

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA DIGESTIVA



Título del proyecto: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE PRETRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Autor/a: SOLBES MOLTÓ, ANA ISABEL

Tutor: ARRARTE ESTEBAN, VICENTE IGNACIO

Departamento y área: MEDICINA CLÍNICA - CARDIOLOGÍA

Curso académico: 2023-2024

Convocatoria de: JUNIO DE 2024

ÍNDICE

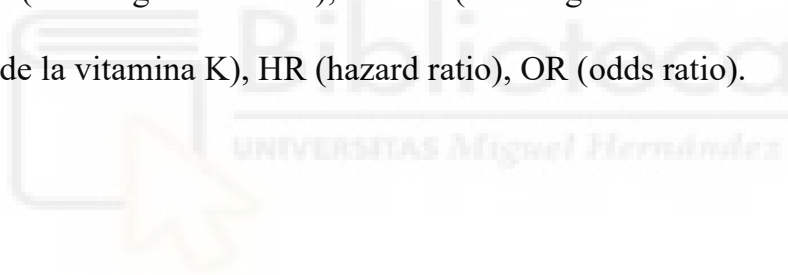
RESUMEN	3
Palabras clave.....	4
Abreviaturas	4
ABSTRACT	5
Keywords	5
INTRODUCCIÓN	6
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
Tabla 1.....	10
RESULTADOS	11
EFICACIA Y EFECTIVIDAD.....	11
SCASEST	11
SCACEST	11
SEGURIDAD.....	13
SCASEST	13
SCACEST	15
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	16
-Diferencias entre los iP2Y12 y otras moléculas.....	16
-Anticoagulación previa	19
-Perspectiva de género.....	20
DISCUSIÓN	21
Limitaciones	25
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXO	34
TABLAS.....	35
FIGURAS.....	42

RESUMEN

El aparente beneficio del pretratamiento antiagregante con iP2Y₁₂ antes de la coronariografía ha sido motivo de debate en los últimos años. La controversia surge del mayor riesgo que asumen los pacientes con su uso de sufrir complicaciones hemorrágicas. El objetivo principal de este trabajo es conocer la eficacia y/o efectividad en la evidencia del pretratamiento en el manejo del síndrome coronario agudo frente a la seguridad de su uso a corto plazo. Los objetivos secundarios se basan en valorar las diferencias entre los iP2Y₁₂, ver el papel del pretratamiento en aquellos con tratamiento concomitante con anticoagulación, y la perspectiva de género en esta cuestión. La evidencia revisada muestra como resultados que pretratar con prasugrel es superior a ticagrelor en la prevención de eventos trombóticos; no obstante, queda relegado para los casos de SCACEST, ya que sin conocimiento anterior de la anatomía coronaria de los pacientes no se puede emplear. En los casos de SCASEST la recomendación de administrar iP2Y₁₂ pasa a ser de clase III. Actualmente no se recomienda el uso simultáneo de anticoagulación oral y pretratamiento con iP2Y₁₂ por falta de evidencia. No se recomiendan diferentes estrategias de pretratamiento entre mujeres y hombres; sin embargo, se necesita más investigación en este aspecto.

Palabras clave: SCA, SCACEST, SCASEST, pretratamiento antiagregante, inhibidores del receptor P2Y₁₂, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, eventos cardiovasculares adversos graves.

Abreviaturas: SCA (síndrome coronario agudo), SCACEST (síndrome coronario agudo con elevación del ST), SCASEST (síndrome coronario agudo sin elevación del ST), IAM (infarto agudo de miocardio), ICP (intervención coronaria percutánea), ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea), AAS (ácido acetil-salicílico), iP2Y₁₂ (inhibidores del receptor P2Y₁₂), GP IIb/IIIa (inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa), ACO (anticoagulación oral), ACOD (anticoagulantes orales directos), AVK (antagonistas de la vitamina K), HR (hazard ratio), OR (odds ratio).



ABSTRACT

The apparent benefit of antiplatelet pretreatment with iP2Y₁₂ prior to coronary angiography has been the subject of debate in recent years. The controversy arises from the increased risk that patients assume with their use of suffering bleeding complications. The main objective of this study is to determine the efficacy and/or effectiveness of the evidence of pretreatment in the management of acute coronary syndrome versus the safety of its use in the short term. The secondary objectives are based on assessing the differences between iP2Y₁₂, looking at the role of pretreatment in those with concomitant treatment with anticoagulation, and the gender perspective in this issue. The evidence reviewed shows that pretreatment with prasugrel is superior to ticagrelor in the prevention of thrombotic events; however, it is relegated to cases of STEMI, since without prior knowledge of the coronary anatomy of the patients it cannot be used. In cases of NSTEMI-ACS, the recommendation to administer iP2Y₁₂ becomes class III. Concomitant use of oral anticoagulation and pretreatment with iP2Y₁₂ is not currently recommended due to lack of evidence. Different pretreatment strategies between women and men are not recommended; however, more research is needed in this regard.

Keywords: ACS, STEMI, NSTEMI-ACS, antiplatelet pre-treatment, P2Y₁₂ receptor inhibitors, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, coronary angiography, major adverse cardiovascular events.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el síndrome coronario agudo continúa siendo la primera causa de morbimortalidad en nuestro país y a nivel mundial, especialmente en los países más desarrollados. Representa una urgencia médica que requiere una intervención precisa para minimizar el daño cardíaco. La idea de “el tiempo es músculo”, subraya la importancia de la rápida actuación para reducir las complicaciones y el área del posible infarto, a través de una reperfusión temprana que puede ir asociada o no a pretratamiento.

El pretratamiento se define como la administración precoz de fármacos inhibidores de P2Y₁₂ (con efecto antiagregante), junto a AAS, de manera previa a la coronariografía, es decir, antes de conocer la anatomía coronaria. Busca optimizar las condiciones previas a la intervención percutánea coronaria y mejorar los resultados a corto y largo plazo. La elección de un tratamiento inicial adecuado es de vital importancia para mejorar los resultados clínicos.

A pesar de su aparente beneficio, en los últimos años se ha venido debatiendo si realmente se trata de una estrategia a seguir de forma rutinaria.

Existe controversia respecto a su utilización por el aumento del riesgo hemorrágico, sobre todo en pacientes con alto riesgo por toma habitual de anticoagulación oral, al igual que es debatido su uso en aquellos casos que finalmente tengan diagnósticos alternativos o requerirán cirugía.¹

Esta revisión bibliográfica pretende esclarecer cuál es el paradigma actual en cuanto al pretratamiento antiagregante, así como analizar y sintetizar los estudios más recientes para proporcionar una visión integral de la evidencia actual.

