PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 048-2021

Ticagrelor 90 mg

TABLETA

EN PACIENTES CON REINFARTO POR TROMBOSIS DE STENT POR FALLA A LA TERAPIA DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA CLOPIDOGREL MÁS ASPIRINA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, Octubre de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor-PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Ticagrelor 90 mg tableta, en pacientes con reinfarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 048-2021. Lima, Perú. Octubre 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 2
II. DATOS DE LA SOLICITUD 2
III. DATOS DEL MEDICAMENTO 2
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 2
a. PREGUNTA CLÍNICA 2
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 3
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 3
5.2. EPIDEMIOLOGÍA 5
5.3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO 5
VI. TRATAMIENTO 8
a. SUMARIOS 8
b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 11
c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 13
VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 14
a. **META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS** 14
b. **ESTUDIOS CLÍNICOS** 18
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD 18
a. **META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS** 18
b. **REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS** 18
IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD 19
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS Y CONSUMO 19
XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 21
a. **AGENCIAS REGULADORAS** 21
b. **LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD** 22
XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS 22
XIII. CONCLUSIÓN 23

I. ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud- EsSalud solicita la inclusión al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME), del medicamento ticagrelor 90 mg tabletas, para el en pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Ticagrelor 90 mg
Indicación específica:	Pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina
Institución que lo solicita:	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - Seguro Social – ESSALUD
Número de casos anuales:	1609 pacientes

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Ticagrelor
Formulación propuesta	Ticagrelor 90 mg
Verificación de Registro Sanitario[1] :	Cuenta con 05 registros sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME [2]:	Ácido acetil salicílico

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es la eficacia y seguridad de ticagrelor 90 mg tableta en pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina?

Descripción de la pregunta:

P	Pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina
I	Ticagrelor 90 mg más aspirina
C	Placebo
O	Eficacia: - Trombosis de stent - Infarto al miocardio no fatal - Necesidad de revascularización - Rehospitalización Seguridad: Eventos adversos

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Set 19]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

[2] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 Ago 20]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró principalmente los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), SISMED, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, y otras páginas (agencias HTA o revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, DynaMed, BMJ BestPractice.

La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, y a estudios en idiomas inglés y español.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos, restringido a los idiomas inglés y español, y limitado a estudios publicados principalmente en los últimos 10 años.

Las publicaciones excluidas fueron aquellas que luego de leer el título y el resumen no se enfocaban en la pregunta PICO. Luego, se eliminaron publicaciones duplicadas entre bases.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El infarto de miocardio (IM) se define como un evento clínico (o patológico) en el contexto de isquemia miocárdica en la que hay evidencia de lesión miocárdica. El diagnóstico se asegura cuando hay un aumento y / o disminución de la troponina (se prefieren los ensayos de alta sensibilidad) junto con evidencia de apoyo en forma de síntomas típicos, cambios electrocardiográficos (ECG) sugestivos o evidencia de imagen de una nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía regional del movimiento de la pared. [4]

Definiciones Joint Task Force - El Joint Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología, Colegio Americano de Cardiología Fundación, la Asociación Americana del Corazón, y la Federación Mundial del Corazón (ESC/ACC/AHA/WHF) aguda se define IM (2018) como la presencia de la lesión miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardíacos anormales en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda.
El grupo de trabajo conjunto refina la definición de IM mediante el desarrollo de una clasificación clínica de acuerdo con la supuesta causa próxima de la isquemia miocárdica:

[3] DiCenso A, Bayley L, Haynes B. Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evid Based Nurs [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 4];12(4):99–101. Available from: https://ebn.bmj.com/content/12/4/99.2

[4] Lincoff, A. M., & Cutlip, D. (2021, September). Infarto agudo de miocardio con elevación del ST: tratamiento antiplaquetario. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/acute-st-elevation-myocardial-infarction-antiplatelet-therapy?search=ticagrelor&source=search_result&selectedTitle=3~90&usage_type=default&display_rank=2

- Tipo 1: IM causado por enfermedad arterial coronaria aterotrombótica aguda y generalmente precipitado por rotura de placa aterosclerótica (rotura o erosión).

- Tipo 2: IM como consecuencia de un desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno.

  Esto incluye una multiplicidad de mecanismos potenciales que incluyen disección coronaria, vasoespasmo, émbolos, disfunción microvascular, así como aumentos en la demanda con o sin enfermedad arterial coronaria subyacente.

- Tipo 3: Pacientes con una presentación típica de isquemia / infarto de miocardio, como presuntos nuevos cambios electrocardiográficos isquémicos (ECG) o fibrilación ventricular, con muerte inesperada antes de que se puedan extraer muestras de sangre para biomarcadores o antes de su aparición en la sangre.

- Tipo 4a: el IM asociado con la intervención coronaria percutánea (ICP) se define de forma arbitraria. El IM tipo 4a requiere una elevación de los valores de troponina cardíaca (cTn) superior a cinco veces el percentil 99 del URL en pacientes con valores basales normales o, en pacientes con cTn elevada antes del procedimiento en los que los niveles de cTn son estables (variación del 20 por ciento) o disminuyendo, el cTn posterior al procedimiento debe aumentar> 20 por ciento a un valor absoluto más de cinco veces el percentil 99 de URL. Además, debe haber evidencia de nueva isquemia miocárdica, ya sea por cambios en el ECG, evidencia de imágenes o por complicaciones relacionadas con el procedimiento asociadas con un flujo sanguíneo coronario reducido, como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica principal o una oclusión / trombo de rama lateral, interrupción del flujo colateral, flujo lento o sin reflujo o embolización distal.

- Tipo 4b: una subcategoría de IM relacionado con PCI es la trombosis de stent / andamio. Esto se documenta mediante angiografía o autopsia utilizando los mismos criterios utilizados para el MI tipo 1.

- Tipo 5: Cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) El IM se define como una elevación de los valores de cTn> 10 veces el percentil 99 del URL en pacientes con valores de cTn basales normales. En pacientes con cTn elevada antes del procedimiento en los que los niveles de cTn son estables (variación del 20 por ciento) o disminuyen, la cTn posterior al procedimiento debe aumentar en> 20 por ciento. Sin embargo, el valor absoluto tras el procedimiento todavía debe ser> 10 veces el 99 ° percentil URL. Además, se requiere uno de los siguientes elementos:

  - Desarrollo de nuevas ondas Q patológicas

  - Nueva oclusión del injerto documentada angiográficamente o nueva oclusión nativa de la arteria coronaria

  - Evidencia de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía del movimiento de la pared regional en un patrón compatible con una etiología isquémica.

Después de la revascularización:

Después de la revascularización con CABG o PCI, la troponina puede aumentar. Las elevaciones transitorias de las troponinas pueden representar necrosis, aunque se desconoce

el mecanismo. Las elevaciones más altas se asocian con un peor pronóstico después de CABG.

IM previo:

De acuerdo con la Cuarta Definición Universal, cualquiera de los siguientes tres criterios satisface el diagnóstico de un IM previo o silencioso / no reconocido:

- Ondas Q anormales con o sin síntomas en ausencia de causas no isquémicas.
- Evidencia de imagen de pérdida de miocardio viable en un patrón compatible con etiología isquémica.
- Hallazgos patoanatómicos de un infarto de miocardio previo.

