



Posicionamiento Terapéutico (PT) para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria de eventos cardiovasculares, prevención secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Noviembre 2021

**Posicionamiento terapéutico No. 8 de 2021  
(Informe final)**



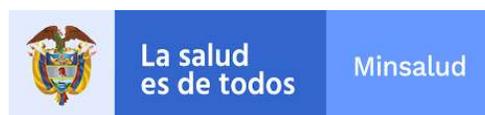
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



La salud  
es de todos

Minsalud



## Posicionamiento terapéutico No. 8 de 2021 (Informe final)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Grupo desarrollador**

#### **Dirección técnica**

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Estrada Orozco Kelly Patricia. Médica cirujana. Msc en Neurociencias. MSc en Epidemiología Clínica. Experta en Mejora continua de la Calidad. PhDc en Salud Pública. PhDc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

#### **Expertos en evaluación de efectividad y seguridad**

Cortes Muñoz Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica. MSc Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Cortes Palacio Katherinne María. Médico. Especialista en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Gutiérrez Rabá Aura Victoria. Médico, Especialista en Epidemiología Clínica, candidata a Maestría en Epidemiología Clínica, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Jaramillo Sánchez Laura María. Gerente en Sistemas de Información en Salud, Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Lozano Lesmes Lina Yessenia. Enfermera, Magister en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ospina Lizarazo Nathalie. Nutricionista Dietista. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en evaluación económica**

Barbosa Ana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Osorio Cuevas, Diana Isabel. Economista, MSc en Economía de la Salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Jaramillo Paola. Economista, MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en las tecnologías en salud**

Bonilla Ingrid. Química Farmacéutica, MSc en Ciencias Biomédicas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud– IETS.

### **Profesionales clínicos**

Isaza Restrepo Daniel. Médico cirujano. Especialista en cirugía general y cirugía cardiovascular. Fellow en cirugía cardiovascular mínima invasiva y robótica. Asociación Colombiana de Cardiología.

Mendoza Beltrán Fernán del Cristo. Presidente de la Asociación Colombiana de Cardiología. Médico Cirujano. Especialista en medicina interna y cardiología. Especialista en medicina crítica y cuidado intensivo. Especialista en bioética, epidemiología clínica y docencia universitaria. Máster en avances en cardiología.

### **Profesionales clínicos participantes en los paneles**

Jaramillo Isaza Juan Santiago. Médico cirujano. Especialista en cirugía general y cirugía cardiovascular. Fellow en cirugía cardiovascular mínima invasiva y robótica. Experto independiente

Montes Zabala Lorena. Médica cirujana. Especialista en medicina interna y cardiología. Experta independiente

Salamanca Ortiz Henry David. Médico cirujano. Especialista en medicina familiar, en gerencia de calidad en salud y en docencia universitaria. Experto independiente.

### **Revisores pares DRBCTAS**

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Gutiérrez Álvarez, Olinda. Médica y Cirujana General, Máster en dirección y gestión de los sistemas de la seguridad social, Especialista en Economía y Gestión de la salud; Especialista en Sistemas de Garantía de calidad y Auditoria de servicios de salud. Subdirectora de Beneficios en Aseguramiento. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano. Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Rozo Morales Anny Patricia. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia de Calidad en Salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud– Ministerio de Salud y Protección Social.

Gómez Edelberto. Médico y Cirujano. Abogado. Especialista en Administración Hospitalaria. Especialista en Gerencia de Proyectos. Especialista en Derecho Laboral y Seguridad Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza Luis Hernando. Químico Farmacéutico. MSc. Economía de la Salud y farmacoconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 251 de 2021.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Ávila Ibáñez, D.F., Barbosa, A.M, Bonilla, I, Cortes Muñoz, A.J., Cortes Palacio, K.M., Gutiérrez Rabá, A.V., ... Ospina Lizarazo, N. Informe técnico del Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria de eventos cardiovasculares, prevención secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2021.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - Min Salud, 2021.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

## Tabla de contenido

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>16</b>
1.1	<b>Generalidades de la condición de salud</b>	<b>20</b>
1.1.1	Definición y epidemiología	20
1.1.2	Mecanismos fisiopatológicos e historia natural	21
1.1.3	Diagnóstico y tratamiento	22
1.1.3.1	Papel de los antiagregantes plaquetarios en la enfermedad cardiovascular	23
1.1.3.2	Terapia antiplaquetaria dual	24
<b>2</b>	<b>Alcance</b>	<b>25</b>
2.1	<b>Pregunta de investigación preliminar</b>	<b>26</b>
2.2	<b>Refinamiento de la pregunta</b>	<b>28</b>
2.2.1	Panel de expertos	28
2.2.1.1	Objetivo	28
2.2.1.2	Metodología	28
2.2.1.3	Participantes	28
2.2.1.4	Desarrollo del panel	28
2.2.1.5	Temas discutidos en el panel	29
2.2.1.6	Resultados	32
2.3	<b>Pregunta de investigación final</b>	<b>32</b>
2.3.1	Pregunta de investigación en formato PICO	32
2.3.2	Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos	34
2.4	<b>Objetivo</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características</b>	<b>35</b>
3.1	<b>Generalidades del grupo terapéutico</b>	<b>35</b>
3.2	<b>Principios activos que conforman el grupo terapéutico</b>	<b>36</b>
3.3	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>38</b>
3.4	<b>Esquemas de dosificación antiagregantes plaquetarios</b>	<b>38</b>
3.5	<b>Efectos adversos antiagregantes plaquetarios</b>	<b>39</b>
3.6	<b>Interacciones medicamentosas antiagregantes plaquetarios</b>	<b>44</b>
3.7	<b>Información de vigilancia post – comercialización</b>	<b>47</b>
3.8	<b>Registros sanitarios antiagregantes plaquetarios en Colombia</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología</b>	<b>48</b>
4.1	<b>Metodología</b>	<b>48</b>

4.1.1	Pregunta y alcance del posicionamiento.....	48
4.1.2	Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud 48	
4.1.3	Búsqueda de información.....	49
4.1.3.1	Criterios de elegibilidad.....	49
4.1.3.2	Fuentes de información.....	51
4.1.3.3	Estrategias de búsqueda.....	52
4.1.4	Tamización de referencias y selección de estudios.....	52
4.1.5	Extracción de información.....	52
4.1.6	Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....	53
4.1.7	Evaluación de la certeza en la evidencia.....	53
4.1.8	Síntesis de la evidencia y análisis estadístico.....	53
<b>4.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>53</b>
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	53
4.2.2	Evaluación de calidad de los estudios.....	54
4.2.3	Síntesis de la evidencia.....	54
4.2.3.1	Evaluación de efectividad.....	58
4.2.3.2	Evaluación de seguridad.....	69
4.2.3.3	Conclusiones.....	75
<b>5</b>	<b>Evaluación económica.....</b>	<b>76</b>
<b>5.1</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>76</b>
5.1.1	Problema de decisión y marco del análisis.....	76
5.1.1.1	Población objetivo.....	77
5.1.1.2	Alternativas de evaluación.....	78
5.1.1.3	Desenlaces.....	79
5.1.1.4	Horizonte temporal y tasa de descuento.....	79
5.1.1.5	Perspectiva.....	79
5.1.2	Métodos de modelación.....	80
5.1.2.1	Revisión sistemática de literatura económica.....	80
5.1.2.2	Modelos de decisión.....	81
5.1.3	Identificación, medición y valoración de los costos.....	84
5.1.3.1	Costos del tratamiento farmacológico.....	84
5.1.3.2	Costos de los eventos en salud.....	88
5.1.4	Probabilidades de transición.....	88

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

5.1.5	Desenlaces y valoración.....	92
5.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	93
<b>5.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>95</b>
5.2.1	Resultados del modelo para pacientes con antecedentes de Síndrome Coronario Agudo (SCA) .....	95
5.2.1.1	Caso base .....	95
5.2.1.2	Análisis de sensibilidad.....	97
5.2.2	Resultados del modelo para pacientes Síndrome Coronario Agudo con cirugía de revascularización miocárdica .....	101
5.2.2.1	Caso base .....	101
5.2.2.2	Análisis de sensibilidad.....	102
5.2.3	Resultados del modelo para pacientes con antecedentes de Ataque Cerebrovascular Isquémico (ACVI) .....	108
5.2.3.1	Resultados para las alternativas ASA vs ASA + clopidogrel .....	108
5.2.3.1.1	Caso base .....	108
5.2.3.1.2	Análisis de sensibilidad.....	110
5.2.3.2	Resultados para las alternativas ASA vs clopidogrel .....	113
5.2.3.2.1	Caso base .....	113
5.2.3.2.2	Análisis de sensibilidad.....	114
5.2.4	Resultados del modelo para pacientes con Enfermedad Arterial Periférica (EAP) .....	117
5.2.4.1	Caso base .....	117
5.2.4.2	Análisis de sensibilidad.....	118
<b>6</b>	<b>Valoración del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>123</b>
<b>6.1</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>123</b>
6.1.1	Participantes.....	123
6.1.2	Desarrollo del panel.....	123
6.1.3	Discusión.....	123
6.1.4	Votación .....	124
<b>6.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>125</b>
<b>6.3</b>	<b>Recomendación de posicionamiento terapéutico.....</b>	<b>127</b>
<b>6.4</b>	<b>Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>128</b>
<b>7</b>	<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>129</b>

## Listado de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y prevención de eventos trombóticos en pacientes con stent coronario. ....	26
Tabla 2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el uso de antiagregantes plaquetarios en prevención de eventos cardiovasculares en la ECV aterosclerótica y eventos trombóticos tras implante de stent coronarios. ....	32
Tabla 3: Principios activos evaluados según clasificación ATC .....	37
Tabla 4. Esquemas de dosificación de antiagregantes plaquetarios.....	39
Tabla 5. Efectos adversos de antiagregantes plaquetarios.....	39
Tabla 6. Interacciones medicamentosas de antiagregantes plaquetarios .....	44
Tabla 7. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....	48
Tabla 8. Clasificación de los desenlaces.....	49
Tabla 9. Grupos clínicos y comparaciones.....	54
Tabla 10. Desenlaces de mortalidad para síndrome coronario agudo con ICP.....	59
Tabla 11. Desenlaces críticos para síndrome coronario agudo con ICP .....	60
Tabla 12. Desenlace trombosis definitiva o probable del stent.....	62
Tabla 13. Desenlaces críticos para síndrome coronario sin revascularización. ....	63
Tabla 14. Desenlaces críticos para pacientes con cirugía de revascularización miocárdica.....	64
<b>Tabla 15. Desenlaces de mortalidad para ataque cerebrovascular .....</b>	<b>65</b>
Tabla 16. Desenlaces críticos para ataque cerebrovascular (ACV) .....	66
<b>Tabla 17. Desenlaces de mortalidad para enfermedad arterial periférica .....</b>	<b>68</b>
<b>Tabla 18. Desenlaces críticos para enfermedad arterial periférica .....</b>	<b>68</b>
Tabla 19. Definiciones de sangrado mayor .....	69
Tabla 20. Desenlace de sangrado mayor para síndrome coronario agudo con ICP .....	71