Al hacerlo, buscamos contribuir a una mejor comprensión de este aspecto del manejo del SCA, con la esperanza de poder tomar mejores decisiones clínicas que beneficien en última instancia a los pacientes afectados.

HIPÓTESIS

Estaría justificado el uso de pretratamiento con terapia antiagregante en el SCA, por su alto beneficio antitrombótico, a pesar de asumir un riesgo hemorrágico mayor.

OBJETIVOS

El objetivo primario de esta revisión es conocer la eficacia y/o efectividad en la evidencia del pretratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo de manejo invasivo frente a la seguridad de su uso a corto plazo.

Los objetivos secundarios se centran en:

- Discernir las diferencias de eficacia y/o efectividad en el uso de uno u otro antiagregante junto a ácido acetil salicílico.
- Ver el papel del pretratamiento en el paciente previamente anticoagulado.
- Valoración de los resultados con perspectiva de género.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión de la literatura, se hizo una búsqueda activa en las bases de datos de MEDLINE (PubMed) y Scopus.

Se utilizaron los siguientes descriptores MeSH y el operador booleano “AND”, de manera: (("Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]) AND "Early Medical Intervention"[Mesh]) AND "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]), obteniéndose únicamente 8 entradas como resultado. No se aplicaron restricciones de año de publicación ni de idioma. Tras leer título y/o resumen y descartar duplicidades, se seleccionaron 5 artículos, que tras la lectura del artículo original quedaron en un total de 2 artículos.

Ante la poca evidencia resultante, se amplió la búsqueda. Se utilizó el descriptor MeSH “Angioplasty, Balloon, Coronary”, quedando: (("Acute Coronary Syndrome"[Mesh]) AND "Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]) AND "Angioplasty, Balloon, Coronary"[Mesh]), y obteniéndose 237 entradas. Tras aplicar el filtro para que se mostraran aquellos publicados en los últimos 10 años, el resultado fue de 14 artículos. Tras leer título y/o resumen y descartar duplicidades, se seleccionaron 2 artículos. Ambos se incluyeron tras realizar la lectura completa.

En la base de datos Scopus, se usaron los descriptores MeSH “Acute Coronary Syndrome”, “Platelet Aggregation Inhibitors”, y el descriptor no MeSH “Pretreatment”, asociando el operador booleano “AND”. Se obtuvo un resultado de 5.004 artículos. Se seleccionaron aquellos que se habían publicado a partir de 2019 y

se aplicó el filtro de “Medicine”, “Article”, “All open Access”, quedando 178 entradas. Tras leer título y/o abstract, quedaron 19 artículos, de los cuales se utilizaron 15 para esta revisión.

Se realizó una búsqueda adicional en lo que se refiere al objetivo secundario de perspectiva de género, para lo cual se utilizó la ecuación de búsqueda: ("Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]) AND "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] vía PubMed. Con 3528 artículos como resultado, aplicando el filtro de sexo y de publicaciones en los últimos 5 años, resultaron 344 artículos. Fueron 6 los empleados para este apartado.

Después se estratificó la información según aquellos estudios que trataban sobre SCACEST y los que lo hacían sobre SCASEST.

Se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados anteriormente para ampliar la revisión con información no identificada en la búsqueda inicial.

Se prestó especial atención a las últimas guías de la *European Society of Cardiology* publicadas en el pasado año 2023 para contrastar la discusión.

Con la información recabada, se elaboró un modelo de resultados estructurado según los objetivos principales de la revisión: eficacia, efectividad de la doble antiagregación como pretratamiento a corto plazo teniendo en cuenta la seguridad, y por último los objetivos secundarios.

Tabla 1

FUENTES CONSULTADAS	Total	Tras aplicación de filtros	Tras lectura del título/resumen	Tras lectura completa
Scopus	5.004	178	18	15
PubMed <i>(1ª búsqueda)</i>	8	8	5	2
PubMed <i>(2ª búsqueda)</i>	273	14	2	2
PubMed <i>(3ª búsqueda)</i>	3528	344	8	6
Total	8813	544	33	25

RESULTADOS

EFICACIA Y EFECTIVIDAD

SCASEST

El ensayo aleatorizado ACCOAST, se diseñó para evaluar, en pacientes con SCASEST, el efecto de la administración del prasugrel antes o después de la coronariografía. Un inicio temprano de prasugrel no mostró beneficios sobre el riesgo isquémico, visto como incidencia de IAM, ictus, riesgo de muerte cardiovascular (el 10% con pretratamiento y el 9,8% en el grupo control; HR= 1,02; p= 0,81).²

El ensayo DUBIUS, para mayor énfasis, se suspendió tempranamente al no hallarse diferencias entre el grupo *upstream* -que recibió ticagrelor de manera previa a la coronariografía- y el grupo *downstream* -que no recibió pretratamiento- (porcentaje de reducción del riesgo absoluto: -0,46; IC repetido del 95%: -2,90 a 1,90) en pacientes con SCASEST en los que se preveía manejo invasivo inicial.³

En un análisis de dos registros multicéntricos de 2023 de Alan R. Sigal et al., se vio que el pretratamiento, especialmente con clopidogrel, no demostró reducir el riesgo isquémico intrahospitalario en pacientes con SCASEST (OR 1,26; IC 95%: 0,8-1,9; p= 0,02).⁴

SCACEST

El estudio randomizado ATLANTIC, en el que se evaluaba la eficacia y seguridad de los diferentes tiempos de administración inhibidores de P2Y₁₂, mostró los siguientes resultados: se dividieron a los pacientes que iban a recibir ticagrelor en un primer grupo que lo recibiría durante el traslado a la sala de hemodinámica, y otro que lo haría justo antes del inicio de la coronariografía; se observó que el pretratamiento en ningún grupo lograba el objetivo coprimario de mejora de al menos 70% en la elevación del segmento ST antes de la ICP (OR con la administración prehospitalaria vs. intrahospitalaria de la dosis de carga de ticagrelor, 0,93; IC 95 %, 0,69 a 1,25; p= 0,63), ni lo equivalente 1 hora después de la ICP (42,5% del grupo prehospitalario frente al 47,5% del grupo hospitalario que notificaron no mejoría del segmento ST; p= 0,055). Tampoco mejoró el otro objetivo coprimario de “proporción de pacientes que no presentaban flujo de trombólisis en infarto de miocardio grado 3 en la arteria relacionada con el infarto en la angiografía inicial” (OR, 0,97; IC 95%, 0,75 a 1,25; p=0,82), y se reportó “ausencia de grado de flujo TIMI 3 en la arteria culpable para el 17,8% y el 19,6% de los pacientes, respectivamente (p= 0,34)”.⁵