IM después de cirugía no cardíaca:

La lesión o el infarto de miocardio ocurren con frecuencia después de una cirugía no cardíaca en pacientes con mayor riesgo. Este tema se discute en otra parte.

5.2. EPIDEMIOLOGÍA [5]

- mediana de edad en la presentación 68 años en Estados Unidos.
- hombres (proporción hombre-mujer 3:2).

Incidencia/Prevalencia

- alrededor de 1 millón de ingresos hospitalarios anuales en Estados Unidos y alrededor de 2 millones anuales en Europa
- en Estados Unidos
  - > 780.000 personas desarrollan síndromes coronarios agudos (SCA)
  - alrededor del 70% de los pacientes con SCA tienen NSTE-ACS

En el Perú [6], La edad promedio fue 67.13 años (rango, 12 a 95 año). El 1.7% de los casos menores de 40 años, el 28.4% entre 41 y 60 años, el 55.6% con 61 a 80 años y el 14.3% mayores de 80 años. La edad promedio en hombres fue 65.73 años (rango, 12 a 95 años) y en mujeres fue 71.28 años (rango, 24 a 94 años). En hombres, el 2.0% menores de 40 años, el 32.3% entre 41 y 60 años, el 53.4% con 61 a 80 años y el 12.3% mayores de 80 años; en mujeres, el 0.9% de los casos menores de 40 años, el 16.6% entre 41 y 60 años, el 62.4% con 61 a 80 años y el 20.1% mayores de 80 años).

5.3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO [7]

Ticagrelor administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con:

[5] Dawn Abbot, J. (2018, November 30). Acute Coronary Syndromes. https://www.dynamed.com/condition/acute-coronary-syndromes#GUID-7D5736B9-6469-474B-9311-3EA12914B09C

[6] Navarro, P. R., Pariona, M., Urquiaga Calderón, J. A., Méndez Silva, F. J., Navarro, P. R., Pariona, M., Urquiaga Calderón, J. A., & Méndez Silva, F. J. (2020). Características clínicas y epidemiológicas del infarto de miocardio agudo en un hospital peruano de referencia. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica, 37(1), 74–80. https://doi.org/10.17843/RPMESP.2020.371.4527

[7] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2015). Ficha Técnica Brilique 90 mg. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110655013/FT_110655013.html

- síndromes coronarios agudos (SCA) o
- antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico.

Código ATC: B01AC24– Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina.

a. **FARMACODINAMIA**[7]

Mecanismo de acción

Ticagrelor es un medicamento que 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 P2Y12, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y12 mediada por el ADP. Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y12 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 CV tales como muerte, IM o ictus.

Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1).

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; cefalea), inhibición de la función plaquetaria (en sangre completa humana in vitro) y disnea. Sin embargo, no está claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y los resultados clínicos (ej.: morbilidad-mortalidad).

b. **FARMACOCINÉTICA**

El ticagrelor presenta una farmacocinética lineal y la exposición a ticagrelor y al metabolito activo (AR-C124910XX) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 1.260 mg.

<u>Absorción</u>

El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del tmáx de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del tmáx de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la Cmáx es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng*h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la Cmáx y 0,42 para el AUC. La farmacocinética de ticagrelor y AR-C124910XX en pacientes con antecedentes de IM fue en general similar a la de la población con SCA. Basado en un análisis farmacocinético poblacional del estudio PEGASUS la mediana de la Cmáx para ticagrelor fue de 391 ng/ml y el AUC fue de 3.801 ng*h/ml en el estado estacionario para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg la Cmáx fue de 627 ng/ml y el AUC fue de 6.255 ng*h/ml en el estado estacionario.

La biodisponibilidad absoluta media del ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC del ticagrelor y redujo en un 22% la Cmáx del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la Cmáx del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, el ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos. Ticagrelor así como su metabolito activo son sustratos de la P-gp.

Los comprimidos bucodispersables de ticagrelor, dispersados en la saliva y tragados sin agua o suspendidos en agua y administrados a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago, fueron bioequivalentes a los comprimidos recubiertos con película completos (AUC y Cmáx dentro de 80-125% para ticagrelor y el metabolito activo). Cuando los comprimidos bucodispersables se dispersaron en la saliva y se tragaron con agua, el AUC de ticagrelor fue similar, mientras que la Cmáx fue alrededor de un 15% más baja que para los comprimidos recubiertos con película. La pequeña diferencia en la Cmáx observada es poco probable que tenga relevancia clínica.

Distribución
El volumen de distribución en estado de equilibrio del ticagrelor es de 87,5 l. El ticagrelor y el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas humanas (>99,0%).

Biotransformación
CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo del ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A van desde la activación hasta la inhibición.

El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910XX, también es activo según demuestra su unión in vitro al receptor P2Y12 de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor.

Eliminación
La principal vía de eliminación del ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor con marcaje radiactivo, la recuperación media de la radiactividad es de aproximadamente el 84% (57,8% en las heces, 26,5% en orina). La recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fue inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente sea por secreción biliar. La media de la t1/2 fue de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y de 8,5 horas para el metabolito activo.

c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN[7]

Posología

Los pacientes tratados con ticagrelor deben tomar también una dosis baja de mantenimiento de AAS de 75-150 mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado.

Síndromes coronarios agudos

El tratamiento con ticagrelor debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Se recomienda continuar el tratamiento con ticagrelor 90 mg dos veces al día durante 12 meses en pacientes con SCA a menos que la interrupción esté clínicamente indicada.

Antecedentes de infarto de miocardio

Ticagrelor 60 mg dos veces al día es la dosis recomendada cuando se requiere tratamiento ampliado para pacientes con antecedentes de IM de hace al menos un año y alto riesgo de un acontecimiento aterotrombótico. El tratamiento se puede iniciar sin interrupción como terapia de continuación después del tratamiento inicial de un año con ticagrelor 90 mg u otro inhibidor del receptor de adenosín difosfato (ADP) en pacientes con SCA con un riesgo alto

de sufrir un acontecimiento aterotrombótico. El tratamiento se puede iniciar también hasta 2 años desde el IM, o en el plazo de un año después de suspender el tratamiento previo con un inhibidor del receptor de ADP. Hay escasos datos de eficacia y seguridad de ticagrelor más allá de 3 años de tratamiento ampliado.

Si fuera necesario un cambio de tratamiento, la primera dosis de ticagrelor se debe administrar 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiagregante plaquetario.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UPTODATE - *Infarto agudo de miocardio con elevación del ST: tratamiento antiplaquetario*[8]

La mayoría de los pacientes con STEMI agudo deben comenzar con la terapia antiplaquetaria dual (DAPT) con aspirina y un bloqueador del receptor P2Y 12 tan pronto como sea posible después de que se establezca el diagnóstico. La administración puede realizarse en la ambulancia o en el departamento de emergencias.

La dosis de carga de aspirina sin recubrimiento es de 162 a 325 mg. La primera tableta debe masticarse o triturarse para establecer rápidamente un nivel alto en sangre. Se produce una absorción más rápida con formulaciones sin recubrimiento entérico.