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Tabla 21. Desenlace de sangrado mayor para síndrome coronario sin revascularización.....	72
Tabla 22. Desenlace de sangrado mayor para cirugía de revascularización miocárdica.....	73
Tabla 23. Desenlaces de sangrado para ataque cerebrovascular .....	74
Tabla 24. Desenlace de sangrado mayor para enfermedad arterial periférica .....	75
Tabla 25. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica.....	77
Tabla 26. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico.....	79
Tabla 27. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación .....	86
Tabla 28. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico .....	87
Tabla 29 Costos asociados a los eventos en salud (anual) .....	88
Tabla 30 Probabilidades de transición grupo terapéutico SCA .....	90
Tabla 31 Probabilidades de transición grupo terapéutico SCA con cirugía de revascularización miocárdica .....	90
Tabla 32 Probabilidades de transición grupo terapéutico ACVI .....	91
Tabla 33 Probabilidades de transición grupo terapéutico EAP .....	92
Tabla 34 Ponderaciones de utilidad .....	93
Tabla 35 Resultados del modelo para pacientes Síndrome Coronario Agudo .....	95
Tabla 36. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto .....	96
Tabla 37 Resultados del modelo para pacientes SCA con cirugía de revascularización miocárdica .....	101
Tabla 38. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto .....	102
Tabla 39 Resultados del modelo para pacientes con ACVI .....	108
Tabla 40 Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto .....	109
Tabla 41 Resultados del modelo para pacientes con ACVI .....	113
Tabla 42. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto .....	114
Tabla 43 Resultados del modelo para pacientes con EAP.....	117
Tabla 44. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto .....	118

Tabla 45. Resultados de la votación individual y final para los posicionamiento terapéuticos según grupo clínico.....	125
---	-----

Tabla 46. Posicionamiento terapéutico .....	127
---	-----

## Listado de figuras

Figura 1. Representación de la clasificación ATC de los inhibidores de la agregación plaquetaria para las condiciones de salud evaluadas. ....	37
--	----

Figura 2. Modelo de decisión para pacientes con SCA.....	82
--	----

Figura 3. Modelo de decisión para pacientes con ACVI y SCA y cirugía de revascularización.....	83
--	----

Figura 4. Modelo de decisión para pacientes con EAP .....	84
---	----

Figura 5. Plano de costo efectividad para el modelo SCA .....	96
---	----

Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión).....	97
---	----

<b>Figura 7. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)</b> .....	98
--	----

Figura 8. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo .....	100
--	-----

Figura 9. Plano de costo efectividad para el modelo SCA con cirugía de revascularización.....	102
---	-----

Figura 10. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión).....	103
--	-----

Figura 11. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad) .....	104
--	-----

Figura 12. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo .....	105
---	-----

<b>Figura 13. Plano de costo efectividad para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo</b> .....	109
--	-----

<b>Figura 14. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión)</b> .....	110
--	-----

<b>Figura 15. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)</b> .....	111
---	-----

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

<b>Figura 16. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo</b> .....	112
Figura 17. Plano de costo efectividad para el modelo SCA .....	113
Figura 18. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (grafico de dispersión).....	114
<b>Figura 19. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)</b> .....	115
Figura 20. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo .....	116
Figura 21. Plano de costo efectividad para el modelo EAP.....	118
Figura 22. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión).....	119
<b>Figura 23. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)</b> .....	120
Figura 24. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo .....	121
<b>Figura 25. Formulario para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.</b> .....	125

## Lista de abreviaturas y siglas

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACV	Ataque cerebrovascular
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
AIT	Ataque isquémico transitorio
ASA	Ácido acetil salicílico
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECV	Enfermedad cardiovascular
EMA	European Medicines Agency
ENT	Enfermedad crónica no transmisible
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries
ICP	Intervención coronaria percutánea
IM	Infarto del miocardio
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
LDL-c	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
MACE	Major adverse cardiovascular events
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de Naciones Unidas
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SCA	Síndrome coronario agudo

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

SCAEST Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

TIMI Thrombosis in Myocardial Infarction

## **Posicionamiento Terapéutico (PT) para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de *stent* coronarios**

### **1 Introducción**

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de realizar un posicionamiento para cada uno de los siguientes grupos:

- Prevención primaria de eventos cardiovasculares (antes de que ocurran) en pacientes con alto riesgo.
- Prevención secundaria de eventos cardiovasculares (después de que ya ha ocurrido un primer evento), para evitar su repetición.
- Prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios.

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (en medicina interna y cardiología, medicina crítica y cuidado intensivo, cirugía general y cirugía cardiovascular) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

Como el posicionamiento terapéutico implica la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica.

Para la realización del posicionamiento terapéutico se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas. La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento. Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es como ya se mencionó el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país y con evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Para definir el alcance de la evaluación de efectividad y seguridad (es decir, la población, intervenciones, comparadores y desenlaces) el grupo desarrollador construyó una pregunta de investigación preliminar a partir de las siguientes fuentes: (a) revisión de registros sanitarios en el INVIMA con moléculas aprobadas para el tratamiento de la condición de salud y que cuenten con registros sanitarios en los estados mencionados anteriormente, (b) estándares sobre el manejo de la condición de salud en el país e internacionales (guías de práctica clínica y

protocolos de manejo) y (c) revisiones sistemáticas de la literatura. Esta pregunta preliminar fue llevada a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a la pregunta de investigación de la fase dos del desarrollo de este informe de posicionamiento: el proceso de búsqueda, tamización, selección y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad.

Durante el proceso de determinación de alcance, objetivos, revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de seguridad y efectividad, es posible que algunas intervenciones que no cuentan con registro INVIMA para la condición de interés, o tecnologías no disponibles en Colombia sean revisadas (en el apartado correspondiente a la definición del alcance y de la evaluación de efectividad y seguridad) con el fin de reconocer el estado del arte sobre el manejo de la condición de interés y como estrategia para resolver muchas de las limitaciones derivadas de ausencia de evidencia de comparaciones directas entre las intervenciones disponibles en el país. Con la intención de lograr una representación mucho más fiel del contexto de salud colombiano y que oriente de manera significativa el ejercicio de posicionamiento terapéutico, se incluyeron análisis estadísticos de comparaciones indirectas, utilizando evidencia de intervenciones no disponibles o no autorizadas en el país como intervenciones puentes para lograr las comparaciones de interés, que para el caso de este posicionamiento, son las comparaciones entre todas las intervenciones que tienen una misma indicación en el abordaje clínico de la condición de interés, aprobadas por el organismo regulador INVIMA, y se encuentran en los estados de comercialización mencionados anteriormente. La información sobre estas tecnologías se sintetiza brevemente en las dos primeras fases del proceso (definición del alcance y evaluación de efectividad y seguridad), para minimizar el riesgo de sesgo de información desde un punto de vista técnico y para soportar muchas de las decisiones y discusiones llevadas a cabo con los expertos en la atención de la condición, sin embargo, es necesario dejar claro, que el análisis y ejercicio final de posicionamiento terapéutico se limita a las tecnologías en salud con aprobación por parte del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en la condición de interés. A lo largo del proceso iterativo que lleva al ejercicio final de valoración del posicionamiento se hacen explícitas solo aquellas intervenciones que harán parte del ordenamiento, sea porque: se encuentren aprobadas por el ente regulador para su uso en el país y cuenten con evidencia de efectividad y seguridad para la condición de estudio.

Es importante aclarar también que la referencia que se hace a algunas tecnologías no aprobadas en Colombia durante el refinamiento del alcance y la consecución de evidencia para estructurar las discusiones y guiar el ejercicio de posicionamiento, no es una validación, ni recomendación de su uso en el contexto colombiano.

La realización de la evaluación económica es fruto de agotar las fases anteriores. Para definir las preguntas que guían este ejercicio, es necesario analizar toda la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Las preguntas específicas de evaluación económica luego de este análisis guían la consecución de evidencia para esta fase del desarrollo del informe. Sin embargo, muchas de las limitaciones provenientes de la escasa evidencia y en ocasiones nula evidencia o resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, obligan a que los ejercicios de modelamiento que se desarrollan sobre la condición no puedan llevarse a cabo. Estos resultados también se presentan en las conclusiones del informe como vacíos de conocimiento que aún deben abordarse en futuras investigaciones. En cualquier caso, con el objetivo de guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final, la identificación y costeo de las intervenciones son presentadas como evidencia de esta fase.

A lo largo del desarrollo de este informe y de consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se llevaron a cabo cuatro paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de distintas sociedades científicas, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de insumos y refinamiento del modelo para la evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Finalmente, con el ánimo de guiar al lector en la lectura de este informe de posicionamiento terapéutico, se describe a continuación los capítulos que lo componen y la parte del proceso que desarrollan:

- Capítulo 1: Introducción. Describe cómo se realiza el proceso de posicionamiento terapéutico y describe la condición de salud de interés.
- Capítulo 2. Alcance. Describe el proceso llevado a cabo para plantear y refinar la pregunta de investigación, dando cuenta de las conclusiones del primer panel de expertos.
- Capítulo 3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características. Describe las tecnologías en salud con indicación INVIMA para la condición en salud de interés.
- Capítulo 4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología. Presenta la metodología y resultados de las revisiones de literatura realizadas para evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas. Como se indicó anteriormente algunas tecnologías sin indicación INVIMA aparecen en este capítulo dado que se incluyen para hacer comparaciones de efectividad entre las tecnologías que se posicionarán.
- Capítulo 5. Evaluación económica. Presenta la metodología y los resultados de los análisis económicos y evaluaciones de costo-efectividad llevadas a cabo. Las

tecnologías que se incluyen en esta evaluación son las que tienen indicación INVIMA y para las que se encontró evidencia de efectividad y seguridad.

