémico.

Tabla4. Clasificación Killip.

Clasificación Killip	
Clase I	Sin insuficiencia cardíaca.
Clase II	Insuficiencia cardíaca moderada, congestión pulmonar.
Clase III	Insuficiencia cardíaca grave, con edema pulmonar.
Clase IV	Shock cardiogénico.

Por otro lado la escala CRUSADE mide el riesgo que tiene un paciente de sufrir una hemorragia tras padecer un SCA (Taha et al, 2015), esta escala tiene en cuenta una serie de variables: volumen de hematocrito, tasa de filtración glomerular, pulsaciones y presión sistólica, diabetes, posibles antecedentes coronarios y sexo. Al igual que la anterior escala se puede calcular mediante herramientas electrónicas ([www.crusadebleedingscore.org/](http://www.crusadebleedingscore.org/)) o mediante tablas tipificadas que asignan una puntuación a cada variable dependiendo de su valor. Tras sumar los puntos obtenidos

en las diferentes variables tenemos la puntuación total, si esta puntuación es mayor de 50 el paciente tiene un riesgo alto de sufrir una hemorragia tras el SCA.

Tras haber transcurrido dos años desde la implantación de estas recomendaciones de tratamiento del SCA en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, es de especial interés realizar un seguimiento del cumplimiento de las recomendaciones realizadas porque la prescripción de los nuevos antiagregantes (ticagrelor y prasugrel) en grupos de pacientes en los que nos está recomendado podría conllevar un mayor riesgo de eventos hemorrágicos graves, como se demostró en sus ensayos clínicos. Por ello, este estudio se diseñó para comprobar el grado de adecuación de la prescripción de los nuevos antiagregantes en el Hospital Universitario de Valme, ticagrelor y prasugrel, a las recomendaciones del protocolo aprobado. Será también de especial interés analizar las causas de los casos de no adecuación.

### **OBJETIVOS**

Comprobar la adecuación del tratamiento con los nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor) en pacientes con SCA según el protocolo del AGS Sur de Sevilla y las Guías Europeas.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio observacional y retrospectivo realizado en el Hospital Virgen de Valme con 229 pacientes. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en el Hospital Virgen de Valme durante el año 2017, que habían sufrido un SCA y recibieron tratamiento con prasugrel o ticagrelor. Se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento con dichos fármacos previamente en domicilio y los pacientes que tras su diagnóstico se comprobó que no se trataba de un SCA si no de otra patología, obteniéndose 227 pacientes.

La recogida de datos se realizó a partir de la historia clínica electrónica y el sistema informatizado de prescripción electrónica hospitalaria. Las variables epidemiológicas recogidas fueron edad y sexo.

Las variables clínicas recopiladas fueron: juicio clínico (tipo de SCA), antecedentes de diabetes, insuficiencia hepática grave, eventos isquémicos y/o hemorrágicos previos. Además, se recogió la realización o no de una intervención coronaria percutánea durante el ingreso.

Por último, se recogieron los valores de las escalas CRUSADE (cálculo del riesgo hemorrágico) y GRACE (cálculo del riesgo isquémico) si aparecía en la historia clínica electrónica; en caso de que no estuviera, se calcularon utilizando las herramientas adecuadas para ello.

Respecto a la medicación domiciliaria, se revisó si los pacientes estaban con tratamiento anticoagulante, al ser esto una contraindicación para los nuevos antiagregantes. La variable principal del estudio fue el porcentaje global de adecuación del antiagregante prescrito según la Guía del tratamiento del SCA del AGS Sur de



Sevilla. Se calculó la adecuación por separado en los pacientes con SCASEST y SCACEST, ya que los criterios de uso antiagregantes eran distintos.

Las variables secundarias evaluadas fueron las causas de la inadecuación de los dos fármacos incluidos en el estudio, el porcentaje de pacientes que sufrieron un cambio en su medicación antiagregantes durante el periodo de hospitalización y el porcentaje de pacientes a los que le realizaron un cambio en su medicación antiagregante al alta hospitalaria.

Las variables cuantitativas se caracterizaron con medias y desviaciones típicas; las variables cualitativas, con frecuencias y porcentajes. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® 22.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY).