La elección del bloqueador del receptor P2Y 12 está determinada en parte por la estrategia de reperfusión elegida.

- Para los pacientes que reciben intervención coronaria percutánea primaria, comenzamos con **ticagrelor** (dosis de carga de 180 mg) o prasugrel (dosis de carga de 60 mg) en lugar de clopidogrel.
- Para los pacientes que reciben fibrinólisis, administramos una dosis de carga de clopidogrel (300 mg en pacientes de 75 años o menos o 75 mg en pacientes mayores de 75 años).
- Para el paciente poco común que probablemente necesitará una cirugía temprana de injerto de derivación de arteria coronaria, no administramos un bloqueador del receptor P2Y 12
- En pacientes que no serán reperfundidos, iniciamos **ticagrelor** (dosis de carga de 180 mg)

Para la mayoría de los pacientes con STEMI, no administramos un inhibidor de la glucoproteína IIb / IIIa antes de la angiografía coronaria en el laboratorio de cateterismo.

DYNAMED [9] - Síndrome Coronario Agudo

Administrar los siguientes medicamentos a pacientes con síndrome(s) coronario(s) agudo(s) (SCA) definido(s) o altamente probable(s):

[8] Lincoff, A. M., & Cutlip, D. (2021, September). Infarto agudo de miocardio con elevación del ST: tratamiento antiplaquetario. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/acute-st-elevation-myocardial-infarction-antiplatelet-therapy?search=ticagrelor&source=search_result&selectedTitle=3~90&usage_type=default&display_rank=2

[9] Dawn Abbot, J. (2018, November 30). Acute Coronary Syndromes. https://www.dynamed.com/condition/acute-coronary-syndromes#GUID-7D5736B9-6469-474B-9311-3EA12914B09C

- aspirina 162-325 mg (masticada) tan pronto como sea posible después de la presentación (Recomendación fuerte); considerar en sospecha de SCA (Recomendación débil)
- agregar terapia anticoagulante (como una de heparina no fraccionada, enoxaparina, bivalirudina o fondaparinux) a la terapia antiplaquetaria tan pronto como sea posible (Recomendación fuerte)
- agregar **ticagrelor** (180 mg y luego 90 mg dos veces al día) o clopidogrel (300 o 600 mg y luego 75 mg una vez al día) a la aspirina y al tratamiento anticoagulante lo antes posible, a menos que el paciente tenga contraindicaciones (como riesgo excesivo de sangrado) (Recomendación fuerte); considere el uso de ticagrelor sobre clopidogrel (Recomendación débil)
- nitroglicerina 0.3-0.4 mg por vía sublingual cada 5 minutos durante hasta 3 dosis a todos los pacientes con sospecha de SCA para molestias isquémicas continuas (Recomendación fuerte)
- Nitroglicerina INTRAVENOSA en las primeras 48 horas si el paciente tiene isquemia persistente, insuficiencia cardíaca o hipertensión no controlada (Recomendación fuerte)
- betabloqueante por vía oral dentro de las primeras 24 horas a menos que esté contraindicado o el paciente esté en riesgo de shock (Recomendación fuerte)
- inhibidor oral de la enzima convertidor de angiotensina (ECA) (si no hay hipotensión o contraindicaciones) dentro de las primeras 24 horas en pacientes con hipertensión o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40% (Recomendación fuerte)

- Dar oxígeno sólo si el paciente tiene saturación arterial < 90%, dificultad respiratoria, o si otras características de alto riesgo para la hipoxemia están presentes (Recomendación fuerte).
- Para pacientes con síntomas isquémicos persistentes o recurrentes después de betabloqueantes y nitratos:
  - dar bloqueadores orales de los canales de calcio no dihidropiridina de acción prolongada (por ejemplo, verapamilo o diltiazem) (Recomendación fuerte)
  - considere el sulfato de morfina IV (Recomendación débil)
- No le dé medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (excepto aspirina) (Recomendación fuerte).
- La evaluación del riesgo de probabilidad de SCA y los resultados adversos para determinar la necesidad de hospitalización y guiar el tratamiento se puede realizar utilizando múltiples puntuaciones, que incluyen:
  - Puntuación del Registro Global de Eventos Coronarios Agudos (GRACE)
  - Puntuación de trombólisis en el infarto de miocardio (TIMI)
  - Puntuación del infarto agudo de miocardio en Suiza (AMIS)
  - CRUSADE Puntuación sangrante

Estrategia invasiva versus guiada por isquemia (conservadora)

- El tratamiento adicional se basa en la decisión inicial entre la estrategia invasiva frente a la estrategia guiada por isquemia
  - la estrategia invasiva inmediata se refiere a la angiografía inmediata (≤ 2 horas), o lo más rápido posible después de la presentación inicial, con la intención de un procedimiento de revascularización.
  - la estrategia invasiva temprana se refiere a la angiografía ≤ 24 horas después del ingreso en pacientes con estabilización inicial

  - la estrategia invasiva diferida se refiere a la angiografía coronaria 25-72 horas después del ingreso en pacientes con estabilización inicial
  - la estrategia guiada por isquemia no incluye la angiografía inmediata, sino la posibilidad de angiografía basada en resultados de pruebas adicionales
- Proceder a la estrategia invasiva inmediata si es inestable (angina en curso, hemodinámica o eléctricamente) después del tratamiento inicial (Recomendación fuerte)
- Si está estable después del tratamiento inicial
  - Proceder con una estrategia invasiva inmediata si en algún momento se desarrolla inestabilidad después de la estabilización inicial (Recomendación fuerte).
  - Proceder con la estrategia invasiva temprana si es de alto riesgo (Recomendación fuerte).
- Si la estrategia invasiva inicial
  - considere **ticagrelor** sobre clopidogrel (Recomendación débil)
  - prasugrel es una opción en el momento de la intervención coronaria percutánea (ICP) y se prefiere a clopidogrel en pacientes no con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas (recomendación débil),pero no se recomienda si no se conoce la anatomía coronaria
  - considerar la posibilidad de administrar un inhibidor de la glicoproteína IV IIb/IIIa (eptifibatida o tirofiban) en el momento de la intervención coronaria percutánea (ICP) en pacientes de alto riesgo (como aquellos con niveles elevados de troponina, diabetes o depresión significativa del segmento ST) NO con alto riesgo de hemorragia
  - además de aspirina y **ticagrelor** o clopidogrel (Recomendación débil).
    - si no se trata previamente con **ticagrelor** o clopidogrel.
  - cangrelor puede considerarse como coadyuvante en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea que no han sido tratados con inhibidores deP2Y 12 (Recomendación débil)
- Considerar la estrategia invasiva diferida si el riesgo intermedio de eventos clínicos después de la estabilización inicial (Recomendación débil).
- Si el riesgo de eventos clínicos es bajo, use una de las siguientes estrategias antes del alta hospitalaria
  - estrategia invasiva diferida
  - estrategia guiada por isquemia

BESTPRACTICE BMJ - Infarto de miocardio con elevación del ST [10]

Administre un inhibidor de $P2Y_{12}$ además de la aspirina administrada en la fase inicial, como parte de la terapia antiplaquetaria.