No se han encontrado estudios que investiguen directamente el uso de prasugrel como pretratamiento en SCACEST. De hecho, como se explicará más adelante, por ficha técnica el pretratamiento con prasugrel queda relegado a pacientes con SCACEST que van a tratarse con ACTP (en los que ya se dispone de un conocimiento previo de su anatomía coronaria), hasta 24 horas antes de la ICP.⁶

En el ensayo TRITON TIMI 38 se observó que el prasugrel aportaba un beneficio significativo solo en la cohorte de IAMCEST (HR 0,79; IC 95% 0,65 – 0,97; p=0,02).⁷

En octubre del 2023 se publicó un metaanálisis de João Presume et al. hablando sobre el pretratamiento con iP2Y₁₂ en pacientes con SCACEST que se iban a someter a ICP. Los resultados fueron los siguientes: se asoció con menor trombosis del stent (OR 0,61 [0,38-0,98]), menos casos de shock cardiogénico (OR 0,60 [0,48-0,75]) y menor mortalidad por todas las causas (OR 0,77 [0,60-0,97]). Por otro lado, se pudo asociar a “una menor incidencia de trombólisis en el flujo de infarto de miocardio <3 pre-ICP (OR 0,78 [0,67-0,92]), y la incidencia de IAM no se redujo significativamente (OR 0,93 [0,57-1,52]). No se objetivó aumento del potencial hemorrágico (OR 0,83 [0,75-0,92]).⁸

SEGURIDAD

SCASEST

El ensayo TRITON-TIMI 38 demuestra que, en pacientes con anatomía coronaria ya conocida, si se administra prasugrel como pretratamiento, al ser una molécula rápida y potente, en comparación con clopidogrel el riesgo de sangrado mayor aumenta en pacientes con lesiones complejas o que puedan requerir cirugía (HR 1.32; IC 95%, 1,03 -1,68; p=0,03), incluyendo sangrados potencialmente mortales (1,4% frente a 0,9%; p=0,01). Dado que, según el diseño del estudio, se administraba el

pretratamiento específicamente tras el conocimiento previo de la anatomía coronaria, se recomienda esperar a conocerla para administrar la dosis de carga de prasugrel.⁷

El ensayo ACCOAST demostró que el uso de prasugrel como pretratamiento reportaba un aumento en la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves hasta 30 días después (el 2,6% frente al 1,4%; HR= 1,9; p= 0,006), pero no de hemorragias intracraneales o mortales.^{2,6}

Puesto que la relación de la duración del pretratamiento con prasugrel y un supuesto beneficio isquémico continuaba siendo desconocida, se realizó un análisis pre-especificado sobre el propio estudio ACCOAST. Se demostró consistentemente en todos los cuartiles del estudio (de duración de pretratamiento) la ausencia de este beneficio isquémico: el objetivo primario de muerte cardiovascular, ictus o IAM no difirió entre los cuartiles (p= 0,17), y tampoco se encontraron diferencias en los objetivos secundarios de seguridad, medido como presencia de hemorragias mayores (p= 0,37).⁹

En el estudio de cohortes de Christian Dworeck et al. desarrollado en Suecia, no se pudo asociar el pretratamiento con iP2Y₁₂ con mejores resultados clínicos en pacientes con SCASEST: no mostró mejor supervivencia a los 30 días (OR 1,17; IC 95%, 0,66-2,11; p =0,58) ni tampoco al año (OR 1,34; IC 95%, 0,77-2,34; p= 0,30), ni

disminución de trombosis del stent (OR 0,81; IC 95%, 0,42-1,55; p= 0,52); pero sí incremento del riesgo de hemorragia (OR 1,49; IC 95%, 1,06-2,12; p= 0,02).¹⁰

SCACEST

En el estudio del grupo de Miklos Rohla publicado en enero de 2024 se comparó por medio de dos cohortes el tiempo de administración de inhibidores de P2Y₁₂. La primera cohorte se corresponde con el grupo que recibió pretratamiento inmediato, y en la segunda cohorte se valora el tratamiento antiagregante retardado (entendiéndose como aquel que se administra tras conocer la anatomía coronaria). Su conclusión principal fue que, el pretratamiento en los pacientes con SCACEST que se iban someter a una ICP primaria, no se pudo asociar con mejora en la tasa de eventos adversos graves cardíacos o cerebrovasculares (10.1% en la cohorte 1 frente al 8.1% de la cohorte 2; HR ajustada: 0,91; IC 95%: 0,65-1,28; p= 0,59), ni tampoco en aquellos que recibieron pretratamiento frente a los que no lo recibieron (7,1% vs 8,4%; HR ajustada: 1,17; IC 95%: 0,78-1,74; p= 0,45).¹¹

El estudio ATLANTIC contaba también con un objetivo secundario para valorar la aparición de eventos cardiovasculares mayores, de trombosis del stent (hasta 30 días después) o la aparición de sangrados mayores o menores (durante las primeras 48 horas); en ambos grupos fue similar y no se encontraron diferencias significativas de ninguno de estos eventos, a excepción de que la trombosis del stent fue menor en el

grupo que recibió pretratamiento prehospitario (0% vs. 0.8% en las primeras 24 horas; 0.2% vs. 1.2% a los 30 días). La conclusión principal de este estudio fue que el pretratamiento con ticagrelor prehospitario en SCACEST parecía seguro, pero no mejoraba la reperfusión pre-ICP. ⁵

(Sobre las diferentes dosis empleadas puede verse su utilización más frecuente en los estudios en la tabla 3 del anexo, y sus dianas farmacológicas en la figura 1).

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

-Diferencias entre los iP2Y12 y otras moléculas

En el estudio ISAR-REACT 5 se llegó a la conclusión de que el pretratamiento antiagregante con prasugrel era significativamente superior respecto a ticagrelor en cuanto a la disminución de la tasa de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares. La tasa de hemorragias graves también fue menor en los pacientes pretratados con prasugrel, pero de manera no significativa. ¹²

En un análisis *post hoc*, se combinó los subgrupos especificados del ensayo anterior, determinando que “en la reducción del riesgo combinado de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular a 1 año, el prasugrel era superior al ticagrelor (HR: 1,41; IC 95%: 1,04 – 1,90), y “sin aumentar el riesgo de hemorragia”, apoyando aún más los resultados previos. ¹³

Existen otras alternativas más novedosas como el vicagrel, el cangrelor y el tirofiban. El vicagrel, un iP2Y₁₂ en fase III, según un estudio realizado en la población china, diseñado con 6 cohortes que recibían diferentes dosis de vicagrel, y una cohorte que recibió clopidogrel, se objetivó una mayor potencia antiagregante del vicagrel y un inicio de acción más rápido que el clopidogrel (5,6 ± 5,7% con 5 mg, 11,3 ± 9,6% con 10 mg, 41,9 ± 25,2% con 20 mg, 84,8 ± 14,5% con 40 mg, 78,5 ± 12,1% con 60 mg, y 86,7 ± 10,8% con 75 mg de vicagrel), Comparado con placebo, los grupos que recibieron dosis más altas reportaron mayor frecuencia de eventos adversos, siendo estos prácticamente en su totalidad leves (p<0,05 para 40, 60, y 75 mg de vicagrel).¹⁴