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

### **1. Análisis de las variables epidemiológicas y clínicas**

El número de pacientes incluidos en el estudio fue de 229, de los cuales se excluyeron dos pacientes (0,87%) que iniciaron tratamiento con los nuevos antiagregantes pero no habían sufrido un SCA sino que finalmente fueron diagnosticados de dolor torácico e insuficiencia respiratoria; por ello quedaron finalmente 227 enfermos incluidos. De ellos, 183 (80,62%) eran hombres y 44 (19,38%) eran mujeres, lo que coincide con la distribución habitual de ambos tipos de SCA, al ser patologías más prevalentes en hombres que en mujeres, aunque esta patología esté entre las primeras causas de muerte en ambos sexos. La mediana de edad fue de 63 años (Rango 41-83 años). De toda la población incluida 3 pacientes (1,31%) tenían anticoagulación domiciliaria, lo que según las recomendaciones de las guías es un factor que haría que no se recomendara el uso concomitante de los nuevos antiagregantes (ticagrelor y prasugrel); por tanto ese 1,31% tendrían un tratamiento inadecuado según la guía del AGS Sur de Sevilla. Las variables clínicas de los pacientes incluidos en esta investigación aparecen recogidas en la tabla 4.

Tabla 4. Variables clínicas presentes en los pacientes incluidos.

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
Juicio clínico:	
⊗ Tipo de SCA	
○ SCASEST	116 (51,10%)
○ SCACEST	111 (48,90%)
Antecedentes Diabetes	72 (31,71%)
Pacientes > 75 años	21 (9,25%)
Pacientes con ACV previo	
⊗ Isquémico	6 (2,64%)
⊗ Hemorrágico	0 (0%)
Insuficiencia Hepática Grave	0 (0%)
Pacientes que se someten a una ICP durante el ingreso	227 (100%)

SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ACV: accidente cerebro vascular; ICP: intervención coronaria percutánea.

Como podemos observar en la tabla, la proporción de enfermos con SCASEST fue muy similar a la de SCACEST. Por otro lado comprobamos que el 100% de los pacientes se sometieron a una ICP durante el ingreso hospitalario, aunque desconocemos la proporción de pacientes en los que la ICP fue diagnóstica (para observar la presencia de trombos o lesiones vasculares en las arterias coronarias), o intervencionista (cuyo objetivo es eliminar la obstrucción coronaria de posibles trombos). Con respecto a los pacientes diabéticos se ha demostrado que el uso de prasugrel disminuye la probabilidad de volver a sufrir un evento coronario (Wiviott et al, 2007).

De los 227 pacientes incluidos, solo en dos de ellos (0,88%) aparecían recogidos en la historia clínica electrónica los valores de las escalas GRACE ([www.gracescore.org](http://www.gracescore.org)) (Gráfico 1) y CRUSADE (<http://www.crusadebleedingscore.org/>) (Gráfico 2); para el resto de enfermos, los valores fueron calculados mediante herramientas electrónicas validadas para ello. La distribución de los valores de todos los pacientes puede observarse en los siguientes gráficos