- Verifique su protocolo local al decidir qué inhibidor P2Y 12 usar y el momento en que lo hará.

- El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) del Reino Unido recomienda la siguiente:

  - Si el paciente es elegible para una intervención coronaria percutánea primaria (ICP), iniciar la terapia antiplaquetaria doble durante la ICP:

    - Prasugrel, en combinación con aspirina, si el paciente aún no está tomando un anticoagulante

[10] Baruah, R. (2021). ST-elevation myocardial infarction Straight to the point of care. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000103/pdf/3000103/ST-elevation myocardial infarction.pdf

- Para pacientes de 75 años o más, el riesgo de hemorragia por el uso de Prasugrel debe sopesarse con su eficacia. Si el riesgo de sangrado de prasugrel es una preocupación en estos pacientes, **ticagrelor** o clopidogrel pueden ser utilizados como alternativas

En la actualidad, muchos hospitales del Reino Unido utilizan **ticagrelor** en lugar de Prasugrel, en pacientes que aún no están tomando un anticoagulante oral. La actualización de la guía de NICE (2020) requerirá un cambio en la práctica actual en el REINO UNIDO.

- Clopidogrel, en combinación con aspirina, si el paciente ya está tomando un anticoagulante.
- Si el paciente tiene fibrinólisis, inicie la terapia antiplaquetaria doble inmediatamente después:
- **Ticagrelor**, en combinación con aspirina, a menos que el paciente tenga un sangrado alto riesgo
- Clopidogrel, en combinación con aspirina o aspirina sola, para pacientes con una alta riesgo de hemorragia

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

AMERICAN HEART ASSOCIATION [11]

1. Aspirina 162 a 325 mg debe administrarse antes de la ICP primaria. (Grado decomprobación: B)
   Después de la ICP, la aspirina debe continuarse indefinidamente. (Grado decomprobación: A)
2. Se debe administrar una dosis de carga de un inhibidor del receptorP2Y 12 lo antes posible o en el momento de la ICP primaria a los pacientes con IAMCEST. Las opciones incluyen:
   a. Clopidogrel 600 mg (Grado decomprobación: B); o
   b. Prasugrel 60 mg (Grado decomprobación: B); o
   c. Ticagrelor 180 mg (Grado decomprobación: B)

3. El tratamiento con inhibidoresde P2Y12 debe administrarse durante 1 año a pacientes con IAMCEST que reciben un stent (BMS o DES) durante la ICP primaria utilizando las siguientes dosis de mantenimiento:
   a. Clopidogrel 75 mg diarios (Grado decomprobación: B); o
   b. Prasugrel 10 mg diarios (Grado decomprobación: B); o
   c. Ticagrelor 90 mg dos veces al día. (Grado decomprobación: B)

DAPT con aspirina y clopidogrel o prasugrel ha aumentado el riesgo de ICH en varios ensayos clínicos y poblaciones de pacientes (especialmente en aquellos con accidente cerebrovascular previo). En PLATO, el número de pacientes con accidente cerebrovascular previo fue pequeño, lo que limitó el poder para detectar diferencias de tratamiento en el sangrado intracraneal en este subgrupo. Hasta que se disponga de más datos, parecería prudente sopesar el posible aumento del riesgo de hemorragia intracraneal cuando se considera la adición de ticagrelor a la aspirina en pacientes con accidente cerebrovascular previo o ataque isquémico transitorio.

[11] Anderson, J. L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation, 127(4). https://doi.org/10.1161/CIR.0B013E3182742CF6

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK[12] - Acute coronary syndrome

En presencia de cambios electrocardiográficos isquémicos o elevación de la troponina cardíaca, los pacientes con síndrome coronario agudo deben ser tratados inmediatamente con aspirina (dosis de carga de 300 mg) y **ticagrelor** (dosis de carga de 180 mg)

La terapia combinada con aspirina y un antagonista del receptor P2Y12 mejora los resultados clínicos (MI recurrente y muerte) en pacientes con SCA. Las mejoras en la muerte y el infarto de miocardio pueden compensarse con un aumento de las tasas de sangrado. La elección del antagonista del receptor P2Y12 variará para diferentes subgrupos de pacientes y dependen de la presentación clínica.

Recomendaciones

- En presencia de cambios electrocardiográficos isquémicos o elevación de la troponina cardíaca, los pacientes con síndrome coronario agudo deben ser tratados inmediatamente con aspirina (dosis de carga de 300 mg) y ticagrelor (dosis de carga de 180 mg).

- Para los pacientes con síndrome coronario agudo que se someten a una intervención coronaria percutánea, se puede considerar la aspirina y el prasugrel (dosis de carga de 60 mg).

- Los pacientes con síndrome coronario agudo deben ser considerados para tomar aspirina (dosis de carga de 300 mg) y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg) cuando los riesgos (hemorragia) superan los beneficios (reducción de eventos aterotrombóticos recurrentes) de ticagrelor o prasugrel.

AUSTRALIA[13]

Entre los pacientes con SCA confirmado en riesgo intermedio a muy alto de isquemia recurrente eventos, uso de un inhibidor de P2Y12 (ticagrelor 180 mg por vía oral, luego 90 mg dos veces al día; o prasugrel 60 mg por vía oral, luego 10 mg al día, o clopidogrel 300-600 mg por vía oral, luego 75 mg por día) se recomienda además de la aspirina (**ticagrelor** o prasugrel preferido: consulte los consejos prácticos). (NHMRC Nivel de evidencia (LOE): IA; Grado de fuerza de la recomendación: Fuerte).

COLOMBIA[14]

Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio o alto, independiente de la estrategia de tratamiento inicial, incluyendo aquellos que recibieron previamente clopidogrel, el cual debe suspenderse una vez se inicie ticagrelor. Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA con ST que no hayan recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas y se planee intervención coronaria percutánea primaria. Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

---

[12] Health Improvement Scotland. (2016). Acute coronary syndrome. A national clinical guideline. SIGN 148 . https://www.sign.ac.uk/media/1084/sign148.pdf

[13] Chew, D. P. (2016). National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016 Contents. National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand, 897–951. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.06.789

[14] Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. (2013). Guía de Práctica Clínica para el Síndrome Coronario Agudo. https://medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias_2013/gpc_17prof_sal_sca.pdf

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

- **CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH** [15]

Este informe revisa la efectividad clínica y la efectividad clínica comparativa de clopidogrel, prasugrel y ticagrelor en adultos con elevación del ST o sin elevación del ST aguda síndrome coronario.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN
1. ¿Cuál es la eficacia clínica de clopidogrel, prasugrel y ticagrelor en adultos?
¿con SCA con elevación del ST o sin elevación del ST?
2. ¿Cuál es la eficacia clínica comparativa de clopidogrel, prasugrel y ticagrelor en adultos con SCA con elevación del ST o sin elevación del ST?
3. ¿Cuáles son los costos de tratamiento comparativos por día de los agentes antiplaquetarios utilizados para ACS, basado en la dosis diaria recomendada?

En comparación con la aspirina sola, la terapia dual (clopidogrel más aspirina) produce una significativa reducción de eventos cardiovasculares importantes en pacientes con SCA y en aquellos sometidos a ICP, con un mayor riesgo de hemorragia grave.