El cangrelor por su parte, un iP2Y₁₂ intravenoso, ha sido objeto de estudio en el ensayo CHAMPION PHOENIX. En este estudio se compara este frente a la administración de clopidogrel en pacientes que se van a someter a ICP. En las primeras 2 horas tras la aleatorización, se observó que el cangrelor disminuyó significativamente la tasa de IAM, trombosis del stent, y muerte (4,1% versus 5,4%; HR 0,76 [IC 95%, 0,64-0,90], p=0,002). Entre las 2 y 48 horas no hubo diferencia significativa en este objetivo primario (0.6% frente 0.5%; OR 0,17 [IC 95%, 0,71-1,93]; p= 0,53). Respecto a la presencia de hemorragias severas, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa (0,2% [n= 10] frente a 0,1% [n= 4]; OR ajustada 1,41 [IC 95%, 0,37-5,40]; p= 0,62).^{15, 16, 17}

El tirofiban (inhibidor de la GP IIb/IIIa) en infusión, según un estudio llevado a cabo en China, podría disminuir la activación plaquetaria en el SCA sin aumentar el riesgo de sangrado. En otro estudio de reciente publicación realizado en pacientes diabéticos, reduce de forma significativa la carga hipertrombótica y factores inflamatorios, entre otros, administrado de forma previa a la terapia de reperfusión respecto a su administración posterior.^{18, 19}

En un estudio prospectivo realizado en Francia en 2021, se vio que el grupo de pacientes pretratado con iP2Y₁₂ (ticagrelor o prasugrel), al que se asoció además tratamiento con inhibidores de GP IIb/IIIa, presentó mayor incidencia de shock cardiogénico (9,8% vs. 4,3%, p= 0,002), y mayor tasa de paradas cardiorrespiratorias durante la ICP (2,4% vs. 0,6%, p= 0,03). En lo referente a criterios de valoración de la hemorragia o mortalidad, tanto de presentación intrahospitalaria como a los 3 meses, las tasas fueron similares en ambos grupos (0,9% vs. 2,1%, p= 0,22, 2,1% vs. 3,6%, p= 0,26).²⁰

En cuanto a los inhibidores de GP IIb/IIIa, podrían emplearse si aparecieran complicaciones peri-intervención, y de rescate, en el caso de complicación trombótica durante la ICP, o si apareciera el fenómeno de “no-reflow”. No se han hallado pruebas

para respaldar su uso rutinario como pretratamiento en pacientes con SCA y coronariografía programada.^{6, 20, 25}

-Anticoagulación previa:

En el ensayo clínico aleatorizado AUGUSTUS el objetivo primario era comparar la seguridad de ACOD (apixabán) frente a AVK, y de AAS frente a placebo, evaluando la presencia de hemorragia mayor, en pacientes con fibrilación auricular con SCA o que se iban a someter a ICP. Concluyeron que aquellos pacientes tratados con apixabán presentaron menores tasas de sangrado estadísticamente significativas frente a aquellos a los que se les administró AVK (HR 0,69; IC 95% 0,58 – 0,81; $p < 0,001$), así como que en aquellos que recibieron placebo frente a AAS (HR 1,89; IC 95% 1,59 - 2,24; $p < 0,001$). En la variable de mortalidad o ingreso hospitalario, el apixabán reportó menor incidencia estadísticamente significativa frente a AVK (23,5% frente a 27,4%; HR 0,83; IC 95%, 0,74 – 0,93; $p = 0,002$).²¹

El estudio WOEST et al., el primer ensayo que valoró si la terapia con clopidogrel+ ACO era más segura que la triple terapia con ACO+ clopidogrel+ AAS, mostró como resultado que la asociación de clopidogrel con ACO asoció menor riesgo hemorrágico sin aumentar el riesgo trombótico: hubo alguna hemorragia en el 19,4% de los pacientes del grupo de doble terapia frente al 44,4% en el grupo de triple terapia (IR 0,36 [IC,95% 0,26–0,50], $p < 0,0001$). Es importante señalar que ambos grupos fueron pretratados con “una dosis de mantenimiento de 75 mg de clopidogrel al día durante al

menos 5 días, una dosis de carga de 300 mg al menos 24 horas antes de la ICP, o una dosis de carga de 600 mg al menos 4 horas antes de la ICP”.²²

-Perspectiva de género:

Los iP2Y₁₂ más potentes pueden aumentar el riesgo de sangrado especialmente en las mujeres, y específicamente cuando se utilizan en terapia dual. En las pacientes diabéticas que se iban a someter a ICP se ha visto menor beneficio antiagregante con prasugrel o ticagrelor respecto a los hombres. Estas diferencias no se encontraron con clopidogrel. Sin embargo, sólo en mujeres, la monoterapia con iP2Y₁₂ resultó efectiva para disminuir el riesgo isquémico.²³

Reuniendo los datos anteriormente expuestos, a pesar de que las mujeres presentan mayor riesgo hemorrágico y/o complicaciones vasculares post-ICP, no se han podido encontrar variaciones a nivel farmacodinámico que indiquen diferentes estrategias de pretratamiento antiagregante entre ambos sexos.²⁴

DISCUSIÓN

Tras el análisis de la evidencia, se desglosan a continuación los argumentos a favor y en contra de ofrecer pretratamiento antiagregante.

Las guías europeas del 2017 y 2020 recomendaban con un nivel IA (*véase tabla 4*) el pretratamiento con iP2Y₁₂ potentes (ticagrelor o prasugrel) para los pacientes con diagnóstico de SCACEST o bien con anatomía coronaria ya conocida en los que se había decidido realizar ICP. En caso de contraindicación, el uso de clopidogrel estaba contemplado.²⁵

No obstante, al hablar de SCASEST, la información encontrada es diferente. En este caso, si nos fijamos en la evidencia del 2018, se recomienda con un nivel IIa C la administración de pretratamiento con clopidogrel o ticagrelor más aspirina si se va a proceder a un manejo invasivo.²⁶

Paralelamente, las guías europeas publicadas en el pasado mes de agosto de 2023 concluyen que, en casos de SCACEST, el pretratamiento antiagregante podría considerarse si los pacientes se van a someter a una ICP primaria (nivel de evidencia IIb B).²⁵ En aquellos con SCASEST, la opción de administrar pretratamiento de manera previa a la coronariografía pasa a ser de nivel III (*véase figura 2*).