- Capítulo 6. Valoración del posicionamiento terapéutico. Da cuenta del proceso llevado a cabo para hacer el ordenamiento final de las opciones terapéuticas y las consideraciones adicionales a las que hubo lugar. Puede incluir uno o más ejercicios de ordenamiento dependiendo de los subgrupos poblacionales o líneas de tratamiento definidos en el alcance.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para la prevención de eventos cardiovasculares y de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios, tales como médicos generales y especialistas, así como aquellos profesionales involucrados en el seguimiento, como el personal de enfermería, farmacia, entre otros.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo y un resumen ejecutivo. Estos resultados del posicionamiento no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados serán utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

## **1.1 Generalidades de la condición de salud**

### **1.1.1 Definición y epidemiología**

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) aterosclerótica es un término compuesto que comprende un grupo de trastornos del sistema vascular que comprende el corazón y los vasos sanguíneos, englobando a todas las condiciones clínicas de origen aterosclerótico, incluido el síndrome coronario agudo (SCA), infarto del miocardio (IM), angina estable o inestable, enfermedad de las arterias coronarias documentada mediante angiografía, revascularización coronaria, enfermedad o ataque cerebrovascular (ACV), ataque isquémico transitorio (AIT), enfermedad carotídea documentada, enfermedad arterial periférica y aneurisma aórtico abdominal. La prevención secundaria de estas patologías se refiere a los esfuerzos para tratar la enfermedad aterosclerótica clínicamente significativa y prevenir o retrasar la aparición de sus manifestaciones (2). La ECV aterosclerótica es la primera causa de mortalidad en el mundo, siendo los países de bajos y medianos ingresos los que suman aproximadamente tres cuartas partes de la mortalidad relacionada con cardiopatías y ataques cerebrovasculares (3–5).

Un documento publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2011 acerca del estado de las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), evidenció que en el año 2008 de los 53 millones de defunciones presentadas, el 63% se debió a estas patologías, principalmente a enfermedades cardiovasculares (48%), diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas, donde aproximadamente el 80% de estas ocurrieron en países de ingresos bajos y

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

medianos (4). Esto llevó a que en ese mismo año la Organización de las Naciones Unidas (ONU) creara un movimiento global sostenido contra la muerte prematura, la morbilidad y discapacidad prevenibles por ENT (6).

La situación no ha cambiado desde entonces, para el año 2019 a nivel mundial, 7 de las 10 principales causas de defunción fueron enfermedades no transmisibles con un 44%, ubicándose en primer lugar la cardiopatía isquémica con un 16% y, en segundo lugar, el ataque cerebrovascular con un 11%. Desde el año 2000, el aumento de muertes evidenciado en el mundo corresponde a esta enfermedad, que ha pasado de más de 2 millones de defunciones en el 2000 a 8.9 millones en 2019. (7).

El panorama en Colombia no es diferente: con una tendencia de aumento entre 2015 a 2018 (2015: 36197; 2016: 37452; 2017: 38618; 2018: 40186), una leve caída en el 2019 (39179) y una creciente en el 2020 (44251), las enfermedades isquémicas del corazón fueron para los años 2015-2019 la primera causa de defunción en Colombia, solo superadas en el 2020 por la pandemia de COVID-19, donde de las 298150 defunciones no fetales registradas, el IM aportó 40169 casos que representaron el 13.5% del total de las defunciones y el 90.8% de las causas de muerte por enfermedades isquémicas del corazón (8).

### **1.1.2 Mecanismos fisiopatológicos e historia natural**

La aterosclerosis, proceso patológico subyacente en la ECV, es una condición inflamatoria de las arterias asociada a alteraciones lipídicas y metabólicas (9). Este proceso se relaciona con concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) que alteran la permeabilidad celular y afectan progresivamente a las paredes arteriales. La oxidación de LDL-c en la pared del vaso conduce a una cascada inflamatoria que activa la vía aterogénica que conduce a la formación de células espumosas (macrófagos) ricas en ésteres de colesterol y ácidos grasos libres, los cuales infiltran las paredes arteriales y originan una lesión patológica caracterizada por engrosamiento de la íntima que induce la conversión de la acumulación de lípidos en un núcleo necrótico y formación de la placa de ateroma cuya fisura o ruptura puede conducir finalmente a un proceso trombótico que deriva en la oclusión parcial o completa del vaso sanguíneo. Por otro lado, la producción vascular de especies reactivas de oxígeno (ROS), característico de la aterosclerosis, se asocia con una pérdida rápida de las actividades antiinflamatorias y anti-aterogénicas del óxido nítrico (NO) derivado del endotelio, lo que da como resultado una disfunción endotelial. La producción anormal de radicales libres conduce a un mayor estrés oxidativo en las estructuras celulares y provoca cambios en las vías moleculares que sustentan la patogénia de las ECV (10–12).

Este proceso aterosclerótico se manifiesta de forma sistémica afectando arterias en diferentes localizaciones anatómicas de forma simultánea y en diferentes grados de progresión, con tendencia a establecerse en vasos del corazón (arterias coronarias), cerebro (arterias carótidas, vertebrales y cerebrales) y extremidades

inferiores (arterias ilíacas y femorales). De esta forma, se ha observado que la presencia de afectación vascular en una localización específica está asociada con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares (13,14). Así mismo, de acuerdo con el lecho vascular afectado, se expresará la sintomatología clínica: en las arterias coronarias se manifiesta por la aparición de SCA, IM o muerte súbita, a nivel cerebral puede cursar como un ACV agudo o como un AIT y en las arterias periféricas, como claudicación intermitente o isquemia aguda de los miembros inferiores, características de la enfermedad arterial periférica.

Referente a la forma de presentación esta puede ser crónica como en la angina estable o la claudicación intermitente, o de forma aguda debido a la ruptura súbita de la placa aterosclerótica y formación del trombo como sucede en el SCA o en los ictus isquémicos (13).

### 1.1.3 Diagnóstico y tratamiento

Una estrategia fundamental en el diagnóstico de la ECV aterosclerótica en su forma subclínica es la estratificación del riesgo cardiovascular, el cual es una aproximación indirecta a la carga aterosclerótica del paciente y suele ser el resultado de múltiples factores de riesgo que interactúan entre ellos (15). El estudio INTERHEART mostró que nueve factores están asociados con el IM a nivel mundial y que representan más del 90% del riesgo atribuible a la población en los 52 países estudiados (16,17). Estos factores de riesgo incluyeron hipertensión, tabaquismo, índice cintura-cadera (obesidad abdominal), dieta, actividad física, diabetes, consumo de alcohol, factores psicosociales y proporción de apolipoproteínas B y A1. Así mismo, el estudio INTERSTROKE encontró que factores cardiovasculares similares representaban más del 80% del riesgo global de ataque cerebrovascular (16,18).

Se han desarrollado varios modelos multivariados para estimar el riesgo de eventos cardiovasculares en individuos asintomáticos aparentemente sanos basándose en la evaluación de múltiples factores, entre ellos se encuentra Framingham (con una versión validada para Colombia), el QRISK3 (algoritmo QRESEARCH de riesgo cardiovascular), la calculadora de riesgo de la ACC/AHA 2013, calculadora de riesgo cardiovascular de la OMS, *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), el Score de riesgo de Reynolds, entre otros (19).

En la práctica, la mayoría de los sistemas de cálculo de riesgo funcionan de modo parecido cuando se los aplica a poblaciones comparables a aquellas de las que se derivaron; sin embargo, la elección de un modelo específico debe individualizarse en función de características del paciente como la edad, sexo o etnia. También se han propuesto diferentes biomarcadores como predictores de aterosclerosis, los cuales incluyen marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) o las interleucinas, marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I), marcadores relacionados con la glucosa y los lípidos (apolipoproteínas) y marcadores órgano-específicos (renales o cardíacos) (13).

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Los pacientes con ECV establecida tienen un alto riesgo de eventos subsiguientes que incluyen IM, ACV y muerte; y aquellos sin ECV establecida también pueden tener un riesgo muy alto por la presencia de síndrome metabólico, múltiples factores de riesgo, dislipidemia, diabetes o enfermedad renal crónica (20). Cualquiera que sea el escenario, las medidas de prevención secundaria deben iniciarse de forma inmediata: cambios en el estilo de vida, ejercicio, dieta saludable, cese del tabaquismo y manejo farmacológico según el caso con estatinas, antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios. La eliminación de conductas de riesgo para la salud hace posible evitar al menos un 80% de las ECV lo cual revela la eficacia de la prevención primaria y secundaria en estas patologías (15,21).

### **1.1.3.1 Papel de los antiagregantes plaquetarios en la enfermedad cardiovascular**

Ligado a la modificación del estilo de vida y el control de los factores de riesgo cardiovascular, la terapia antiplaquetaria constituye un pilar significativo para la prevención de la ECV aterosclerótica. Las diferentes estrategias de tratamiento antiplaquetario para la prevención de eventos recurrentes se adaptan al contexto clínico (SCA versus enfermedad coronaria estable), comorbilidades del paciente (enfermedad renal crónica, diabetes, indicación de anticoagulantes) y estrategias de manejo conservador versus invasivo (revascularización miocárdica vía quirúrgica o percutánea, entre otros) (22). Los agentes antiplaquetarios orales para la prevención secundaria incluyen el inhibidor de la ciclooxigenasa-1 o ácido acetil salicílico (ASA) y los inhibidores de P2Y12 dependientes de adenosín difosfato (ADP): clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

Las propiedades antitrombóticas del ASA en dosis bajas fueron demostradas hacia finales de la década de 1970 y durante el paso del tiempo diversos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han señalado su eficacia clínica, considerándose al día de hoy como piedra angular de la prevención farmacológica cardiovascular (23,24). Una década más tarde, fueron introducidos los inhibidores de P2Y12 dependientes de ADP, los cuales han demostrado mejores resultados, administrados con una duración variable, en pacientes que cursaron con un SCA o una intervención coronaria percutánea (ICP). Se han propuesto diferentes esquemas antiplaquetarios sustituyendo el ASA por monoterapia con inhibidores P2Y12, con el objetivo de reducir el riesgo de sangrado, en particular de origen gastrointestinal, y sin comprometer la eficacia antitrombótica. Sin embargo, el ASA sigue siendo el antiagregante plaquetario de elección en el contexto de prevención secundaria según las guías actuales, aunque su utilidad en prevención primaria aun es un tema controvertido (15,23,25).

La utilidad de los antiagregantes plaquetarios no solo se circunscribe al tratamiento de patologías cardíacas. El estudio *Antithrombotic Trialists' Collaboration* combinó mediante metaanálisis, los resultados procedentes de 42 ECA que habían incluido a 9,706 pacientes con claudicación intermitente, cirugía de revascularización arterial o angioplastia. La incidencia de muerte vascular, IM no mortal y ACV no mortal,

disminuyó significativamente entre los que recibieron tratamiento con fármacos antiplaquetarios, un 23% respecto al placebo (15).