En comparación con la dosis de carga estándar (300 mg), una dosis de carga aumentada de clopidogrel (600 mg) reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores sin un aumento de hemorragia mayor en pacientes sometidos a PCI.

En comparación con clopidogrel, prasugrel disminuye las tasas de eventos isquémicos, incluyendo trombosis del stent, pero aumenta el riesgo de hemorragia grave y mortal en los pacientes sometidos a ICP, sin cambios en la mortalidad global.

Comparado con clopidogrel, el **ticagrelor** disminuye la tasa de mortalidad por todas las causas, mortalidad vascular, o infarto de miocardio, sin un aumento en la tasa de hemorragia mayor, pero con un aumento en el riesgo de hemorragia mayor no CABG.
Prasugrel y **ticagrelor** tienen una eficacia y seguridad similares, excepto que prasugrel es más protector para la trombosis del stent, con un mayor riesgo de hemorragia grave.

- **UK - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE**16

Se recomienda **ticagrelor** en combinación con aspirina en dosis bajas hasta por 12 meses como una opción de tratamiento en adultos con síndromes coronarios agudos (SCA), es decir, personas:

- con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), definido como elevación del ST o nuevo bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma, que los cardiólogos pretenden tratar con intervención coronaria percutánea primaria (ICP) o
- con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) o
- ingresado en el hospital con angina inestable, definida como cambios en la onda ST o T en el electrocardiograma sugestivos de isquemia más una de las características definidas en la sección 1.2. Antes de continuar con ticagrelor más allá del tratamiento inicial, el diagnóstico de angina inestable debe ser confirmado primero, idealmente por un cardiólogo.

[15] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2011). Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness. https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2011/RC0287_Treatments_for_ACS_final_abs.pdf
[16] UK National Institute for Health and Care Excellence. (2011). Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta236/chapter/1-guidance

A los efectos de esta guía, las características que se utilizarán para definir el tratamiento con ticagrelor para la angina inestable son: 60 años o más; infarto de miocardio previo o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) previo; enfermedad de las arterias coronarias con estenosis del 50% o más en al menos dos vasos; accidente cerebrovascular isquémico previo; accidente isquémico transitorio previo, estenosis carotídea de al menos el 50% o revascularización cerebral; diabetes mellitus; enfermedad arterial periférica; o disfunción renal crónica, definida como un aclaramiento de creatinina de menos de 60 ml por minuto por 1,73 m^2 de superficie corporal.

Sin Embargo, el Comité apreció que el número de pacientes por subgrupo puede haber sido demasiado pequeño para detectar una diferencia en la eficacia. El Comité escuchó del fabricante que no había corregido las comparaciones múltiples al analizar los muchos subgrupos. El Comité tomó nota del comentario de un consultado que decía que es poco probable que los pacientes con angina inestable se beneficien del ticagrelor porque el análisis de subgrupos muestra beneficios solo para los pacientes cuyos análisis de sangre después del evento índice fueron positivos para troponina. El Comité observó, sin embargo, que ni la prueba de interacción por presentación clínica de SCA ni la prueba de interacción por si un paciente tenía una prueba positiva o negativa para troponina eran positivas (valor de p para interacción 0,41 y 0,29 respectivamente). Por último, no se presentó evidencia de plausibilidad estadística o biológica para apoyar la modificación del efecto por presentación de SCA, y no hay ensayos que usen ticagrelor para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto,

- El Comité conocía los comentarios de los consultados y comentaristas de que la estimación de la mortalidad total seguía siendo "exploratoria". Esto se debió a que el plan de análisis para PLATO establecía que los puntos finales secundarios deberían probarse individualmente en un orden preestablecido, por lo que la mortalidad no debería haberse incluido porque siguió el resultado no estadísticamente significativo para el accidente cerebrovascular. El Comité era consciente de que el resultado de la asociación entre ticagrelor y la mortalidad total, aunque era exploratorio, tenía un HR de 0,78 y un IC del 95% de 0,69 a 0,89, por lo que era probable que reflejara una disminución real de la mortalidad total asociada con ticagrelor más aspirina.
- El Comité tomó nota de las preocupaciones en torno a la comparación indirecta de ticagrelor más aspirina y prasugrel más aspirina destacadas en la presentación del fabricante y reiteradas por el ERG. El Comité estuvo de acuerdo con esta opinión y concluyó que la eficacia relativa de ticagrelor más aspirina y prasugrel más aspirina era incierta. El Comité concluyó que no se podían hacer recomendaciones separadas para ticagrelor en comparación con prasugrel.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

- **Shah R et al (2017)** [17]

  Realizaron un metanálisis en red bayesiana de ECA para comparar la eficacia y seguridad de 3 inhibidores de P2Y12 orales de uso común en pacientes con SCA.

  En los modelos de comparación de tratamientos mixtos, clopidogrel disminuyó significativamente las tasas de MACE (major adverse cardiac events) en comparación con el placebo (Figura 1Figura 1). Tanto **ticagrelor** como prasugrel tuvieron tasas de MACE más bajas en comparación con clopidogrel, pero no se encontraron diferencias entre ellos (Figura 1). Sobre la base de la superficie bajo los

[17] Shah, R., Rashid, A., Hwang, I., Fan, T.-H. M., Khouzam, R. N., & Reed, G. L. (2017). Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. The American Journal of Cardiology, 1723–1728. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.011

valores de la curva de clasificación acumulativa derivados de los ensayos incluidos en nuestro metanálisis de red, **ticagrelor** tenía una probabilidad del 87% de ser clasificado como la mejor terapia para la prevención de MACE, mientras que prasugrel tenía una probabilidad del 79% (Figura 2)

El **ticagrelor** disminuyó la mortalidad por todas las causas en comparación con clopidogrel, pero mostró una tendencia de menor mortalidad en comparación con prasugrel que no fue significativa (Figura 1). De manera similar, el clopidogrel disminuyó la mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo, pero no hubo diferencias entre este y el prasugrel (Figura 1). En la clasificación de tratamiento, ticagrelor clasificó como la mejor terapia para reducir la mortalidad por todas las causas. Tenía un 94% de probabilidad de ser el mejor inhibidor de P2Y12 para prevenir la mortalidad por todas las causas; prasugrel y clopidogrel tenían probabilidades de 61% y 41%, respectivamente (Figura 2).

El ticagrelor también disminuyó la mortalidad CV en comparación con clopidogrel, pero no hubo diferencias entre clopidogrel y prasugrel (Figura 1). De manera similar, en la clasificación de tratamiento, ticagrelor se clasificó como la mejor terapia con un 80% de probabilidad de ser el mejor inhibidor de P2Y12 para prevenir la mortalidad CV (Figura 2).