Principalmente habría que valorar la demora que va a haber hasta realizar la ICP, estando más recomendada la doble antiagregación temprana en aquellos pacientes en

los que la intervención se vaya a postergar, y específicamente usando clopidogrel o ticagrelor, y no prasugrel. Estos cambios serían las principales actualizaciones. Por el contrario, en aquellos en los que la ICP se hará de manera precoz, es decir, en un plazo menor a 24 horas, no está recomendado.

En este sentido, serían necesarios más estudios en los que se aleatorice a los pacientes a recibir, o no, pretratamiento con iP2Y₁₂ antes de realizar la coronariografía.

Acerca de otras moléculas más innovadoras como los inhibidores de GP IIb/IIIa, no se pueden emplear sistemáticamente como pretratamiento, dada la baja evidencia, aunque sí estarían indicados en pacientes que requieran intervención quirúrgica y tengan un stent implantado recientemente, como terapia puente; o en aquellos que no hayan recibido pretratamiento con iP2Y₁₂.

Sin embargo, es posible que en el futuro se planteen nuevas indicaciones de pretratamiento antiagregante. A modo de ejemplo, existe un estudio realizado en Shanghái con modelo de ratones, centrado en evaluar el empleo del pretratamiento con iP2Y₁₂ en pacientes con IAM no candidatos a procedimientos de reperfusión, que encuentra mejorías significativas en la función cardíaca ($p < 0,01$), menores tasas de fibrosis miocárdica ($p < 0,01$) y de infiltración de células inflamatorias ($p < 0,05$), así como menor agregación plaquetaria secundaria a estrés oxidativo.²⁷

Sobre la administración de pretratamiento en pacientes anticoagulados, se puede administrar AAS, pero no se recomienda utilizar los iP2Y₁₂ previamente a la PCI, dada la escasa evidencia al respecto. Por consiguiente, la triple terapia antitrombótica, esto es la combinación de AAS, un iP2Y₁₂ y anticoagulación oral, comporta un alto riesgo hemorrágico, tanto si se emplean ACOD como AVK, si bien es cierto que podría llegar a plantearse en algunos pacientes, utilizándose en un corto período de tiempo.

Conviene subrayar que la brecha de género continúa siendo un problema para abordar. Sabemos que la forma de presentación clínica del SCA es diferente en hombres y mujeres (por ejemplo, ellas tienen más riesgo de sufrir un SCA sin obstrucción coronaria), y, por lo tanto, el tiempo de diagnóstico y tratamiento, y, por consiguiente, el pronóstico de la enfermedad difiere también en ambos sexos.

Es importante remarcar que existen ciertos factores de riesgo para enfermedad coronaria específicos de las mujeres, como la edad de aparición de la menarquia, de la menopausia, enfermedades autoinmunes o síndrome del ovario poliquístico entre otros.

Otra diferencia se encuentra a nivel anatómico: la vasculatura es diferente y esto también constituye una disimilitud.²⁸

A pesar de la conciencia cada vez mayor sobre el asunto, las mujeres necesitan más representación a la hora de establecer las muestras sujetas a estudio de los ensayos.

Siguiendo esta línea, la regulación de los criterios de inclusión de los estudios, que exija la presencia de un porcentaje mínimo de mujeres, podría ser de utilidad para que

las conclusiones de la evidencia sean más representativas y menos limitadas. En caso de que esto resultara dificultoso de llevar a cabo, se puede fomentar la colaboración entre entidades investigadoras para abordar las barreras específicas que puedan estar contribuyendo a esta infrarrepresentación.

En definitiva, y volviendo al argumento principal de la revisión, con base en los resultados de mi trabajo, puntualizo mi hipótesis inicial. No he encontrado evidencias suficientes para apoyar el uso rutinario y sistemático de pretratamiento con iP2Y₁₂ en SCASEST, pero en pacientes seleccionados, especialmente con SCACEST que tengan alto riesgo isquémico y se puedan beneficiar de ello sí estaría indicado su uso.

Para cerrar la discusión, es importante destacar que las guías de Cardiología son una herramienta esencial que debe actualizarse periódicamente. Específicamente en el ámbito del pretratamiento con iP2Y₁₂, la evidencia es variable y sujeta a cambios. Por lo tanto, es fundamental estar al tanto de las actualizaciones y ajustar las recomendaciones según la evidencia más reciente.

Además, es crucial recordar que las recomendaciones proporcionadas por las guías deben adaptarse no solo a las características y recursos de cada hospital y población, sino también a las necesidades individuales de los pacientes.

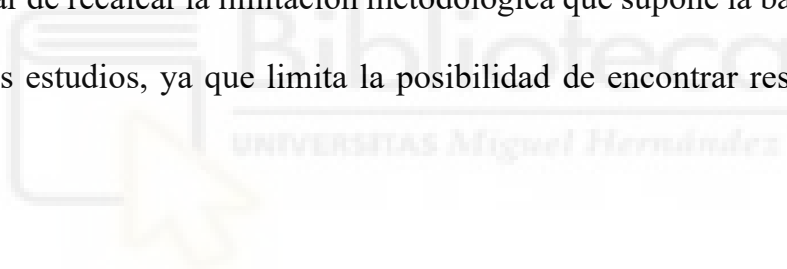
Limitaciones

Esta revisión se ha basado únicamente en el pretratamiento con iP2Y₁₂ del SCA susceptible de una intervención percutánea, no de aquellos que necesiten otros procedimientos de revascularización.

Por otro lado, la búsqueda realizada puede haber dejado algunos artículos que podrían haber aportado otra visión sobre el tema, especialmente aquellos publicados en otras bases de datos no utilizadas.

La heterogeneidad de la literatura es otra cuestión para tener en cuenta. Las conclusiones de algunos de los estudios pueden diferir.

No puedo dejar de recalcar la limitación metodológica que supone la baja presencia de mujeres en los estudios, ya que limita la posibilidad de encontrar resultados en mis objetivos.