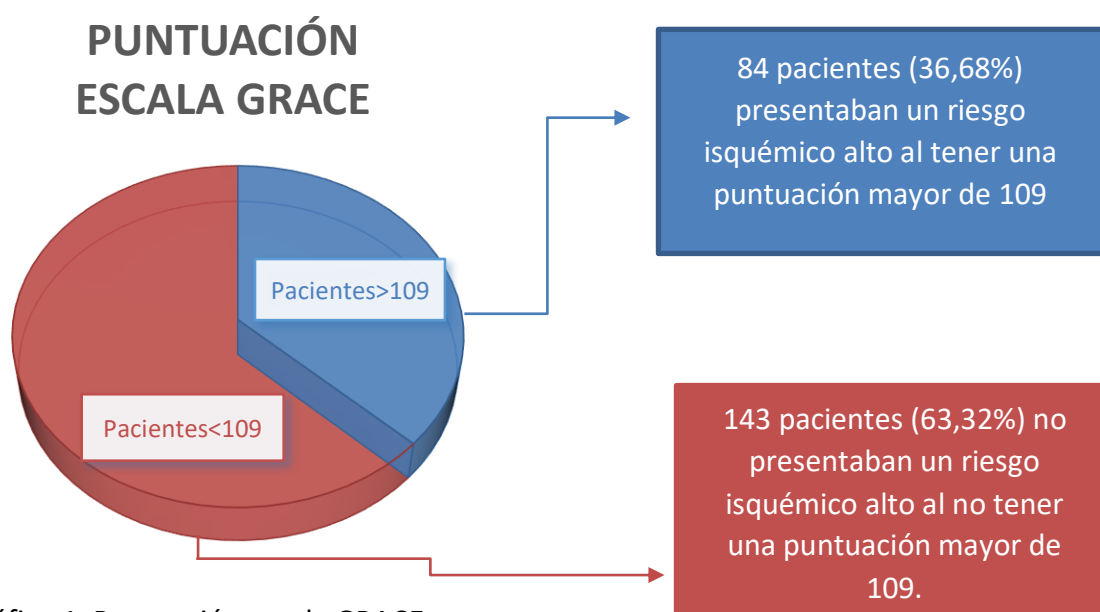
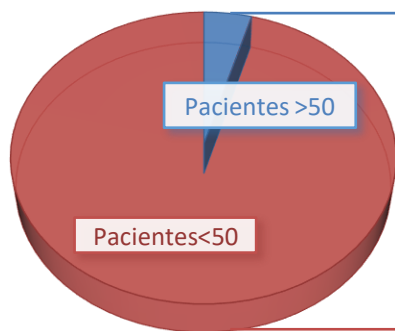


Gráfico 1. Puntuación escala GRACE.

## PUNTUACIÓN ESCALA CRUSADE



10 pacientes (4,37%) tenían una puntuación mayor de 50 por lo que se le asociaba un riesgo hemorrágico alto.

219 pacientes (95,63%) no tenían asociado un riesgo hemorrágico alto.

Gráfico 2. Puntuación escala CRUSADE.

## 2. Resultados sobre la adecuación de uso de los nuevos antiagregantes

Tras exponer las variables clínicas recogidas y calculadas, pasaremos a exponer los resultados principales del estudio. El objetivo principal de la investigación es la adecuación o no del tratamiento con nuevos antiagregantes en la población con SCA incluida. Para facilitar la lectura de los resultados obtenidos analizaremos por separado los dos tipos de SCA y dentro de cada uno de ellos los dos fármacos implicados.

### 2.1 Adecuación del antiagregante en pacientes con SCASEST:

Comenzaremos a analizar los resultados obtenidos en los pacientes con SCASEST (Gráfico 3), que fueron 116 enfermos de los 227 incluidos (51,10%).

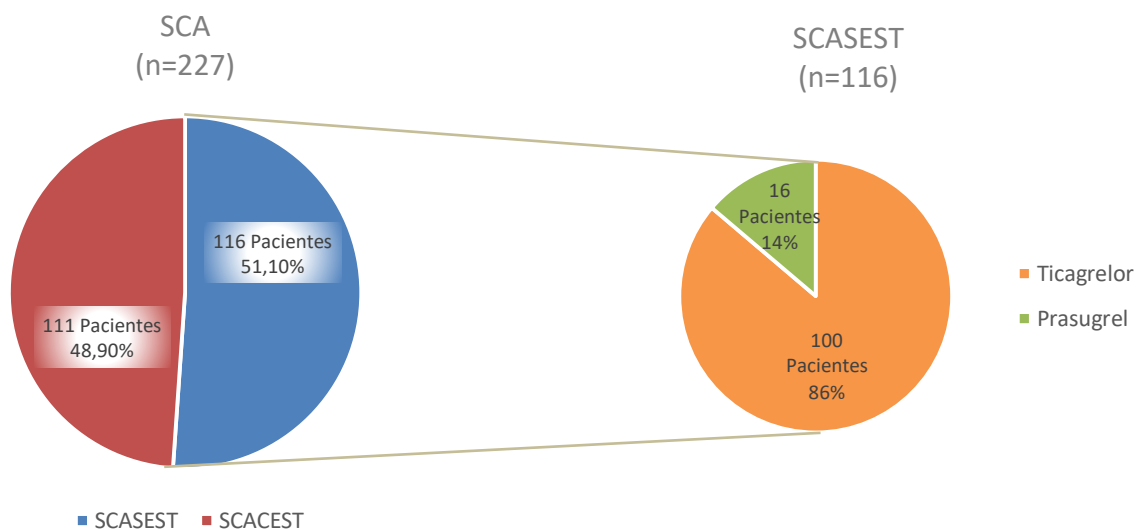


Gráfico 3. Distribución de pacientes con ticagrelor y prasugrel en los pacientes con SCASEST del estudio.

SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

### 2.1.1) Pacientes con SCASEST tratados con ticagrelor:

Los resultados de la adecuación o no en los enfermos con SCASEST a los que se les prescribió ticagrelor son proporcionados en la tabla 5. Asimismo, las causas de la no adecuación aparecen en el gráfico 4.

Tabla 5. Adecuación del tratamiento con ticagrelor en pacientes con SCASEST.

<b>SCASEST (116 pacientes)</b>	
<i>Ticagrelor (100 pacientes)</i>	
Adecuados	<b>17 (17%)</b>
No adecuados	<b>83 (83%)</b>
○ GRACE<109	79 (95,18%)
○ CRUSADE>50	2 (2,41%)
○ GRACE<109 y CRUSADE>50	2 (2,41%)

SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

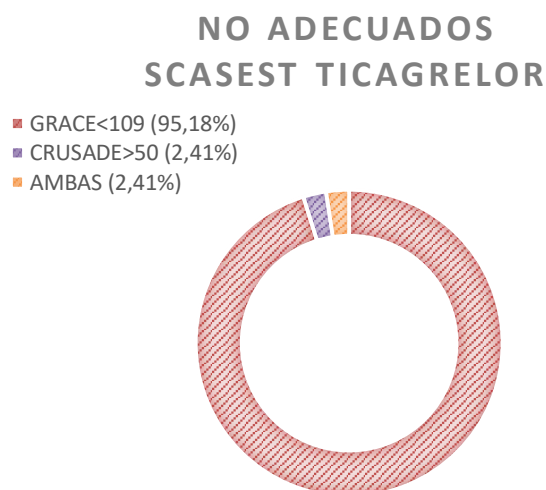


Gráfico 4. Causas de no adecuación en SCASEST con ticagrelor.

SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Según los resultados obtenidos en los pacientes con SCASEST tratados con ticagrelor podemos afirmar que el porcentaje de pacientes con un tratamiento considerado no adecuado supera en gran medida al de adecuados. Analizando las causas de no adecuación podemos observar que la mayoría de los pacientes con un tratamiento clasificado como no adecuado es a causa de un valor en la escala GRACE<109, lo que quiere decir que estos pacientes no presentaban un riesgo isquémico alto y, por tanto, según el protocolo del AGS Sur de Sevilla no eran candidatos a un antiagregante de acción más potente como ticagrelor, sino que dado el menor riesgo isquémico, podrían ser candidatos a usar clopidogrel. A pesar de que esta es una recomendación del protocolo del AGS Sur de Sevilla, es cierto que esta recomendación de elección de antiagregante en función del riesgo isquémico (escala

GRACE) en los pacientes con SCA es exclusivo de este protocolo local, y en las Guías Europeas y Americanas no se hace esta diferenciación. Consideramos que esta puede ser una razón de peso para que los clínicos prescriban ticagrelor en este Hospital aunque el riesgo isquémico esté por debajo de 109 y los resultados de adecuación resulten tan bajos. Así, la Guía Europea recomienda solo usar clopidogrel en pacientes con SCASEST cuando los enfermos no se puedan tratar con ticagrelor o prasugrel o cuando requieran anticoagulación oral de forma concomitante.