En enfermedad cerebrovascular, la terapia antiplaquetaria se prefiere para las lesiones caracterizadas por aterosclerosis y lesión endotelial, mientras que los anticoagulantes se utilizan en aquellos de origen cardioembólico o en condiciones trombofílicas. El papel de los antiagregantes es posterior a la fase aguda inmediatamente después del ACV donde se utilizan procedimientos como la trombólisis y trombectomía endovascular, y el objetivo terapéutico de los antiagregantes es reducir el riesgo de recurrencia del ataque cerebrovascular (26). En monoterapia, se han utilizado el ASA, dipiridamol (no disponible en presentación oral en Colombia) y el clopidogrel (27).

### **1.1.3.2 Terapia antiplaquetaria dual**

La terapia antiagregante dual (TAPD), típicamente ASA en combinación con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, es un pilar clave del tratamiento después de la fase aguda de un SCA. La combinación de estos fármacos reduce significativamente el riesgo de eventos isquémicos recurrentes incluida la trombosis del stent entre pacientes que han tenido un SCA (28).

De los inhibidores de P2Y12, el clopidogrel es uno de los más utilizados en los Estados Unidos, sin embargo las guías de práctica clínica tanto en este país como en Europa favorecen a los inhibidores de P2Y12 de nueva generación más potentes, como ticagrelor y prasugrel, dado que en las comparaciones directas, los ensayos clínicos han demostrado la superioridad de estos inhibidores de nueva generación sobre el clopidogrel para reducir los episodios isquémicos (28,29). Sólo hasta el 2017 se contaban con más de 35 ensayos clínicos aleatorizados con más de 225000 pacientes, considerándose a la TAPD entre las opciones de tratamiento más intensamente investigadas en el campo de la medicina cardiovascular y, tras más de 20 años de investigación, esta terapia se ha convertido en una estrategia de tratamiento sistémico, capaz de prevenir la oclusión trombótica de los vasos arteriales (30).

Adjunto al refinamiento progresivo de las estrategias de inhibición de P2Y12, adoptando inicialmente medicamentos más seguros (de ticlopidina a clopidogrel) y luego más potentes y predecibles (de clopidogrel a ticagrelor o prasugrel), la investigación se ha centrado simultáneamente en la duración óptima del tratamiento dual (30). Las recomendaciones genéricas sobre la duración de la TAPD son de 6 o 12 meses, tiempo que podría acortarse o prolongarse, ajustándose individualmente a cada paciente, de manera que se pueda para lograr un equilibrio entre los riesgos isquémico y hemorrágico en función de variables clínicas y de procedimiento, ya sea que se trate de un SCA con elevación del segmento ST (SCAEST) o sin elevación del segmento ST (SCASEST), o bien de enfermedad coronaria estable, si el paciente será llevado a revascularización de forma quirúrgica o mediante implante de stent; y en este último caso, teniendo en cuenta el tipo de stent y la complejidad de las lesiones (28,29).

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Para la prevención a largo plazo de la recurrencia del ACV, la terapia combinada con ASA más clopidogrel no ha demostrado beneficios, pero sí un aumento de complicaciones hemorrágicas, sin embargo, estudios recientes han expuesto que esta combinación puede ser útil a corto plazo después de un AIT y un ACV isquémico menor (26,31–34). La última guía americana sobre enfermedad cerebrovascular señala que si los pacientes con ACV leve o AIT de alto riesgo se evalúan tempranamente después del inicio del evento, se prefiere comenzar tratamiento preventivo secundario con TAPD a corto plazo seguido de monoterapia a largo plazo, pues se observa una reducción del riesgo de ACV recurrente temprano (35). En enfermedad arterial periférica hay poca evidencia sobre los beneficios de la TAPD y su duración óptima tras el implante de stent en arterias no coronarias. En la guía europea sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica se recomienda la TAPD (ASA y clopidogrel) durante al menos un mes tras el implante de un stent carotídeo y, en la enfermedad arterial de extremidades inferiores, también se recomienda este esquema durante el mismo periodo de tiempo tras revascularización percutánea, independientemente del tipo de stent (36). Por otra parte, se señala que en la práctica, a pesar de la ausencia de evidencia específica, el implante de stent en las arterias que están por debajo de la rodilla suele ir acompañada de un largo periodo de TAPD (37).

Por último, a la luz de lo expuesto anteriormente, el presente Informe de Posicionamiento Terapéutico, pretende esencialmente validar la evidencia y recomendaciones presentadas en la literatura actual en el contexto colombiano, priorizando las tecnologías en salud con indicación autorizada en el país bajo el alcance descrito a continuación.

## 2 Alcance

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte expertos clínicos con el fin de obtener la pregunta de investigación que guiará las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud. Esta pregunta deberá definir la población objetivo del posicionamiento, si se requiere hacer el análisis por subgrupos o fases, los tratamientos que se posicionarán y los desenlaces de efectividad y seguridad que se tendrán en cuenta para hacer las comparaciones entre los tratamientos.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información sobre la condición de salud y el listado inicial de medicamentos, se presenta la pregunta preliminar (definida con el experto clínico del grupo desarrollador), el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos y la pregunta en su versión final.

## 2.1 Pregunta de investigación preliminar

A continuación, en la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación preliminar para el uso de antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y para la prevención de eventos trombóticos después de colocación de stent coronarios.

**Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y prevención de eventos trombóticos en pacientes con stent coronario.**

Población	Prevención primaria:	Prevención secundaria:	Prevención de eventos trombóticos en pacientes con stent coronario (de metal o farmacoadactivos) por vía percutánea.
	Adultos mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta, pero con alto a moderado riesgo cardiovascular basal definido por calculadoras de riesgo a 10 años o con presencia de factores de riesgo establecidos: Hipertensión arterial Dislipidemia Tabaquismo Obesidad Historia familiar de muerte prematura por evento cardiovascular Hiperlipidemia familiar Diabetes mellitus sin daño de órgano blanco o $\geq 10$ años de duración Enfermedad renal crónica (TFG 30 - 59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ).	Adultos con edad igual mayor o igual a 18 años con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica: Síndrome coronario agudo (infarto del miocardio IM, angina inestable) angina estable, procedimientos de revascularización coronaria (cirugía de puentes coronarios o intervención coronaria percutánea) enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) y enfermedad arterial periférica. Documentación imagenológica de enfermedad aterosclerótica significativa por: angiografía coronaria, angio-tomografía o Doppler carotídeo Se consideraran dentro de la población los pacientes con enfermedad renal crónica con TFG < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> y	Adultos de cualquier edad con implante de stent coronarios (stent farmacoadactivos o stent de metal) por vía percutánea.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

		pacientes con diabetes mellitus con o sin daño de órgano blanco.	
<b>Intervención (Tratamientos)</b>	Ácido acetilsalicílico (ASA)	<p><b>Terapia dual:</b> ASA + inhibidor P2Y12 (Ticagrelor o Prasugrel o Clopidogrel) *</p> <p>ASA + Clopidogrel**</p> <p><b>Monoterapia:</b> ASA Clopidogrel***</p>	<p><b>Terapia dual:</b> ASA + inhibidor P2Y12 (Ticagrelor o Prasugrel o Clopidogrel)</p> <p><b>Monoterapia:</b> ASA Clopidogrel***</p>
<b>Comparador(es)</b>	Entre intervenciones		
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Efectividad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Mortalidad cardiovascular (IM, muerte súbita, TEP, otras)</li> <li>• Infarto de miocardio no fatal</li> <li>• Ataque cerebrovascular no fatal o AIT</li> <li>• MACE (major adverse cardiac events): IM no fatal, ACV no fatal, muerte cardiovascular.</li> <li>• Trombosis del stent definitiva o probable (sólo para el tercer escenario)</li> <li>• Revascularización urgente del vaso diana</li> <li>• Amputación – isquemia de extremidades</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos serios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado - definido por diferentes estándares como</li> <li>• TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction)</li> <li>• GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries)</li> <li>• BARC (Bleeding Academic Research Consortium)</li> <li>• Sangrado intracraneal</li> <li>• Sangrado gastrointestinal</li> </ul> </li> <li>• Eventos adversos no serios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relacionados con cada uno de los fármacos en los diferentes sistemas: gastrointestinal, hematológico, cardiovascular, endocrino-metabólicos, inmunológicos, dermatológicos, neurológicos y musculoesqueléticos.</li> </ul> </li> </ul>		

\*Población con síndrome coronario agudo (infarto del miocardio - angina inestable) y pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

\*\*Enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o ataque isquémico transitorio. Enfermedad arterial periférica.

\*\*\*\* La comparación de monoterapias se realiza en el escenario de retiro de la terapia dual en prevención secundaria y en implante de stent

Fuente: elaboración propia.

## 2.2 Refinamiento de la pregunta

La pregunta de investigación preliminar se sometió a la revisión y discusión por parte de un grupo expertos clínicos, representantes de diferentes sociedades científicas. A continuación, se presenta la metodología, discusión y resultados acordados en el primer panel en el desarrollo del presente estudio.

### 2.2.1 Panel de expertos

#### 2.2.1.1 Objetivo

Definir el alcance del posicionamiento para el uso de antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y de eventos trombóticos en pacientes con stent coronarios.

#### 2.2.1.2 Metodología

Se realizó un panel virtual de valoración de posicionamiento terapéutico el 19 de julio de 2021 a través de la plataforma Zoom. A los participantes se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico y la pregunta de investigación producto de la revisión de GPC, protocolos, literatura científica y de la discusión previa con el experto clínico del grupo desarrollador. Se recogieron los aportes y se realizaron los ajustes correspondientes según el acuerdo al que se llegara al panel. Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia para su revisión (información que se ampliará en el numeral 4.1.2)

#### 2.2.1.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos clínicos temáticos (en medicina interna, cardiología, medicina familiar, cirugía general y cirugía cardiovascular), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

#### 2.2.1.4 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la pregunta de investigación preliminar.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

- Discusión de los elementos de la pregunta preliminar.
- Graduación de la importancia de los desenlaces.

### 2.2.1.5 Temas discutidos en el panel

El presente posicionamiento terapéutico comprende los diferentes tipos de antiagregantes plaquetarios en monoterapia y en sus combinaciones (mono fármacos o combinación a dosis fijas) para terapia dual, cuyos principios activos cuenten con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigente/en trámite de renovación, en Colombia y con indicación INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) aprobada para las diferentes condiciones clínicas a considerar dentro de la prevención de eventos cardiovasculares.

Se considerará como evento cardiovascular aquellas condiciones derivadas de la ECV aterosclerótica: SCA con y sin elevación del segmento ST, IM, angina inestable, angina estable, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico, enfermedad cerebrovascular de origen isquémico no cardioembólico y AIT, que pudiesen presentarse en individuos con antecedente de un evento cardiovascular previo o sujetos a cirugía de revascularización miocárdica o intervención coronaria percutánea (ICP) con o sin implante de stent (9).