CONCLUSIONES

Tras revisar la evidencia disponible, se concluye que:

- El pretratamiento antiagregante con iP2Y₁₂ en SCACEST pasa a ser una recomendación de clase IIb. En los casos de SCASEST la evidencia es limitada, de baja calidad y muy abierta a individualizar según las características de los pacientes, por lo que pasa a ser de clase III, ya que sí existe un posible beneficio en términos de eficacia y efectividad, que queda reducido si el tratamiento percutáneo no se demora, pero también hay un riesgo hemorrágico que obliga a individualizar su uso.
- El pretratamiento no está exento de riesgos, especialmente de complicaciones hemorrágicas hasta 30 días después de la coronariografía. No se recomienda pretratar con prasugrel sin conocimiento anatómico previo.
- Prasugrel como pretratamiento es superior a ticagrelor en la prevención de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares de naturaleza trombótica, a expensas de mayor riesgo hemorrágico.
- La evidencia de pretratamiento en pacientes previamente anticoagulados es muy escasa, por lo que no es una opción indicada actualmente.
- No se han registrado diferencias farmacodinámicas que indiquen diferentes estrategias de pretratamiento entre hombre y mujeres. Sin embargo, faltan más estudios para clarificar las posibles diferencias en el paradigma de la perspectiva de género.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lobato DraAP. Pretratamiento con iP2Y12 en el SCASEST, ¿ha llegado el momento de cerrar el debate? [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://secardiologia.es/blog/13113-pretratamiento-con-ip2y12-en-el-scasest-ha-llegado-el-momento-de-cerrar-el-debate>
2. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999-1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075. Epub 2013 Sep 1. PMID: 23991622.
3. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, Caporale R, Rigattieri S, Andò G, Cirillo P, Pierini S, Santarelli A, Sganzerla P, Cacciavillani L, Babuin L, De Cesare N, Limbruno U, Massoni A, Rognoni A, Pavan D, Belloni F, Cernetti C, Favero L, Saia F, Fovino LN, Masiero G, Roncon L, Gasparetto V, Ferlini M, Ronco F, Rossini R, Canova P, Trabattoni D, Russo A, Guiducci V, Penzo C, Tarantino F, Mauro C, Corrada E, Esposito G, Marchese A, Berti S, Martinato M, Azzolina D, Gregori D, Angiolillo DJ, Musumeci G; DUBIUS Investigators; Italian Society of Interventional Cardiology. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2450-2459. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.053. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882390.

4. Sigal AR, Rivero M, Meza M, Filippa G, Procopio G, Abud CM, Nani S, Odone M, Duronto E, Costabel JP. Impacto del pretratamiento con inhibidores P2Y12 en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. Análisis de dos registros multicéntricos [Impact of pretreatment with P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. Analysis of 2 multicenter registries]. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2023 Sep 30;4(3):96-101. Spanish. doi: 10.47487/apcyccv.v4i3.322. PMID: 38046231; PMCID: PMC10688406.
5. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):1016-27. doi: 10.1056/NEJMoa1407024. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25175921.
6. Cecconi A, Vivas D, Fernández-Ortiz A. Nuevas evidencias sobre la antiagregación para el Síndrome Coronario Agudo sin elevación del st: Revista española de cardiología [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.revespcardiol.org/en-nuevas-evidencias-sobre-antiagregacion-el-articulo-resumen-S1131358714701001?redirect=true>
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007 Nov

15;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482. Epub 2007 Nov 4. PMID: 17982182.

8. Presume, João*,†; Gomes, Daniel A.*; Ferreira, Jorge*; Albuquerque, Francisco*; Almeida, Manuel*,†; Uva, Miguel Sousa*; Aguiar, Carlos*,†; Mendes, Miguel*,†. Effectiveness and Safety of P2Y12 Inhibitor Pretreatment for Primary PCI in STEMI: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 82(4):p 298-307, October 2023. | DOI: 10.1097/FJC.0000000000001460
9. Silvain J, Rakowski T, Lattuca B, Liu Z, Bolognese L, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, Ten Berg J, Widimsky P, Miller D, Portal JJ, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G, Dudek D; ACCOAST Investigators. Interval From Initiation of Prasugrel to Coronary Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 5;73(8):906-914. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.055. PMID: 30819358.
10. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, et al. Association of Pretreatment With P2Y12 Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes With Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2018735. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.18735
11. Rohla M, Ye SX, Shibutani H, Bruno J, Otsuka T, Häner JD, Bär S, Temperli F, Kavaliauskaite R, Lanz J, Stortecky S, Praz F, Hunziker L, Pilgrim T, Siontis GC, Losdat S, Windecker S, Räber L. Pretreatment With P2Y12 Inhibitors in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Insights From the Bern-PCI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024 Jan 8;17(1):17-28. doi: 10.1016/j.jcin.2023.10.064. PMID: 38199749.

12. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tölg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475799.
13. Valina C, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Wöhrle J, Bernlochner I, AYTEKIN A, Richardt G, Witzenbichler B, Sibbing D, Cassese S, Angiolillo DJ, Kufner S, Liebetrau C, Hamm CW, Xhepa E, Hapfelmeier A, Sager HB, Wustrow I, Joner M, Trenk D, Laugwitz KL, Schunkert H, Schüpke S, Kastrati A. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 24;76(21):2436-2446. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.584. PMID: 33213722.
14. Li H, Chen H, Chen W, Xu H, Yuan F, Yang M, Sun H, Yang J, Liu Y, Lai X, Gong Y, Liu X, Li Y, Sheng L, Liu C, Li X. Platelet inhibitory activity, tolerability, and safety of vicagrel, a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jan;99(4):e18683. doi: 10.1097/MD.00000000000018683. PMID: 31977858; PMCID: PMC7004678.

15. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Généreux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1303-13. doi: 10.1056/NEJMoa1300815. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23473369.
16. Cavender MA, Harrington RA, Stone GW, Steg PG, Gibson CM, Hamm CW, Price MJ, Lopes RD, Leonardi S, Deliargyris EN, Prats J, Mahaffey KW, White HD, Bhatt DL; CHAMPION PHOENIX Investigators*. Ischemic Events Occur Early in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Are Reduced With Cangrelor: Findings From CHAMPION PHOENIX. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022 Jan;15(1):e010390. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010390. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34915723; PMCID: PMC8765214.
17. Abtan J, Ducrocq G, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Hamm CW, Price MJ, Prats J, Deliargyris EN, White HD, Harrington RA, Bhatt DL. Periprocedural Outcomes According to Timing of Clopidogrel Loading Dose in Patients Who Did Not Receive P2Y12 Inhibitor Pretreatment. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Mar;12(3):e007445. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007445. PMID: 30871355.
18. Li X, Zhang S, Wang Z, Ji Q, Wang Q, Li X, Lv Q. Platelet Function and Risk of Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Following Tirofiban Infusion.

Front Pharmacol. 2019 Oct 9;10:1158. doi: 10.3389/fphar.2019.01158. PMID: 31649534; PMCID: PMC6795056.