Por otro lado, también hubo dos casos de inadecuación en el uso de ticagrelor cuando el enfermo tenía un riesgo hemorrágico alto (CRUSADE>50). En este caso, el porcentaje de inadecuación fue pequeño (2%), sin embargo, es de gran importancia el cumplimiento del protocolo en estos casos por los efectos adversos que pudieran aparecer debido al uso no adecuado. En este sentido, el protocolo del AGS Sur de Sevilla establece que todos los pacientes con SCA y escala CRUSADE > 50, deben tratarse con clopidogrel porque ticagrelor demostró en comparación con clopidogrel producir mayor porcentaje de hemorragias mayores no relacionadas con la cirugía de revascularización (4.5% vs. 3.8%, p=0.03), incluyendo más tasas de hemorragias intracraneales fatales (Wallentin et al, 2009). Por ello, en pacientes con riesgo hemorrágico elevado, el protocolo recomienda la prescripción de clopidogrel.

### 2.1.2) Pacientes con SCASEST tratados con prasugrel:

Seguimos analizando los enfermos con SCASEST pero en este caso tratado con prasugrel. En la tabla 6 se muestra el porcentaje de pacientes con SCASEST que iniciaron tratamiento antiagregante con prasugrel considerado adecuados o no adecuados así como las causas de su no adecuación.

Tabla 6. Adecuación del tratamiento con prasugrel en pacientes con SCASEST.

<b>SCASEST (116)</b>	
Prasugrel (16)	
Adecuados	2 (12,5%)
No adecuados	14 (87,5%)
○ GRACE<109	12 (85,72%)
○ CRUSADE>50	0 (0%)
○ Mayor de 75 años	0 (0%)
○ ACV previo	1 (7,14%)
○ Insuficiencia Hepática grave	0 (0%)
○ Anticoagulación Domiciliaria previa	1 (7,14%)

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; ACV: accidente cerebro vascular.

## NO ADECUADOS SCASEST PRASUGREL

- GRACE<109 (85,72%)
- Anticoagulación domiciliaria (7,14%)
- ACV previo (7,14%)

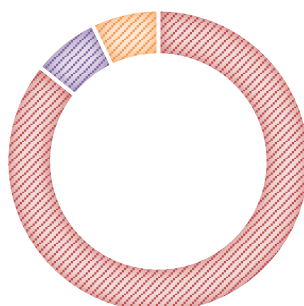


Gráfico 5. Causas de no adecuación en SCASEST con prasugrel.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Los pacientes que iniciaron tratamiento con prasugrel siguiendo las recomendaciones del protocolo fueron muchos menos que los que lo iniciaron de forma inadecuada (12,5 vs 87,5% respectivamente). Podemos observar que, al igual que comentamos en los casos mayoritarios de inadecuación de ticagrelor, la mayor parte de la inadecuación del tratamiento es porque la terapia con prasugrel se inició en pacientes que presentaban un riesgo isquémico bajo (GRACE <109), por lo que, según las recomendaciones del protocolo, en estos pacientes estaría indicado un antiagregante de menor potencia y mayor seguridad como clopidogrel.—Como comentamos en el apartado anterior, la tendencia de los clínicos a usar antiagregantes de mayor potencia está respaldada en la Guía Europea por la falta de recomendación de la elección del antiagregante en base al riesgo isquémico y hemorrágico (escalas GRACE Y CRUSADE) del paciente. En los casos de SCACEST que nos ocupan, lo más adecuado según el protocolo, hubiese sido usar clopidogrel o incluso ticagrelor, ya que son menos potentes que prasugrel y más seguros, con menor riesgo de hemorragias graves.

Es importante destacar que no se indicó el inicio de ningún prasugrel en pacientes con un riesgo hemorrágico elevado (escala CRUSADE > 50). Esto es muy positivo porque, como hemos comentado anteriormente, prasugrel es el antiagregante de mayor potencia y de mayor riesgo hemorrágico. Así, en el estudio TRITON-TIMI 38, un 2,4% de los pacientes en tratamiento con prasugrel presentaron hemorragias mayores frente a un 1,8% de los enfermos con clopidogrel (hazard ratio, 1.32; 95% CI, 1.03 a 1.68; P=0.03). También en el grupo de prasugrel fue significativamente superior el porcentaje de hemorragias amenazantes para la vida (1.4% vs. 0.9%; P=0.01), incluyendo hemorragias no fatales (1.1% vs. 0.9%; hazard ratio, 1.25; P=0.23) y fatales (0.4% vs. 0.1%; P=0.002) (Wiviott, 2007).