Teniendo en cuenta este amplio espectro de patologías que involucra la ECV aterosclerótica, y basado en la asesoría de expertos clínicos y de consulta a guías de práctica clínica actuales (2,15,25,35,36,38), junto a la información disponible en INVIMA, se proponen tres ejercicios de posicionamiento de acuerdo a las siguientes condiciones clínicas:

- Pacientes con síndrome coronario agudo (infarto del miocardio con o sin elevación del segmento ST o angina inestable), angina estable, enfermedad coronaria estable (síndrome coronario crónico) candidatos o sometidos a ICP con o sin implante de stent más uso de antiagregante plaquetario para prevención de trombosis del stent o cirugía de revascularización miocárdica (puentes coronarios), o con registro imagenológico de enfermedad aterosclerótica significativa por angiografía coronaria, angio-tomografía o Doppler carotídeo. Para este grupo se propusieron los siguientes:
  - Terapia dual que consiste en ASA más un inhibidor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor)
  - Monoterapia posterior al retiro de la terapia dual con ASA, clopidogrel o ticagrelor.
- Pacientes con enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) sin fibrilación auricular (no cardioembólica) En este grupo se consideró el siguiente posicionamiento:

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

- Terapia dual con ASA más clopidogrel frente a monoterapia con ASA o clopidogrel.
- Monoterapia de ticagrelor frente a ASA.
- Pacientes con enfermedad arterial periférica, donde se ejecutará el siguiente posicionamiento:
  - Terapia dual con ASA más clopidogrel comparado con monoterapia con ASA o clopidogrel.

Como puede observarse comparativamente con la pregunta preliminar (Tabla 1), dentro de este posicionamiento se determinó excluir el uso de antiagregantes plaquetarios en prevención primaria de eventos cardiovasculares al considerar que en este contexto sólo se utiliza un fármaco, el ácido acetilsalicílico (ASA), excluyendo los demás del mismo grupo terapéutico para esta indicación, por lo cual se desvirtúa el propósito del posicionamiento ya que el objetivo del mismo es el relacionamiento terapéutico entre varios medicamentos de una misma clase, al determinarse que se trata de un único fármaco para este escenario, no se considera indicado su inclusión.

Además, el uso de ASA en prevención primaria aún se encuentra en discusión por las diferentes sociedades científicas con base a la evidencia acumulada durante los últimos años (39). La guía del 2019 sobre prevención primaria de la enfermedad cardiovascular del Colegio Americano de Cardiología y el Grupo de trabajo de la Asociación Americana del Corazón sobre guías de práctica clínica (por sus siglas en inglés AHA/ACC) indican que los adultos entre 40 y 75 años evaluados para la prevención primaria de ECV en los cuales se contempla el inicio de terapias farmacológicas como antihipertensivos, estatinas o ASA, se podría considerar este antiagregante en dosis bajas para aquellos con un alto riesgo cardiovascular calculado a 10 años, pero con bajo riesgo hemorrágico. En otros escenarios, como adultos mayores de 70 años o alto riesgo de sangrado, existe una recomendación fuerte en contra del uso del ASA en bajas dosis como prevención primaria, optando por un manejo conservador no farmacológico (25). Por su parte, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología del 2016 no recomiendan el tratamiento antiplaquetario para pacientes sin ECV debido al aumento del riesgo de sangrado mayor (15). Además, en la guía de diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular del 2019 realizada en conjunto con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, no recomiendan el uso de ASA en pacientes con diabetes mellitus y riesgo cardiovascular moderado, sólo consideran una dosis diaria como prevención primaria en pacientes de alto o muy alto riesgo y en ausencia de contraindicaciones claras (38).

Adicional a las intervenciones propuestas, los expertos clínicos señalaron la inclusión de ticagrelor en monoterapia para pacientes con antecedente de ataque cerebrovascular, esto en base a las recomendaciones alrededor de este fármaco

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

descritas en las últimas guías de la Asociación Americana del Corazón, publicadas durante el 2021 (35) y en pacientes del grupo coronario tras retiro de la terapia dual. Esta inclusión se tuvo en cuenta para el análisis de efectividad y seguridad, sin embargo, al final no son sometidas a votación para posicionamiento pues no cuentan con indicación INVIMA como monoterapia en estos escenarios (40).

La utilización de fármacos como la ticlopidina e indobufeno no se tendrán en cuenta debido a que se encuentran en desuso, según el panel de expertos clínicos consultados y adicionalmente no cuentan con registro sanitario INVIMA vigente a la fecha (40). El dipiridamol, utilizado en terapia dual con ASA para la enfermedad cerebrovascular isquémica (27), tampoco se tendrá en cuenta debido a que no se encuentra comercialmente disponible en presentación oral, siendo la presentación para vía intravenosa de utilización en estudios de pruebas de estrés farmacológico. El cilostazol sólo tiene indicación INVIMA para tratamiento de la claudicación intermitente en pacientes con enfermedad arterial periférica y en la práctica, según los expertos clínicos, no se utiliza como antitrombótico para la prevención de eventos cardiocerebrovasculares (40). Otro fármaco clasificado dentro del grupo de antiagregantes plaquetarios es el tirofiban, este medicamento tiene indicación INVIMA en angina inestable e infarto del miocardio no Q, pero en combinación con heparina y en pacientes con SCA a los que se les realizará angioplastia para evitar el cierre abrupto de la arteria intervenida durante el procedimiento, limitando su utilización al nivel hospitalario y en el contexto de tratamiento agudo de la enfermedad, por tanto se excluye del presente posicionamiento (40–42).

En cuanto a las poblaciones especiales, se excluirán pacientes con las siguientes condiciones clínicas: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica con o sin terapia dialítica, trombofilias, remplazo de válvulas cardíacas o patologías del ritmo cardíaco que ameriten tratamiento con anticoagulantes orales o heparinas, ya que estas condiciones requieren consideraciones especiales a la hora de prescribir terapias con antiagregantes plaquetarios. Particularmente, la diabetes mellitus está asociada a una capacidad de respuesta reducida a la TAPD estándar, lo cual está relacionado con una alta prevalencia de eventos isquémicos en esta población, que consecuentemente han motivado la identificación de regímenes alternativos de TAPD para optimizar la inhibición plaquetaria (43). Además, la diabetes se asocia a un aumento de la actividad plaquetaria basal que conduce a estados de hipercoagulabilidad y alto riesgo de aterotrombosis (44).

Por otra parte, los beneficios y riesgos del tratamiento antiplaquetario para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) siguen siendo controvertidos debido a diferencias en las vías etiológicas de la ECV, la fisiopatología y la función plaquetaria anormal características de este grupo de pacientes, a lo cual se suma el alto riesgo de sangrado y el uso continuo de anticoagulación especialmente en aquellos pacientes en terapia dialítica (45,46).

Finalmente, se excluyen a los pacientes con enfermedad coronaria y patologías o condiciones concomitantes como el reemplazo valvular cardíaco, la presencia de flutter o fibrilación auricular y trombofilias que ameritan el uso combinado de

anticoagulantes, orales o de heparinas, con terapia antiplaquetaria (terapia triple), pues dichos regímenes de tratamiento continúan siendo un desafío clínico debido a la necesidad de equilibrar el beneficio y el riesgo de terapia antitrombótica intensiva, y establecer un tiempo óptimo de terapia, en muchos casos individualizado a las características clínicas del paciente (47,48).

### 2.2.1.6 Resultados

El resultado correspondiente al ejercicio del panel se presenta en el numeral 2.3 para el refinamiento de la pregunta y en el 4.1.2 donde se especifican los resultados de la selección de desenlaces.

## 2.3 Pregunta de investigación final

La pregunta de investigación, según el resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura, complementada por medio de la consulta a expertos y profesionales y refinada en el panel de expertos, se presenta a continuación:

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de antiagregantes plaquetarios, como monoterapia y sus combinaciones para terapia dual, en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedente de ECV aterosclerótica y prevención de eventos trombóticos tras implante de stent coronario?

### 2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el uso de antiagregantes plaquetarios en prevención de eventos cardiovasculares en la ECV aterosclerótica y eventos trombóticos tras implante de stent coronarios.**

<b>Población</b>	<p>Adultos con edad igual o mayor a 18 años con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica como:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome coronario agudo (infarto del miocardio o angina inestable), angina estable, enfermedad coronaria estable (síndrome coronario crónico) candidatos o sometidos a intervención coronaria percutánea con o sin implante de stent o cirugía de revascularización miocárdica (puentes coronarios), con documentación imagenológica de enfermedad aterosclerótica significativa por angiografía coronaria, angiotomografía o Doppler carotídeo.</li><li>• Enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) sin fibrilación auricular (no cardioembólica).</li></ul>
------------------	---

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad arterial periférica.</li> </ul>			
<b>Intervención (Tratamientos)</b>	<p>Síndrome coronario agudo previo (infarto del miocardio o angina inestable), angina estable, enfermedad coronaria estable (síndrome coronario crónico) candidatos o sometidos a intervención coronaria percutánea con o sin implante de stent o cirugía de revascularización miocárdica (puentes coronarios).</p>	Terapia dual	Monoterapia	Comparaciones posibles
		ASA + inhibidor P2Y12	ASA vs Clopidogrel vs Ticagrelor (Posterior a retiro de TAPD)	ASA + Ticagrelor vs ASA + Prasugrel vs ASA + Clopidogrel  ASA vs Clopidogrel vs Ticagrelor
	<p>Enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) sin fibrilación auricular (no cardioembólica).</p>	ASA + Clopidogrel	ASA vs Clopidogrel Vs Ticagrelor*	ASA vs Clopidogrel vs ASA + Clopidogrel
	Enfermedad arterial periférica.			
<b>Comparador(es)</b>	Comparación entre los mismos medicamentos señalados en la intervención para monoterapia y entre terapia dual versus monoterapia, según las condiciones clínicas descritas.			
<b>Desenlaces</b>	<p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por todas las causas</li> <li>Mortalidad cardiovascular (IM, muerte súbita, TEP, otras)</li> <li>Infarto de miocardio no fatal</li> <li>Ataque cerebrovascular no fatal o AIT</li> <li>MACE (<i>major adverse cardiac events</i>): IM no fatal, ACV no fatal, muerte cardiovascular.</li> <li>Trombosis del stent definitiva o probable (aplica para tercer escenario)</li> <li>Revascularización urgente del vaso diana</li> <li>Amputación – isquemia de extremidades</li> </ul> <p>Seguridad</p>			

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

#### Eventos adversos serios

- Sangrado - definido por diferentes estándares como TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries) BARC (Bleeding Academic Research Consortium), entre otros reportados en la literatura.
- Sangrado intracraneal
- Sangrado gastrointestinal

#### Eventos adversos no serios

Relacionados con cada uno de los fármacos en los diferentes sistemas: gastrointestinal, hematológico, cardiovascular, endocrino-metabólicos, inmunológicos, dermatológicos, neurológicos y musculoesqueléticos.