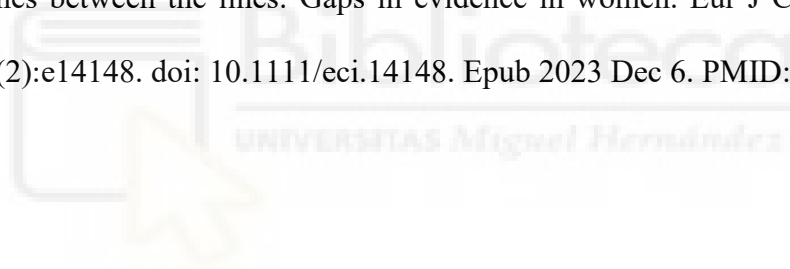
19. Tang X, Li R. Effects of Tirofiban in Patients with Acute Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2024;22(1):41-49. doi: 10.2174/0115701611251882231012080210. PMID: 37855337.
20. Blanchart K, Heudel T, Ardouin P, Lemaitre A, Briet C, Bignon M, Sabatier R, Legallois D, Roule V, Beygui F. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors use in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in patients pre-treated with newer P2Y12 inhibitors. *Clin Cardiol.* 2021 Aug;44(8):1080-1088. doi: 10.1002/clc.23654. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114653; PMCID: PMC8364724.
21. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30883055.
22. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary

intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23415013.

23. Gasecka A, Zimodro JM, Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art. *Platelets*. 2023 Dec;34(1):2176173. doi: 10.1080/09537104.2023.2176173. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36809993.
24. Occhipinti G, Greco A, Angiolillo DJ, Capodanno D. Gender differences in efficacy and safety of antiplatelet strategies for acute coronary syndromes. *Expert Opin Drug Saf*. 2023 Jul-Dec;22(8):669-683. doi: 10.1080/14740338.2023.2245331. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37542468.
25. Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo, Marc J Claeys, Gheorghe-Andrei Dan, Marc R Dweck, Mary Galbraith, Martine Gilard, Lynne Hinterbuchner, Ewa A Jankowska, Peter Jüni, Takeshi Kimura, Vijay Kunadian, Margret Leosdottir, Roberto Lorusso, Roberto F E Pedretti, Angelos G Rigopoulos, Maria Rubini Gimenez, Holger Thiele, Pascal Vranckx, Sven Wassmann, Nanette Kass Wenger, Borja Ibanez, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
26. Gómez Doblaz JJ, Torres Llergo J, Chinchurreta Capote P, Recio Mayoral A, Ballesteros Prados SM a, Ojeda Pineda S, et al. Recomendaciones del Manejo

Antiagregante en cardiología. Documento de Revisión de la Sociedad Andaluza de Cardiología [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cardioco-re-298-articulo-recomendaciones-del-manejo-antiagregante-cardiologia--S1889898X18300525>

27. Zhang K, Yang W, Zhang M, Sun Y, Zhang T, Liu J, Zhang J. Pretreatment with antiplatelet drugs improves the cardiac function after myocardial infarction without reperfusion in a mouse model. *Cardiol J*. 2021;28(1):118-128. doi: 10.5603/CJ.a2019.0051. Epub 2019 May 20. PMID: 31106840; PMCID: PMC8105067.
28. Pompei G, van de Hoef TP, den Ruijter HM, Kunadian V. Reading 2023 ESC ACS guidelines between the lines: Gaps in evidence in women. *Eur J Clin Invest*. 2024 Feb;54(2):e14148. doi: 10.1111/eci.14148. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38057949.



ANEXO

TABLAS

Tabla 2

ESTUDIO	AÑO Y LOCALIZACIÓN	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL	OBJETIVO PRINCIPAL
ACCOAST	2013, internacional multicéntrico (19 países)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	N= 4.033	Evaluar el efecto de los diferentes tiempos de administración de prasugrel (al momento del diagnóstico o posterior a la coronariografía si la ICP estaba indicada)
DUBIUS	2020, Italia	Ensayo clínico aleatorizado, abierto, adaptativo	N= 1.449	Comparar las estrategias de administración de iP2Y ₁₂ en SCASEST
Alan R. Sigal et al.	2023, Argentina	Análisis de dos registros multicéntricos	N= 1.297	Evaluar la tasa de uso de pretratamiento en pacientes con SCASEST, y su asociación con posibles eventos adversos
ATLANTIC	2014, internacional multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	N= 1.862	Averiguar si el ticagrelor como pretratamiento prehospitalario mejora la reperfusión coronaria y el resultado clínico
TRITON-TIMI 38	2007, internacional multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	N= 13.608	Comparar prasugrel con clopidogrel como pretratamiento en pacientes con

				ICP programada; y probar la hipótesis de superioridad del prasugrel para inhibir la agregación plaquetaria y producir una respuesta menos variable
João Presume et al.	2023, Portugal	Revisión sistemática y metaanálisis	N= 79.300	Revisar la evidencia sobre pretratamiento con iP2Y ₁₂ más aspirina en SCACEST en pacientes que se vayan a someter a ICP, para valorar si se asocia a mejores resultados
Johanne Silvain et al.	2019, internacional multicéntrico	Estudio observacional <i>post hoc</i> (análisis pre-especificado del estudio ACCOAST)	N= 4.001	Valorar el efecto de la duración del pretratamiento con prasugrel (desde la aleatorización hasta la coronariografía) sobre la muestra del estudio ACCOAST
Christian Dworeck et al.	2020, Suecia	Estudio de cohortes prospectivo	N= 64.857	Investigar la tasa de mortalidad, trombosis del stent y hemorragia en SCASEST que se vaya a someter a ICP tras recibir pretratamiento con iP2Y ₁₂
Miklos Rohla et al.	2024, Suiza	Estudio observacional retrospectivo, basado en datos de registro prospectivo	N= 1.963	Comparar en SCACEST la administración de tratamiento antiagregante con iP2Y ₁₂ inmediato o retardado en términos de seguridad

ISAR-REACT 5	2019, internacional multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado, abierto	N= 4.018	Comparar la eficacia y seguridad de una estrategia antiagregante basada en ticagrelor con otra basada en prasugrel en pacientes con SCASEST o SCACEST
Christian Valina et al.	2020, internacional multicéntrico	Estudio observacional <i>post hoc</i> : análisis pre-especificado de subgrupos del ISAR-REACT 5	N= 2.365	Investigar el riesgo/beneficio de ticagrelor en comparación con prasugrel en SCASEST que prevean manejo invasivo
Li Hui et al.	2020, China	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	N= 59	Evaluar la tolerabilidad, seguridad y farmacodinamia del ticagrelor en población china sana
CHAMPION PHOENIX	2013, internacional multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	N= 11.145	Valorar si el cangrelor reduce complicaciones isquémicas derivadas de la ICP, en comparación con clopidogrel
Xiaoye Li et al.	2020, China	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	N= 196	Valorar el riesgo hemorrágico en pacientes con SCA tras recibir infusión de tirofiban
Katrien Blanchart et al.	2021, Francia	Estudio observacional prospectivo	N= 824	Investigar el beneficio potencial y la seguridad de los inhibidores GP IIb/IIIa añadidos a iP2Y ₁₂
AUGUSTUS	2020, internacional multicéntrico (33 países)	Ensayo clínico aleatorizado,	N= 4.614	Evaluar la eficacia de apixabán frente a un AVK, y de la aspirina en

		prospectivo, factorial 2x2		comparación con placebo, en concomitancia con iP2Y ₁₂ en pacientes con FA y SCA o ICP
WOEST	2013, internacional multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado, abierto	N= 573	Comprobar si en pacientes con anticoagulación oral, el clopidogrel reduce el riesgo de hemorragia, sin aumentar los eventos trombóticos, en comparación con clopidogrel más aspirina
Kandi Zhang et al.	2019, Shanghái	Estudio experimental con modelo de ratones	—	Valorar los efectos del pretratamiento en la función cardíaca tras IAM