Tanto el **ticagrelor** como el prasugrel disminuyeron el riesgo de infarto de miocardio recurrente en comparación con clopidogrel, pero no se encontraron diferencias entre ellos (Figura 1). En la clasificación de tratamiento, el ticagrelor tenía un 90% de probabilidad de ser el mejor inhibidor de P2Y12 para prevenir MI recurrente; prasugrel y clopidogrel tenían probabilidades de 75% y 33%, respectivamente. Prasugrel redujo el riesgo de trombosis del stent definitiva o probable en comparación con ticagrelor y clopidogrel (Figura 1). **Ticagrelor** también redujo el riesgo de trombosis del stent en comparación con clopidogrel (Figura 1). En la clasificación de tratamiento, prasugrel clasificó como el mejor inhibidor de P2Y12 para prevenir la trombosis del stent. Prasugrel y ticagrelor tuvieron 99% y 50% de probabilidades de ser la mejor terapia, respectivament (Figura 2). El riesgo de hemorragia mayor aumentó con clopidogrel en comparación con placebo, pero no hubo diferencias entre clopidogrel y ticagrelor (Figura 3). Por el contrario, prasugrel aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor en comparación con clopidogrel, pero mostró una tendencia no significativa hacia el aumento del riesgo de hemorragia en comparación con ticagrelor (Figura 3).

Figura 1. La comparación del metanálisis en red de varios inhibidores de P2Y12 para los resultados de (A) MACE, (B) mortalidad por todas las causas, (C) mortalidad CV, (D) infarto de miocardio recurrente y (E) trombosis del stent (definitiva / probable)

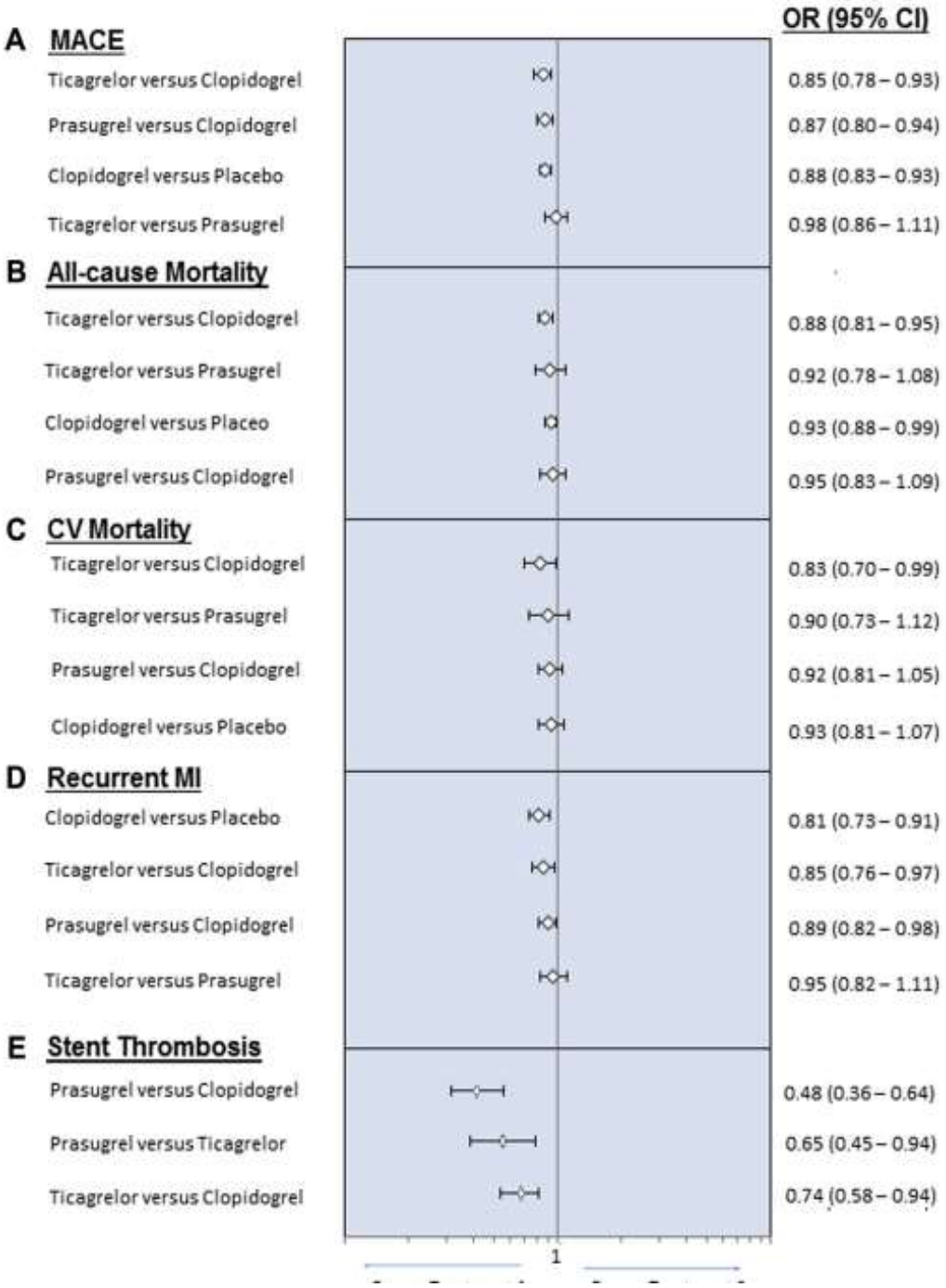


Figura 2. Superficie bajo los valores acumulados de la curva de clasificación. Los valores de SUCRA son probabilidades de la mejor terapia para (A) MACE, (B) mortalidad por todas las causas, (C) mortalidad CV, (D) infarto de miocardio recurrente y (E) trombosis del stent definitiva / probable.

A MACE

Treatment	SUCRA
Ticagrelor	0.870
Prasugrel	0.795
Clopidogrel	0.333
Placebo	0

C CV Mortality

Treatment	SUCRA
Ticagrelor	0.808
Prasugrel	0.652
Clopidogrel	0.351
Placebo	0.187

B All-cause Mortality

Treatment	SUCRA
Ticagrelor	0.948
Prasugrel	0.616
Clopidogrel	0.411
Placebo	0.023

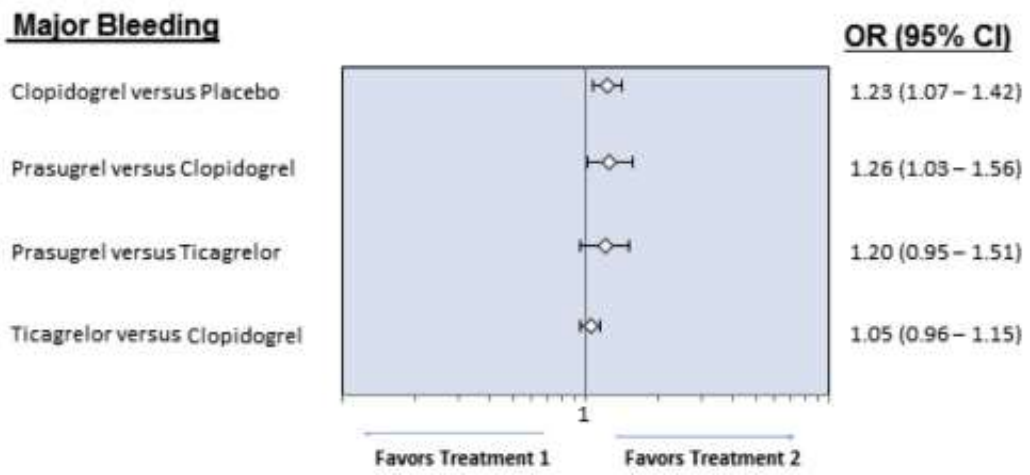
D Recurrent MI

Treatment	SUCRA
Ticagrelor	0.904
Prasugrel	0.757
Clopidogrel	0.338
Placebo	0

E Stent thrombosis

Treatment	SUCRA
Prasugrel	0.993
Ticagrelor	0.502
Clopidogrel	0.003

Figura 3. La comparación del metanálisis en red de varios inhibidores de P2Y12 para los resultados de (A) MACE, (B) mortalidad por todas las causas, (C) mortalidad CV, (D) MI recurrente y (E) trombosis del stent (definitiva / probable).