Como observamos en la tabla, hubo dos pacientes que iniciaron prasugrel en los que se consideró el tratamiento inadecuado y que son de especial relevancia clínica. Uno de ellos fue por haber indicado prasugrel en un paciente que tomaba en domicilio

un tratamiento anticoagulante; como hemos comentado anteriormente, prasugrel tiene un efecto antiagregante muy potente y junto con un anticoagulante aumenta en el enfermo el riesgo de sufrir una hemorragia grave. El otro caso de inicio de prasugrel de forma inadecuada fue en un paciente que tenía riesgo isquémico bajo pero antecedentes de un ictus/accidente cerebrovascular previo; prasugrel está explícitamente contraindicado (según ficha técnica del medicamento), en pacientes con ictus o accidente cerebrovascular previo debido a la evidencia de daño neto en este subgrupo de pacientes del estudio TRITON-TIMI 38 (Wiviott, 2007), de ahí la especial relevancia de este caso de inadecuación.

## 2.2 Adecuación del antiagregante en pacientes con SCACEST:

Tras haber analizado la adecuación de la prescripción de los nuevos antiagregantes en los enfermos con SCASEST pasamos a analizarla en el otro tipo de SCA, el SCACEST. En el gráfico 6 observamos el porcentaje de enfermos con SCACEST y de éstos, la proporción de pacientes que iniciaron tratamiento con ticagrelor y prasugrel.

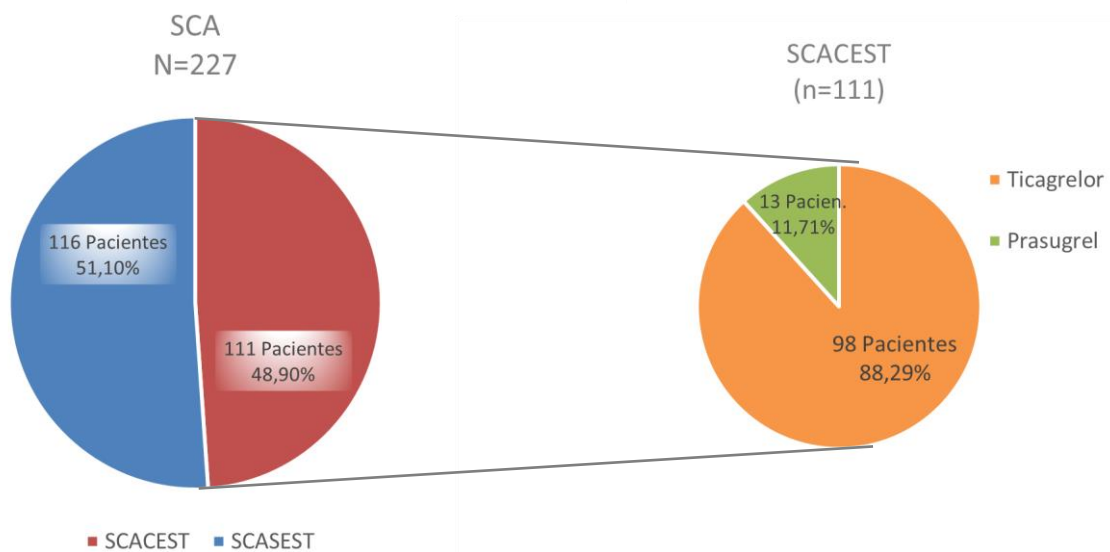


Gráfico 6. Distribución de pacientes con ticagrelor y prasugrel en los pacientes con SCACEST del estudio.

SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

### 2.2.1) Pacientes con SCACEST tratados con ticagrelor:

En primer lugar vamos a analizar la adecuación o no del tratamiento antiagregante en los pacientes con SCACEST tratados con ticagrelor, que podemos ver en la tabla 7, junto con las causas de la no adecuación. Estas causas aparecen detalladas también en el gráfico 7.

Tabla 7. Adecuación del tratamiento con ticagrelor en pacientes con SCACEST.