\*Ticagrelor en monoterapia sólo aplica para el grupo de ataque cerebrovascular.

Fuente: elaboración propia

### 2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca:

- El uso de antiagregantes plaquetarios en prevención primaria de eventos cardiovasculares al considerar que en este contexto sólo se utiliza un fármaco, el ácido acetilsalicílico (ASA)
- Ticlopidina, indobufeno, dipiridamol (presentación oral no disponible), tirofiban (uso hospitalario).
- Pacientes con las siguientes condiciones clínicas: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica con o sin terapia dialítica, trombofilias, remplazo de válvulas cardíacas o patologías del ritmo cardíaco que ameriten tratamiento con anticoagulantes orales o heparinas.

## 2.4 Objetivo

Realizar el posicionamiento terapéutico de los antiagregantes plaquetarios, como monoterapia y sus combinaciones para terapia dual, en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedente de ECV aterosclerótica y prevención de eventos trombóticos tras implante de stent coronario.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

### 3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

#### 3.1 Generalidades del grupo terapéutico

Dentro de las respuestas funcionales de las plaquetas, la agregación llama particularmente la atención, esto es dado por procesos fisiopatológicos que involucran directamente la acumulación de plaquetas como la hemostasia y la trombosis arterial (49,50). La adhesión, activación y agregación plaquetaria son eventos críticos de estos procesos, siendo moléculas esenciales de adhesión plaquetaria la integrina  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  y la glicoproteína (GP) Ib-IX-V (51). Así mismo, también se encuentran implicadas moléculas de adhesión como P-selectina (52), GPVI y cadherinas (50,53). Una función plaquetaria excesiva puede conducir en presencia de diversos factores de riesgo en enfermedades trombóticas como infarto de miocardio e ictus isquémico (50). Siendo entonces los fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos agentes antiagregantes vitales para el tratamiento de la trombosis (49).

Los agentes antiplaquetarios son sustancias que dificultan el proceso de coagulación de la sangre. Por medio de los anticoagulantes se interrumpen las vías de coagulación sanguínea siendo la terapia antiplaquetaria la encargada de la inhibición de la agregación plaquetaria o la adhesión a las paredes vasculares, evitando así la formación de trombos (54,55). Un buen antiagregante plaquetario inhibe las vías de activación plaquetaria o estimula las vías de inhibición o ambas cosas a la vez, buscando estar desprovisto de toxicidad sistémica y de un riesgo de hemorragia significativo, sin perder una buena potencia antitrombótica (55). Estas sustancias pueden ser administradas por vía oral de forma ideal, pero también de forma subcutánea o intravenosa, actuando así de diferentes maneras. Los antiagregantes plaquetarios pueden ser utilizados como profilácticos primarios o secundarios para la prevención de enfermedades tanto cardiovasculares como cerebrovasculares entre otras (54,55). Sin embargo, en la actualidad existen guías que no recomiendan el tratamiento antiplaquetario en personas que no tienen enfermedad cardiovascular dado al aumento del riesgo de sangrado mayor (56).

Las terapias antiplaquetarias se enfocan principalmente en: a) Inhibir la síntesis de tromboxano A2 que inhibe la activación plaquetaria, ejemplo de esto son los fármacos aspirina y triflusal; b) antagonizar la función de los receptores plaquetarios P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor); c) inhibir la actividad de la integrina plaquetaria  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ , que inhibe la agregación plaquetaria (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofibán); d) inhibir la fosfodiesterasa, que aumenta los niveles de cAMP / cGMP de plaquetas (por ejemplo, dipiridamol y cilostazol); e) ser análogos de la prostaciclina (por ejemplo, epoprostenol, treprostinil, y el iloprost); e) ser inhibidores directos de la trombina (por ejemplo, bivalirudina, dabigatrán) (50,57).

### 3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías indicadas en el tratamiento del grupo de los antiagregantes plaquetarios se realizó verificación en la base de datos INVIMA de aquellos medicamentos cuya indicación aprobada en Colombia se relacionara con esta condición; adicionalmente se realizó verificación de las recomendaciones de tratamiento para las siguientes condiciones de salud: prevención primaria de eventos cardiovasculares, prevención secundaria de eventos cardiovasculares y prevención de eventos trombóticos tras implante de stent coronario en la base de datos Up to date ® (58).

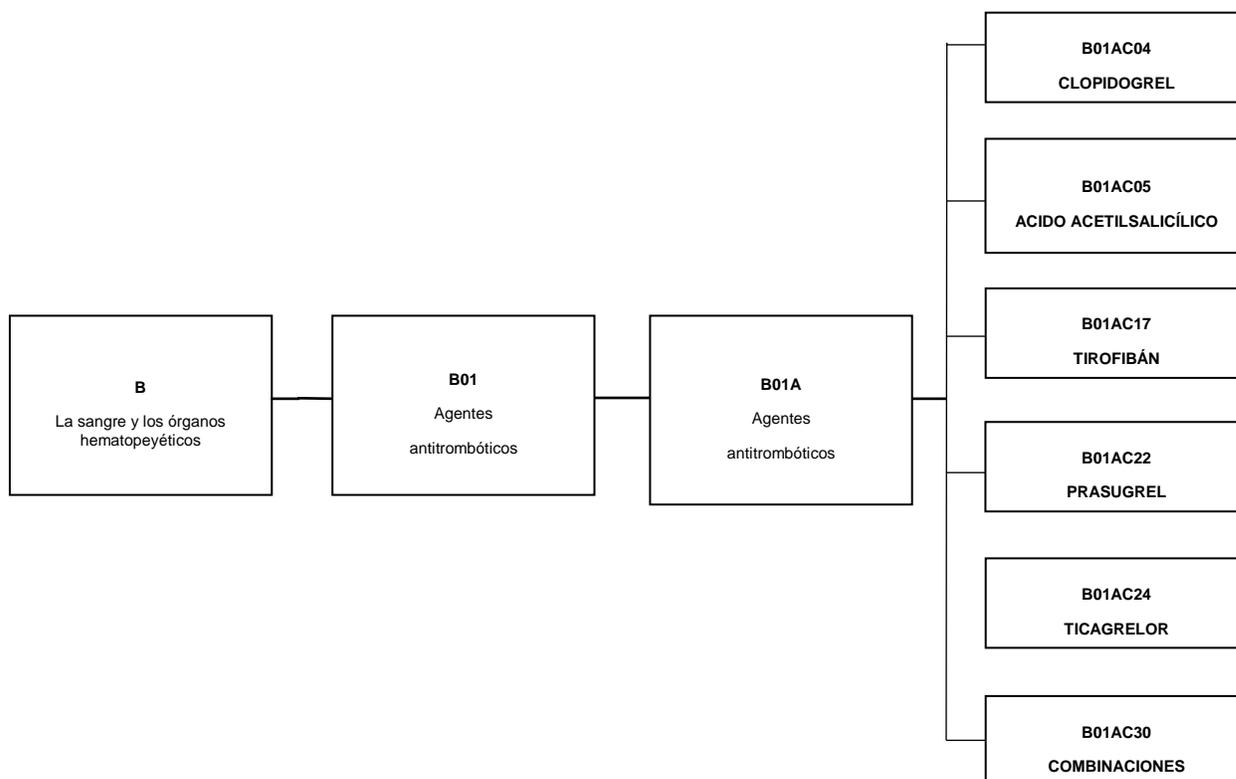
Como requisito principal para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento de antiagregantes plaquetarios, se tiene en primer lugar, que el medicamento se encuentre disponible en el país; es decir, que cuente con registros sanitarios vigentes o en trámite de renovación (verificación realizada en base de datos Invima con corte a mayo de 2021); y, de acuerdo con esto, en la búsqueda inicial realizada en base de datos de INVIMA, también se encontraron indicaciones aprobadas no relacionadas con las condiciones de salud del estudio, como lo fueron diálisis renal, hipertensión pulmonar y coadyuvante en el alivio sintomático de la claudicación intermitente, eliminando del posicionamiento a los siguientes medicamentos: epoprostenol, iloprost, abciximab, treprostinil y cilostazol. De igual manera no se tuvieron en cuenta medicamentos sin registro sanitario en Colombia o cuyo registro se encuentre vencido y/o con pérdida de fuerza ejecutoria, descartando al dipiridamol, carbasalato de calcio, indobufeno, aloxiprin, eptifibatida, triflusal, beraprost, cangrelor, vorapaxar, selexipag, ASA y su combinación con inhibidores de bomba de protones (40).

Con respecto al tirofiban, este medicamento tiene la siguiente indicación Invima: “En combinación con heparina, está indicado para pacientes con angina inestable o infarto al miocardio no para prevenir eventos cardíacos isquémicos y también está indicado para pacientes con síndromes coronarios isquémicos que se les realizará angioplastia coronaria o aterectomía para prevenir complicaciones cardíacas isquémicas relacionadas con el cierre abrupto de la arteria coronaria tratada” (59). Por lo tanto, se incluye en las tecnologías mencionadas en el presente apartado dado su indicación INVIMA relacionada con la condición de salud evaluada; sin embargo, como se menciona en el apartado 2, este medicamento se emplea en un contexto hospitalario, lo cual no se encuentra dentro del alcance del posicionamiento y no será tenido en cuenta dentro del ejercicio respectivo de PT.

En la Figura 1 se muestra la clasificación ATC de los antiagregantes plaquetarios, solo se incluyen los medicamentos con registro sanitario INVIMA con indicación en las condiciones de salud evaluadas. Por otra parte, en la Tabla 3 se muestra de manera consolidada estos medicamentos.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos tromboticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 1. Representación de la clasificación ATC de los inhibidores de la agregación plaquetaria para las condiciones de salud evaluadas.**



Fuente: elaborado a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (60).

**Tabla 3: Principios activos evaluados según clasificación ATC**

Grupo terapéutico	Principios Activos	Código ATC
<b>Inhibidores de la agregación plaquetaria</b>	Clopidogrel	B01AC04
	Ácido acetilsalicílico (ASA)	B01AC06
	Tirofibán	B01AC17
	Prasugrel	B01AC22
	Ticagrelor	B01AC24
	Combinaciones	B01AC30

Fuente: elaborado a partir de Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas (59).