No se encontraron meta-análisis / revisiones sistemáticas adicionales que respondan la pregunta PICO planteada.

b. **ESTUDIOS CLÍNICOS**

- **Wallentin et al** [18]

Se realizó el estudio de Inhibición Plaquetaria y Resultados del Paciente (PLATO) para determinar si ticagrelor es superior al clopidogrel para la prevención de eventos vasculares y muerte en una amplia población de pacientes que presentan un síndrome coronario agudo.

A los 12 meses, el criterio de atención primaria (un compuesto de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) había ocurrido en el **9.8% de los pacientes que recibieron ticagrelor en comparación con el 11.7% de los que recibieron clopidogrel** (**cociente de riesgos, 0.84**; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,77 a 0,92; P<0.001).

Las pruebas jerárquicas predefinidas de los puntos finales secundarios mostraron diferencias en las tasas de otros puntos finales compuestos, así como el infarto de miocardio solo (5,8% en el grupo de ticagrelor frente al 6,9% en el grupo de clopidogrel, P = 0,005) y la muerte por causas vasculares (4,0% frente a 5,1%, P = 0,001) pero no solo el accidente cerebrovascular (1,5% frente a 1,3%, P = 0,22). La tasa de muerte por cualquier causa también se redujo con ticagrelor (4,5%, vs. 5,9% con clopidogrel; P<0.001).

No se encontraron diferencias significativas en las tasas de hemorragia grave entre los grupos de ticagrelor y clopidogrel (11,6% y 11,2%, respectivamente; P = 0,43), pero ticagrelor se asoció con una mayor tasa de sangrado mayor no relacionado con el injerto de derivación de la arteria coronaria (4,5% vs. 3,8%, P = 0,03), incluyendo más casos de sangrado intracraneal fatal y menos sangrado fatal de otros tipos.

Finalmente, el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel tuvo una reducción "modesta" en la tasa de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular sin un aumento en la tasa de hemorragia mayor general, pero con un aumento en la tasa de hemorragia no relacionada con el procedimiento, en pacientes que tienen un síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. **META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS**

No se encontraron meta-análisis / revisiones sistemáticas de seguridad que respondan la pregunta clínica planteada adicional al estudio de Shah R et al incluido en el apartado anterior de este informe.

b. **REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS**

- **LEXICOMP** [19]

[18] Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K. W., Scirica, B. M., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., & Harrington, R. A. (2010). Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa0904327, 361(11), 1045–1057. https://doi.org/10.1056/NEJMOA0904327

[19] Lexicomp. UpToDate. (2021). Ticagrelor: Drug information. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/ticagrelor-drug-information?search=lexicomp ticagrelor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#F16322904

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto, a menos que se especifique lo contrario. Como ocurre con todos los fármacos que pueden afectar a la hemostasia, el ticagrelor se asocia con hemorragia. La hemorragia puede ocurrir en prácticamente cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables, incluido el uso concurrente de múltiples agentes que alteran la hemostasia y la susceptibilidad del paciente.

> 10%:

Respiratorio: Disnea (14% a 21%)

1% a 10%:

Cardiovascular: anomalía del ECG (pausa ventricular: 2% a 6%)
Endocrino y metabólico: Gota (≤2%)
Gastrointestinal: Náuseas (4%)
Hematológicos y oncológicos: hemorragia mayor (4%), hemorragia menor (4%)
Sistema nervioso: mareos (5%)
Renal: aumento de la creatinina sérica (7%; transitorio; mecanismo indeterminado)
Frecuencia no definida: endocrino y metabólico: aumento de ácido úrico

Poscomercialización:

Cardiovascular: bloqueo auriculoventricular, bradicardia
Dermatológico: erupción cutánea
Hematológico y oncológico: púrpura trombocitopénica trombótica (Wang 2018)
Hipersensibilidad: angioedema, reacción de hipersensibilidad.
Sistema nervioso: apnea del sueño (central; Paboeuf 2019)
Respiratorio: respiración de Cheyne-Stokes
Varios: anomalía en las pruebas de laboratorio (pruebas funcionales plaquetarias falsas negativas, incluido el ensayo de agregación plaquetaria inducida por heparina

IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Ticagrelor 90 mg tab es un medicamento no incluido en el PNUME 2018. [20] Ticagrelor 90 mg tab es un medicamento que cuenta con 05 registros sanitarios vigentes en Perú. [21]

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS Y CONSUMO

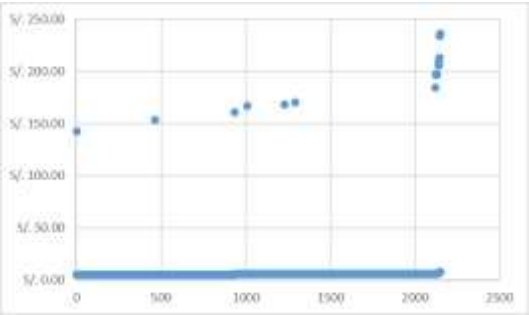
Información de precios reportados del medicamento

a. **Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID**

En la página web del Sistema Nacional de Información de Precios del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud se buscó el precio de ticagrelor en el mercado peruano.[22] Se obtuvo las siguientes medidas de tendencia central sobre ello:

[20] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2021 Aug 04]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf
[21] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2021 Set 30. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[22] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. Brilique: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Set 30]. Available from: http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto

Medidas de Tendencia Central	Ticagrelor 90 mg
Promedio	S/. 7.42
Mediana	S/. 5.58
Moda	S/. 5.11
Límite Superior	S/. 236.12
Límite Inferior	S/. 5.11



b. **SISMED web**

Se realizó una búsqueda a través de la aplicación web del SISMED, no encontrándose registro. [23]

c. **SEACE 3.0**

Se realizó la búsqueda en el SEACE [24], encontrándose registro de compra de ticagrelor 90 mg realizado por el Hospital Nacional Hipólito Unánue el año 2019.

Medicamento	Presentación	Cantidad	Costo unitario
Ticagrelor 90 mg	Comprimido.	30 240	S/ 4.76

d. **Seguro Integral de Salud**

Se revisó los precios de compra reportados por las Unidades Ejecutoras en el CATPREC (Catálogo de Precios) a 2016 y los precios de operación SIS. Se obtuvo los siguiente:

Medicamento	Precio Mínimo	Precio Máximo	Precio de Operación SIS Min	Precio de Operación SIS Max
Ticagrelor	S/ 4.76	S/ 5.06	S/ 4.80	S/ 6.33

e. **ESSALUD**

Respecto al precio reportado por el Seguro Social ESSALUD se tiene:

Tabla 1. Precio promedio de Ticagrelor. 2019.