<b>SCACEST (111 pacientes)</b>	
<i>Ticagrelor (98 pacientes)</i>	
Adecuados	<b>48 (49%)</b>
No adecuados	<b>50 (51%)</b>
○ GRACE<109	44 (88%)
○ CRUSADE>50	0 (0%)
○ GRACE>109 y CRUSADE>50	6 (12%)

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

### NO ADECUADOS SCACEST TICAGRELOR

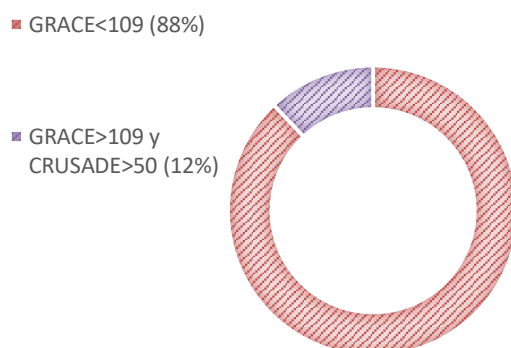


Gráfico 7. Causas de no adecuación del tratamiento con ticagrelor en pacientes con SCACEST.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

Los datos de adecuación obtenidos en pacientes con SCACEST tratados con ticagrelor son mejores que en el SCASEST ya que el porcentaje de adecuados es mucho mayor. Nuevamente la principal causa de no adecuación es una puntuación en la escala GRACE<109 lo que indica que no hay riesgo isquémico elevado y, por tanto, no es necesario usar un antiagregante tan potente como ticagrelor, si no que sería más adecuado usar clopidogrel, según el protocolo del AGS Sur de Sevilla. Al igual que sucedía en el SCASEST, en la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología del tratamiento del SCACEST, no se recomienda seleccionar uno u otro antiagregante en función del riesgo isquémico o hemorrágico del paciente, sino que se recomienda la prescripción de clopidogrel solo cuando ticagrelor o prasugrel estén contraindicados o no estén disponibles por cualquier circunstancia (Ibáñez et al, 2017); consideramos que esta puede ser la principal causa de la no adecuación de las prescripciones de ticagrelor al protocolo del Área.

Con respecto a los otros 6 pacientes que no han recibido el tratamiento adecuado, podemos decir que, aunque por un lado estén adecuados al tener los enfermos una puntuación en la escala GRACE>109 y por ello riesgo isquémico alto y por tanto necesidad de un antiagregante de mayor efecto como ticagrelor, vemos que también



tienen una puntuación en la escala CRUSADE>50, lo que indicaría un riesgo hemorrágico alto lo que conllevaría un mayor riesgo de hemorragia al usar un fármaco como ticagrelor. Como comentamos anteriormente, ticagrelor al ser más potente que clopidogrel tiene más riesgo de producir hemorragias mayores, por lo que es necesario tener precaución en pacientes con mayor riesgo hemorrágico, como estos 6 enfermos.

### 2.2.2) Pacientes con SCACEST tratados con prasugrel:

Por último vamos a analizar la adecuación o no del tratamiento antiagregante en los pacientes con SCACEST tratados con prasugrel. En la tabla 8 encontramos todos los datos referentes a este análisis junto con las causas de la no adecuación.

Tabla 8. Adecuación del tratamiento con prasugrel en pacientes con SCACEST.

<b>SCACEST (111)</b>	
Prasugrel (13)	
Adecuados	8 (61,54%)
No adecuados	5 (38,46%)
○ GRACE<109	5 (100%)
○ CRUSADE>50	0 (0%)
○ Mayor de 75 años	0 (0%)
○ ACV previo	0 (0%)
○ Insuficiencia Hepática grave	0 (0%)
○ Anticoagulación Domiciliaria previa	0 (0%)

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ACV: accidente cerebrovascular.

En este grupo de enfermos, los porcentajes de adecuación del tratamiento antiagregante son los más elevados del estudio (61,54%). La causa de no adecuación de todos los pacientes fue por no tener un riesgo isquémico alto (GRACE<109), por lo que, según el protocolo de AGS Sur de Sevilla, lo indicado en este subgrupo de enfermos sería usar un antiagregante menos potente como clopidogrel en lugar de prasugrel que es el que tiene mayor efecto antiagregante de todos y por tanto mayor riesgo de producir hemorragias. Pero, como ya hemos comentado anteriormente, no se trata de una inadecuación con problemas de seguridad para los pacientes, puesto que la Guía Europea de SCACEST no recoge premisas a la hora de utilizar prasugrel con respecto a la escala GRACE.