### 3.3 Mecanismo de acción

*Acido acetil salicílico (ASA):* Inhibe de forma irreversible las enzimas ciclooxigenasa-1 y 2 (COX-1 y 2), a través de la acetilación, lo que da lugar a una menor formación de precursores de prostaglandinas; inhibe de forma irreversible la formación del derivado de la prostaglandina, el tromboxano A<sub>2</sub>, a través de la acetilación de la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo así la agregación plaquetaria; la dosis recomendada para inhibir la agregación plaquetaria es de 80 a 300 mg al día, cuando se precisan sus efectos de forma rápida, como el infarto de miocardio, tiene propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias, la dosis antipirética y analgésica son de 350 a 650 mg cada 4 horas en adultos y las dosis antiinflamatorias recomendadas son de 4 a 6 g al día (61).

*Clopidogrel:* El clopidogrel requiere una biotransformación in vivo a un metabolito tiol activo. El metabolito activo bloquea irreversiblemente el componente P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> de los receptores ADP en la superficie de las plaquetas, lo que impide la activación del complejo de receptores GPIIb/IIIa, reduciendo así la agregación plaquetaria. Las plaquetas bloqueadas por el clopidogrel se ven afectadas durante el resto de su vida útil (entre 7 y 10 días) (61).

*Prasugrel:* El prasugrel, un inhibidor de la activación y la agregación plaquetaria es un profármaco que se metaboliza en metabolitos activos (R-138727) e inactivos. El metabolito activo bloquea de forma irreversible el componente P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> de los receptores ADP en la plaqueta, lo que impide la activación del complejo de receptores GPIIb/IIIa, reduciendo así la activación y la agregación plaquetaria (61).

*Ticagrelor:* Se une de forma reversible y no competitiva al receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> del ADP en la superficie de las plaquetas, lo que impide la activación del complejo receptor GPIIb/IIIa mediada por el ADP, reduciendo así la agregación plaquetaria. Debido al antagonismo reversible del receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, es probable que la recuperación de la función plaquetaria dependa de las concentraciones séricas de ticagrelor y de su metabolito activo (61).

*Tirofibán:* Antagonista reversible de la unión del fibrinógeno al receptor de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa, el principal receptor de superficie de las plaquetas que participa en la agregación plaquetaria. Cuando se administra por vía intravenosa, inhibe la agregación plaquetaria ex vivo de forma dependiente de la dosis y la concentración. Cuando se administra de acuerdo con la pauta recomendada, se alcanza una inhibición de más del 90% en los 10 minutos siguientes al inicio. La inhibición de la agregación plaquetaria es reversible tras el cese de la infusión (61).

### 3.4 Esquemas de dosificación antiagregantes plaquetarios

A continuación, se presentan las dosis promedio anuales para las tecnologías en salud con indicación como antiagregante plaquetario con registro sanitario vigente en Colombia.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Tabla 4. Esquemas de dosificación de antiagregantes plaquetarios**

Medicamento	Dosificación	Dosis	Unidad	Frecuencia	Dosis anual <sup>1</sup>	Unidad
Acido acetil salicílico (ASA)	Dosis promedio de 78 mg/día	78	mg	c/24h	28635	mg
Clopidogrel	Dosis de 75 mg/día	75	mg	c/24h	27600	mg
Prasugrel	Dosis de 10 mg/día	10	mg	c/24h	3700	mg
Ticagrelor	Dosis de 90 mg c/12h	90	mg	c/12h	65700	mg
Tirofiban	Dosis: 25 µg/kg por vía IV durante 5 minutos, luego 0.15µg/kg/min por vía IV en máximo 18 horas.	11795	µg	c/18h	11795	µg
Acido acetil salicílico / Clopidogrel	Clopidogrel 75 mg/ASA 75 mg o clopidogrel 75 mg/ASA 100 mg una vez al día.	75	mg	c/24h	27375	mg

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (61), medicamentos a un clic (62); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador. Para el cálculo de dosis del ASA, clopidogrel, Prasugrel y ticagrelor se tuvieron en cuenta las dosis de carga en el día 1 de tratamiento, sumado a un promedio de dosis diaria durante los 364 días restantes del año. Para la combinación de Asa con clopidogrel se calculó basado en la dosis de mantenimiento por los 365 días del año y para el tirofiban se calculó la dosis basada en un bolo inicial de 25 µg/kg, sumado a una infusión continua por 18 horas como dosis única de este fármaco.

### 3.5 Efectos adversos antiagregantes plaquetarios

A continuación, se presentan los efectos adversos de mayor relevancia para las tecnologías en salud con indicación como antiagregante plaquetario con registro sanitario vigente en Colombia.

**Tabla 5. Efectos adversos de antiagregantes plaquetarios**

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
Acido acetil salicílico (ASA)			<ul style="list-style-type: none"> <li>Frecuencia no definida:</li> <li>Cardiovasculares: Arritmia cardíaca, hipotensión, taquicardia</li> <li>Dermatológicas: Urticaria</li> <li>Endocrino y metabólico: Deshidratación, hiperglucemia, hipercalemia, hipoglucemia (niños), aumento de la sed, acidosis metabólica</li> </ul>

<sup>1</sup> Para el cálculo de las dosis de tirofiban se tomó como base de cálculo un peso promedio de la población colombiana en adultos de 72.81 Kg, de acuerdo con las conclusiones del documento: "Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad" del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia" (133).

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: Dolor abdominal, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, ardor de estómago, náuseas, pancreatitis, vómitos</li> <li>• Genitourinario: Hemorragia postparto, embarazo postérmino, parto prolongado, proteinuria, mortinato</li> <li>• Hematológico y oncológico: Trastorno de los componentes hemostáticos de la sangre, coagulación intravascular diseminada, hemorragia, tiempo de sangrado prolongado, tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia</li> <li>• Hepático: Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas</li> <li>• Hipersensibilidad: Anafilaxia, angioedema</li> <li>• Sistema nervioso: Agitación, edema cerebral, coma, confusión, mareo, dolor de cabeza, hipotermia, hemorragia intracraneal, letargo, síndrome de Reye, convulsiones</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: Rabdomiólisis</li> <li>• Ótico: Pérdida de audición, acúfenos</li> <li>• Renal: Aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, nefritis intersticial, insuficiencia renal, insuficiencia renal, necrosis papilar renal</li> <li>• Respiratorio: Asma, broncoespasmo, hiperventilación, edema laríngeo, edema pulmonar, alcalosis respiratoria, taquipnea</li> </ul>

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Efectos adversos			
Principios activos	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
Clopidogrel		<p>Del 1% al 10%: Hematológico y oncológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemorragia mayor <math>\leq 4\%</math>;</li> <li>Hemorragia mayor potencialmente mortal: <math>\leq 2\%</math></li> <li>hemorragia menor (4% a 5%)</li> </ul> <p>La hipersensibilidad al clopidogrel puede presentarse como reacciones inmediatas (p. Ej., Angioedema, urticaria) y retardadas. Las reacciones de hipersensibilidad retardada varían desde la erupción maculopapular pruriginosa más común hasta reacciones adversas cutáneas graves raras, incluida la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda. La interrupción del fármaco debido a una erupción pruriginosa puede ocurrir hasta en el 1.5% de los pacientes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: Ataque cerebrovascular hemorrágico</li> <li>Sistema nervioso: Hemorragia intracraneal.</li> <li>Dermatológico: pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción ampollosa, eccema, eritema multiforme, erupción eritematos, dermatitis exfoliativa, liquen plano, erupción liquenoide, erupción maculopapular, prurito, psoriasis pustulosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.</li> <li>Se han notificado casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) asociados con el uso de clopidogrel y algunos han provocado muertes (Ref); sin embargo, la incidencia es rara (0.0001%).</li> <li>Respiratorio: broncoespasmo, neumonitis eosinofílica, y neumonitis intersticial.</li> </ul>
Prasugrel		<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovasculares: Hipertensión (8%), hipotensión (4%), fibrilación auricular (3%), bradicardia (3%), edema periférico (3%)</li> <li>Sistema nervioso central: Dolor de cabeza (6%), mareos (4%), fatiga (4%), dolor torácico no cardíaco (3%)</li> <li>Dermatológicos: Erupción cutánea (3%)</li> <li>Endocrino y metabólico: Hipercolesterolemia (<math>\leq 7\%</math>), hiperlipidemia (<math>\leq 7\%</math>)</li> <li>Gastrointestinales: Náuseas (5%), diarrea (2%), hemorragia gastrointestinal (2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;1%, postcomercialización, y/o informes de casos: Pruebas de función hepática anormales, anafilaxia, angioedema, hematoma, hemoptisis, hemorragia (que requiere inotrópicos o transfusión), reacción de hipersensibilidad, hemorragia intracraneal (sintomática), reintervención por hemorragia, trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica</li> </ul>

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hematológico y oncológico: Leucopenia (3%), anemia (2%), hemorragia mayor (2%), hemorragia menor (2%), hemorragia mayor (potencialmente mortal: 1%)</li> <li>Neuromuscular y esquelético: Dolor de espalda (5%), dolor de extremidades (3%)</li> <li>Respiratorio: Epistaxis (6%), disnea (5%), tos (4%)</li> <li>Varios: Fiebre (3%)</li> </ul>	
Ticagrelor	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;10%: Respiratorio: Disnea (14% a 21%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1% a 10%:</li> <li>Cardiovascular: Anomalia del ECG (pauza ventricular: 2% a 6%)</li> <li>Endocrino y metabólico: Gota (<math>\leq 2\%</math>)</li> <li>Gastrointestinal: Náuseas (4%)</li> <li>Hematológico y oncológico: Hemorragia mayor (4%), hemorragia menor (4%)</li> <li>Sistema nervioso: Mareos (5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal: aumento de la creatinina sérica (7%; transitorio; mecanismo indeterminado)</li> <li>Frecuencia no definida: endocrino y metabólico: aumento de ácido úrico</li> <li>Cardiovascular: bloqueo auriculoventricular, bradicardia</li> <li>Dermatológico: erupción cutánea</li> <li>Hematológico y oncológico: púrpura trombocitopénica trombótica</li> <li>Hipersensibilidad: angioedema, reacción de hipersensibilidad.</li> <li>Sistema nervioso: apnea del sueño</li> <li>Respiratorio: respiración de Cheyne-Stokes</li> </ul>
Tirofiban	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;10%: Hematológico y oncológico: Hemorragia menor (hemorragia menor según criterios TIMI; 10.5% a 12%; transfusión)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1% a 10%:</li> <li>Cardiovascular: Disección de la arteria coronaria (5%), bradicardia (4%), edema (2%), síncope vasodepresor (2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;1%, postcomercialización, y/o informes de casos: Anafilaxia, hemopericardio, hipersensibilidad, erupción cutánea, urticaria</li> </ul>