Medicamento	Presentación	Costo unitario
Ticagrelor 90 mg	Comprimido.	S/. 4.8 (3.99 – 5.62)

La dosis de administración de ticagrelor corresponde a 90 mg dos veces al día, durante un año de tratamiento lo cual involucraría un costo de S/3,504.00 anual por paciente.

[23] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. (2021). Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgico. Consulta sobre Disponibilidad de Medicamentos: TICAGRELOR. https://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx

[24] Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado. (2019). Buscador Público SE@CE 3.0. Buscador de Procedimientos de Selección. Bien: Ticagrelor. https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#

Información de Consumo del Medicamento

a. Ministerio de Salud a través de la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas

Se revisó información disponible de consumo entre el periodo febrero 2020 y enero 2021. Se encontró la siguiente información de consumo de 11,952 unidades de Ticagrelor 90 mg tableta.

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Foods and Drugs Administration[25]

Ticagrelor es un inhibidor de plaquetas P2Y12 indicado para reducir la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o antecedentes de infarto de miocardio (MI). Durante al menos los primeros 12 meses posteriores al SCA, es superior al clopidogrel. Ticagrelor también reduce la tasa de trombosis del stent en pacientes a los que se les ha colocado un stent para el tratamiento del SCA.

Agencia Europea de Medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [26]

Ticagrelor administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con:
- síndromes coronarios agudos (SCA) o
- antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico.

UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency [27]

Ticagrelor, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con :

- síndromes coronarios agudos (SCA) o
- antecedentes de infarto de miocardio (IM) y un alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico

Australian Government – Department of Health – Therapeutic Goods Administration[28]

Ticagrelor, en combinación con aspirina, está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos (muertecardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular)en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable [UA], infarto de miocardio sin elevación del ST [NSTEMI] o infarto de miocardio con elevación del ST [STEMI]), incluidos los pacientes tratados médicamente y aquellos

[25] U.S. Food & Drugs Administration. (2016). BRILINTA® (ticagrelor) tablets, for oral use. Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022433s020lbl.pdf
[26] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2015). Ficha Técnica Brilique 90 mg. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110655013/FT_110655013.html
[27] UK Electronic Medicines Compendium (EMC). (2021, January). Brilique 90 mg film coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) . https://www.medicines.org.uk/emc/product/5767/smpc
[28] Australian Healthdirect. (2021, August). Brilinta TM. Healthdirect Australia. https://www.healthdirect.gov.au/medicines/brand/amt,32101000036105/brilinta

que se manejan con intervención coronaria percutánea (ICP) o bypass de la arteria coronaria s injerto (CABG).

b. **LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

Ticagrelor 90 mg tableta no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud. [29, 30]

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

El Seguro Social de Salud- EsSalud solicita la inclusión al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME) el medicamento ticagrelor 90 mg tabletas, para el en pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina. El solicitante reporta 1609 casos al año de este contexto clínico.

El infarto de miocardio (IM) se define como un evento clínico (o patológico) en el contexto de isquemia miocárdica en la que hay evidencia de lesión miocárdica. El diagnóstico se asegura cuando hay un aumento y / o disminución de la troponina (se prefieren los ensayos de alta sensibilidad) junto con evidencia de apoyo en forma de síntomas típicos, cambios electrocardiográficos (ECG) sugestivos o evidencia de imagen de una nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía regional del movimiento de la pared.

Ticagrelor administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con: síndromes coronarios agudos (SCA) o antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico.

En el sumario UptoDate (Setiembre 2021) considera el uso de ticagrelor para los pacientes que reciben intervención coronaria percutánea primaria. Dynamed (Noviembre 2018) considera dentro de la estrategia invasiva inicial por isquemia al ticagrelor además de aspirina. En BMJ Best Practice (Octubre 2021) se considera para infarto de miocardio con elevación de ST la utilización de ticagrelor en combinación con aspirina.

Sobre las guías de práctica clínica: el documento "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (EE.UU., 2014)", "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction (EUU, 2013)", "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) (Europa, 2016)", "Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST (Europa, 2012)", "Acute coronary síndrome (Reino Unido, 2016)", "National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016 (Australia, 2016)" recomiendan o refieren el uso de utilización ticagrelor en pacientes adultos con síndrome isquémico coronario agudo.

[29] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1
[30] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1

Sobre las evaluaciones de tecnologías sanitarias: el documento de la CADTH "Ticagrelor (Canadá, 2016)" recomienda que el ticagrelor sea reembolsado cuando se coadministra con ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y un alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico. El documento "Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness" (Canadá, 2011) concluye que ticagrelor disminuye la tasa de mortabilidad por todas las causas, mortalidad vascular, o infarto de miocardio. El documento "Ticagrelor for the treatment of acute coronary síndromes (Reino Unido, 2013)", "Guía de Práctica Clínica para el Síndrome Coronario Agudo (Colombia)" recomienda ticagrelor en combinación con aspirina como una opción de tratamiento en adultos con síndromes coronarios agudos.

Sobre los meta-análisis / revisiones sistemáticas de eficacia / efectividad y seguridad, Shah R et al (2017) con la realización de un metanálisis en red bayesiana concluye un beneficio modesto por parte del ticagrelor comparado con el clopidogrel, sin embargo no fue significativamente estadístico. No se encontraron meta-análisis/revisiones sistemáticas adicionales que respondan la pregunta PICO planteada.

No se encontraron meta-análisis / revisiones sistemáticas de seguridad que respondan la pregunta clínica planteada adicional al estudio de Shah R et al incluido en este informe. De los meta-análisis / revisiones sistemáticas para seguridad no se encontraron estudios adicionales con información sobre seguridad de los reportados en el apartados anterior. En los reportes de reacciones adversas, se presentan como muy frecuentes: hemorragias por trastornos sanguíneos, hiperucemia, disnea.

Ticagrelor 90 mg no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.

Ticagrelor 90 mg tableta es un medicamento que cuenta con 05 registros sanitarios vigentes en el Perú.

XIII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento ticagrelor 90 mg como tratamiento en pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 2. Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado	Seleccionados
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	Search: ("Acute Coronary Syndrome"[MeSH Terms]) AND "ticagrelor"[MeSH Terms] AND(meta-analysis[Filter] AND "percutaneous coronary intervention"[MeSH Terms] Filters: Meta-Analysis, in the last 5 years, Humans Sort by: Most Recent ("Acute Coronary Syndrome"[MeSH Terms] AND "ticagrelor"[MeSH Terms] AND "meta analysis"[Publication Type] AND "percutaneous coronary intervention"[MeSH Terms]) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter]) AND (humans[Filter])) Translations meta-analysis[Filter]: meta-analysis [PT] Warnings ("Acute Coronary Syndrome"[MeSH Terms]) AND "ticagrelor"[MeSH Terms] AND(meta-analysis[Filter] AND "percutaneous coronary intervention"[MeSH Terms]	16	1