Es importante destacar que no hubo ningún caso de inadecuación de uso de prasugrel en grupos de pacientes con mayor riesgo hemorrágico o en grupos de enfermos con contraindicación (insuficiencia hepática grave) o en los que prasugrel no ha conseguido demostrar un balance beneficio-riesgo favorable como es el caso de pacientes mayores de 75 años o con antecedentes de ACV.

## **CONCLUSIONES**

Por un lado comprobamos que la inadecuación de ambos fármacos es mayor en SCASEST que en SCACEST, esto es debido a que el SCACEST es una patología que tiene mayor riesgo al producir una oclusión total de la luz arterial y por tanto las recomendaciones de las diferentes guías se siguen con más precisión.

Por otro lado, es de destacar el hecho del elevado porcentaje de inadecuación al protocolo del AGS Sur de Sevilla, pero la causa mayoritaria de esa inadecuación ha sido prescribir un antiagregante muy potente en pacientes que no tenían un riesgo isquémico elevado (GRACE<109) y que por lo cual podría haberse usado uno menos potente, lo cual es algo que no aparece recomendado en las Guías Europeas y de ahí que esta inadecuación no sea alarmante.

Las inadecuaciones que pudiesen originar problemas de seguridad al paciente han sido tan solo el 3,5% (8 pacientes), es un porcentaje bajo con respecto al total de enfermos. Estas inadecuaciones son las que se deberían evitar por suponer un riesgo para el paciente como hemorragias graves. Estas inadecuaciones son causadas en su gran mayoría por un alto riesgo hemorrágico (CRUSADE>50), por tanto podrían evitarse si se calculase la puntuación de dicha escala antes de tratar al paciente.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):139-228.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984; 69(2): 8-250.
- Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, 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;375:93-283.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C et al. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation*. 2009;120:85-2577.
- Hann C, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación

persistente del segmento ST Grupo de Trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):1-55.

-Ibañez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp cardiol.* 2017;70(12):1-61.

-Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:76-468.

-Lindholm D, Varenhorst C, Cannon C, Harrington R, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with non ST-elevation acute coronary syndrome: results from the PLATO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10S):745-1097.

-McAllister DA, Halbesma N, Carruthers K, Denvir M, Fox KA. GRACE score predicts heart failure admission following acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(2):71-165.

-Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363:42-930.

-Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010.

-Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circ.* 2016;134:1603-1612.

-O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013 Jan 29;127(4):55-529.

-Pantridge JF, Webb SW, Adgey AA. Arrhythmias in the first hours of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981; 23(4): 78-265.

-Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011;32:32-2922.

-Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 1986;57:899-906.

-Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1297-1309.

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Grupo de trabajo de la sociedad europea de cardiología (ESC) para el tratamiento de de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2015;68(12):1-64.
- Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. Biochem Biophys Res Commun. 2001;283:83-379.
- Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Tratado de geriatría para residentes. 2007 [en línea]. [Consultado en Abril 2018]. Disponible en: <https://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>
- Stähli BE , Landmesser U. [Optimal Medical Therapy and Secondary Prevention in Patients after an Acute Coronary Syndrome]. Dtsch Med Wochenschr. 2018;143(9):672-679.
- Taha S, D'Ascenso F, Moretti C, Omedé P, Montefusco A, Bach RG et al. Accuracy of bleeding scores for patients presenting with myocardial infarction; a meta-analysis of 9 studies and 13759 patients. Postepy Kardiol Interwencyjne. 2015;11(3):90-182.
- University of Edinburgh. The GRACE 2.0 ACS Risk Calculator app (the "App") [en línea]. [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <http://gracescore.org/>.
- University of Washington. CRUSADE bleeding score calculator. [en línea]. [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <http://www.crusadebleedingscore.org/> .
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary síndromes. N Engl J Med. 2009;361:57-1045.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary síndromes. N Engl J Med. 2007;357:15-2001.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA. 1988;260:93-2088.



# SCACEST

AAS (250-300 mg)