Tabla 3

TRATAMIENTOS ANTIAGREGANTES	
ASPIRINA	Dosis de carga de 150-300 mg vía oral o 75-250 mg vía intravenosa, seguido de dosis de mantenimiento v.o. de 75-100 mg. No requiere ajuste en pacientes con enfermedad renal crónica.
Inhibidores P2Y₁₂	
CLOPIDOGREL	Dosis de carga de 300-600 mg v.o., seguido de dosis de mantenimiento diaria v.o. de 75 mg. No requiere ajuste en pacientes con enfermedad renal crónica.
PRASUGREL	Dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg v.o. como dosis de mantenimiento diaria. Si los pacientes tienen un peso menor a 60 kg, se recomiendan dosis de mantenimiento de 5 mg. En edades superiores a 75 años se debe tener precaución, pero se pueden usar dosis de 5 mg como mantenimiento. No requiere ajuste en pacientes con enfermedad renal crónica. Contraindicación: antecedente personal de ictus.
TICAGRELOR	Dosis de carga de 180 mg v.o. seguida de 90 mg (<i>dos veces al día</i>) como dosis de mantenimiento. No requiere ajuste en pacientes con enfermedad renal crónica.
CANGRELOR	Bolo de 30 mcg/kg i.v. seguido de una infusión de 4 mcg/kg/min durante al menos 2 h o la duración del procedimiento. Inmediatamente después de su interrupción, se debe administrar 600 mg de dosis

	de carga de clopidogrel o 60 mg de prasugrel (este último se puede iniciar 30 min antes de que finalice la infusión). El ticagrelor (180 mg) se administra en el momento de la ICP.
Inhibidor del receptor GP IIa/IIIb	
TIROFIBÁN	Bolo de 25 mcg/kg i.v. durante 3 minutos, seguido de infusión de 0,15 mcg/kg/min máximo durante 18 horas. Contraindicación: hipertensión intracraneal previa, ictus isquémico en los últimos 30 días, fibrinólisis o recuento plaquetario <100.000/mm ³ .



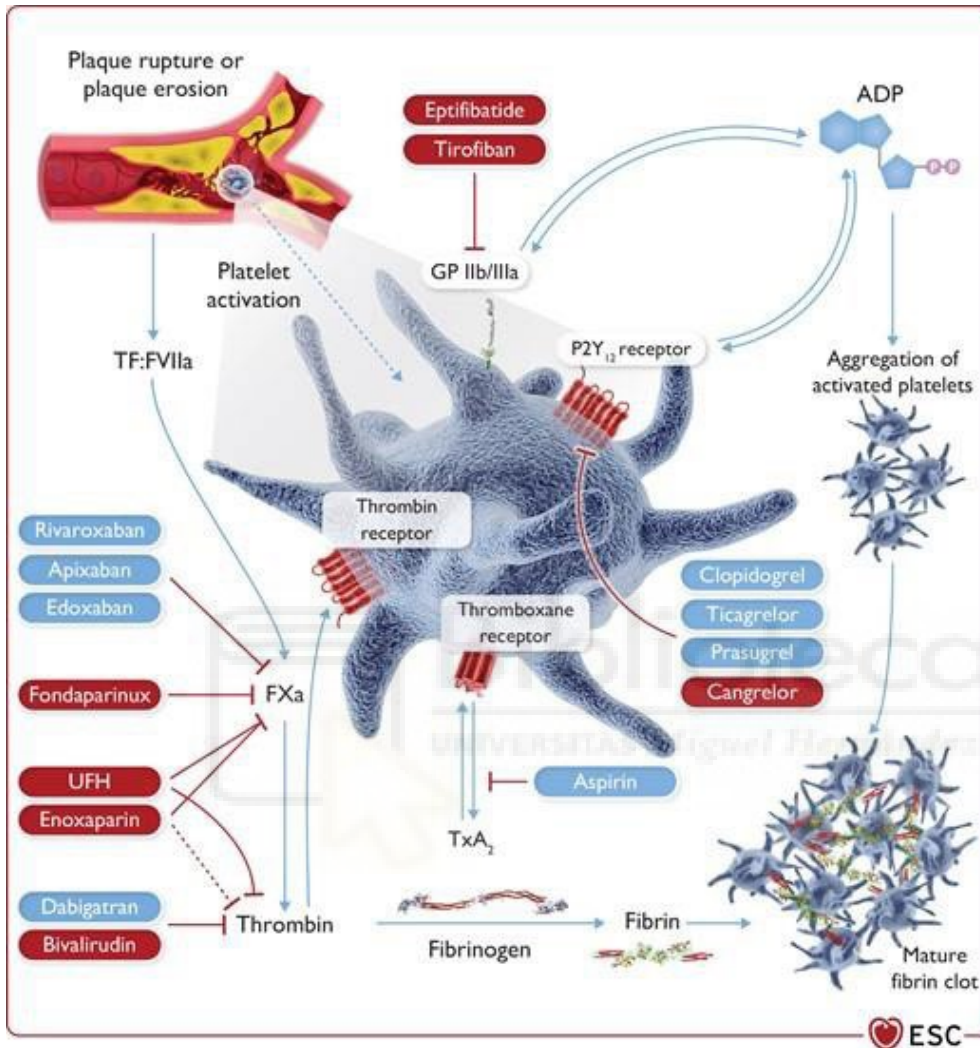
Tabla 4

NIVEL DE EVIDENCIA	
A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.
B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, registros o estudios retrospectivos.

CLASES DE RECOMENDACIÓN		
I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento /tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.	SE RECOMIENDA/ ESTÁ INDICADO
IIa	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento/tratamiento. El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.	SE DEBE CONSIDERAR
IIb	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento/tratamiento. La utilidad/eficacia está menos establecida por la opinión/evidencia.	PUEDE CONSIDERARSE
III	Evidencia o acuerdo general de que el procedimiento/tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.	NO ESTÁ RECOMENDADO

FIGURAS

Figura 1



Dianas farmacológicas de los diferentes tratamientos antitrombóticos²⁵

Figura 2