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
	necesaria: 4% a 4.3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso central: Mareos (3%), dolor de cabeza (&gt;1%)</li> <li>• Dermatológico: Diaforesis (2%)</li> <li>• Gastrointestinal: Náuseas (&gt;1%)</li> <li>• Genitourinario: Dolor pélvico (6%)</li> <li>• Hematológico y oncológico: Hemorragia mayor (hemorragia mayor según criterios TIMI: 1.4% a 2.2%; incluyendo hematoma [femoral]: 2%, hemorragia intracraneal, hemorragia GI, hemorragia retroperitoneal, hemorragia GU, hemorragia alveolar pulmonar, hematoma espinal-epidural), trombocitopenia: &lt;90000/mm<sup>3</sup> (1.5% a 1.9%), &lt;50000/mm<sup>3</sup> (0.3% a 0.5%)</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: Dolor de piernas (3%)</li> <li>• Varios: Fiebre (&gt;1%)</li> </ul>	
Acido salicílico / acetil Clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vea los agentes individuales.</li> </ul>		

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp (61)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

### 3.6 Interacciones medicamentosas antiagregantes plaquetarios

**Tabla 6. Interacciones medicamentosas de antiagregantes plaquetarios**

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
<b>Ácido acetil salicílico</b>			
Ketorolaco	X: El ketorolaco (sistémico) puede potenciar el efecto adverso/tóxico de la aspirina. El uso de esta combinación puede asociar un mayor riesgo de hemorragia. El ketorolaco (sistémico) puede disminuir el efecto cardioprotector de la aspirina.	Mayor	Regular
Vacunas que contienen el virus de la varicela	X: Los salicilatos pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de las vacunas que contienen el virus de la varicela. En concreto, puede aumentar el riesgo de padecer el síndrome de Reye.	Mayor	Regular
Apixabán	D: La aspirina puede potenciar el efecto adverso/tóxico de Apixabán. En concreto, puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Mayor	Regular
Enoxaparina	D: Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden potenciar el efecto anticoagulante de la Enoxaparina.	Moderada	Regular
Dabigatrán	D: El ácido acetil salicílico puede potenciar el efecto adverso / tóxico de dabigatrán etexilato. Específicamente, el riesgo de hemorragia puede aumentar.	Mayor	Regular
Rivaroxabán	D: El ácido acetil salicílico puede potenciar el efecto adverso / tóxico de Rivaroxabán. Específicamente, puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Mayor	Regular
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (COX-2 selectiva)	D: El ácido acetil salicílico puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (COX-2 selectivo).	Mayor	Buena
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos) / salicilatos	D: Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos) pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de los salicilatos. Se puede asociar un mayor riesgo de hemorragia con el uso de esta combinación. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos) pueden disminuir el efecto cardioprotector de los salicilatos. Los salicilatos pueden disminuir la concentración sérica de agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos).	Moderada	Buena
Digoxina	C: Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina y su vida media. Se	Moderada	Regular

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	desconoce el mecanismo exacto, pero puede estar relacionado con una reducción del aclaramiento renal de digoxina.		
Metotrexato	D: Los salicilatos pueden aumentar la concentración sérica de Metotrexato. No es probable que las dosis de salicilatos utilizadas para la profilaxis de eventos cardiovasculares sean motivo de preocupación.	Mayor	Excelente
<b>Clopidogrel</b>			
Esomeprazol	X: Esomeprazol puede disminuir el efecto antiplaquetario de Clopidogrel. El esomeprazol puede disminuir las concentraciones séricas de los metabolitos activos de Clopidogrel.	Mayor	Regular
Apixaban / Agentes antiplaquetarios (inhibidores de P2Y12) como dabigatran y rivaroxabán.	D: Los agentes antiplaquetarios (inhibidores de P2Y12) pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de apixaban. Específicamente, el riesgo de hemorragia puede aumentar.	Mayor	Regular
Pazopanib	X: Los inhibidores de BCRP/ABCG2 pueden aumentar la concentración sérica de pazopanib. Evitar el uso de inhibidores de BCRP en combinación con pazopanib.	Mayor	Regular
Morfina	D: La morfina (sistémica) puede disminuir el efecto antiplaquetario de los agentes antiplaquetarios (inhibidores de P2Y12). La morfina (sistémica) puede disminuir la concentración sérica de los agentes antiplaquetarios (inhibidores de P2Y12).	Mayor	Regular
Heparina	D: Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden potenciar el efecto anticoagulante de la heparina.	Moderada	Buena
Amiodarona	C: La amiodarona puede disminuir las concentraciones séricas del(los) metabolito(s) activo(s) del clopidogrel.	Moderada	Regular
Dasatinib	C: Dasatinib puede potenciar el efecto anticoagulante de los agentes con propiedades antiplaquetarias	Mayor	Regular
Los bloqueadores de los canales de calcio	C: Los bloqueadores de los canales de calcio pueden disminuir el efecto terapéutico de Clopidogrel.	Moderada	Regular
<b>Prasugrel</b>			

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiableidad
Uroquinasa	X: Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden potenciar el efecto anticoagulante de la Uroquinasa.	Mayor	Regular
Apixabán	D: Los agentes antiplaquetarios (inhibidores de P2Y12) pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de apixabán. Específicamente, el riesgo de hemorragia puede aumentar.	Mayor	Regular
Rivaroxabán	D: Los agentes antiplaquetarios (inhibidores P2Y12) pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de rivaroxabán.	Mayor	Regular
Warfarina	D: El uso concomitante de prasugrel con otros agentes que afectan la hemostasia, como anticoagulantes, inhibidores de plaquetas, inhibidores de trombina, agentes trombolíticos, dextrano, agentes antiinflamatorios no esteroideos (crónicos) o agentes que comúnmente causan trombocitopenia, puede aumentar el riesgo de hemorragia. El prasugrel se puede usar con inhibidores de aspirina, heparina o glicoproteína IIb / IIIa.	Mayor	Buena
Cefalotina	C: Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la Cefalotina. En concreto, puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Moderada	Regular
<b>Ticagrelor</b>			
Ácido fusídico	X: El ácido fusídico (sistémico) puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4 (alto riesgo con los inhibidores).	Mayor	Regular
Ácido acetil salicílico	D: La aspirina puede potenciar el efecto antiplaquetario de Ticagrelor. La aspirina puede disminuir el efecto terapéutico de Ticagrelor. Más concretamente, los beneficios del ticagrelor en relación con el clopidogrel pueden disminuir en pacientes adultos que reciben dosis diarias de aspirina superiores a 100-150 mg diarios.	Mayor	Regular
Lovastatina	D: Ticagrelor puede aumentar la concentración sérica de Lovastatina.	Mayor	Regular
<b>Tirofibán</b>			
Inductores CYP3A4	X: Los inductores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir las concentraciones séricas de los metabolitos activos de Ticagrelor. Los inductores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir la concentración sérica de Ticagrelor.	Mayor	Buena

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Inhibidores de CYP3A4	X: Los inhibidores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir las concentraciones séricas de los metabolitos activos de Ticagrelor. Los inhibidores de CYP3A4 (fuertes) pueden aumentar la concentración sérica de Ticagrelor.	Moderada	Buena
Enoxaparina	D: Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden potenciar el efecto anticoagulante de la Enoxaparina.	Moderada	Regular
Anticoagulantes	C: Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden potenciar el efecto anticoagulante de los anticoagulantes.	Moderado	Regular
Colagenasa	C: Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la colagenasa (sistémica). En concreto, puede aumentar el riesgo de hematomas y/o hemorragias en el lugar de la inyección	Menor	Regular
<b>Ácido acetil salicílico / Clopidogrel</b>			
Amodiaquina	X: Los inhibidores del CYP2C8 (Moderado) pueden aumentar la concentración sérica de Amodiaquina	Moderada	Regular
Dabigatrán Etxilato.	D: La aspirina puede potenciar el efecto adverso/tóxico de Dabigatrán Etxilato. En concreto, puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Mayor	Regular

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp (61).

### 3.7 Información de vigilancia post – comercialización

La información de vigilancia post - comercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro del grupo de antiagregantes plaquetarios, se encuentran en el Anexo 1. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

### 3.8 Registros sanitarios antiagregantes plaquetarios en Colombia

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro del grupo terapéutico de antiagregantes plaquetarios, se presentan en el Anexo 1. Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a mayo de 2021 (63).

## 4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

### 4.1 Metodología

Para realizar la evaluación de efectividad y seguridad se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) a partir de las preguntas planteadas en el ítem 2.3.1. Como se indicó en la introducción, estas RSL incluyeron todos los tratamientos propuestos con el fin de presentar como insumo, al panel de valoración del posicionamiento terapéutico, la evidencia científica sobre las opciones de tratamiento disponibles en el país. Sin embargo, el ejercicio final de valoración se realizará sobre los tratamientos que tienen indicación específica aprobada por el INVIMA para la condición de salud de interés.

#### 4.1.1 Pregunta y alcance del posicionamiento

Las preguntas de investigación y su estructura en formato PICO se describen en el apartado 2.3.1

#### 4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

Se construyó un listado preliminar de desenlaces, a partir de búsquedas de literatura (estudios de tipo integrativo o ECA). Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. El listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente, se hizo una calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos, quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente; dicha calificación se realizó siguiendo las recomendaciones del manual GRADE (1,12) en una escala de 9 puntos:

**Tabla 7. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.**

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia)	Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)	Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)
---	---	---

Fuente: elaboración propia, a partir de (1,12)

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en el Anexo 2 Calificación de desenlaces.

De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta.

**Tabla 8. Clasificación de los desenlaces.**

Desenlaces	Relevancia
Mortalidad por todas las causas	Crítico
Mortalidad cardiovascular (IM, muerte súbita, TEP, otras)	Crítico
Infarto de miocardio no fatal	Crítico
Ataque cerebrovascular no fatal o AIT	Crítico
MACE ( <i>major adverse cardiac events</i> ): IM no fatal, ACV no fatal, muerte cardiovascular.	Crítico
Trombosis del stent definitiva o probable	Crítico
Revascularización urgente del vaso diana	Crítico
Amputación – isquemia de extremidades	Crítico
Sangrado mayor- definido por diferentes estándares como: TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries), BARC (Bleeding Academic Research Consortium), entre otros. Sangrado intracranial Sangrado gastrointestinal	Crítico
Eventos adversos no serios	Importante

Fuente: elaboración propia

### 4.1.3 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

#### 4.1.3.1 Criterios de elegibilidad

##### Criterios de inclusión

##### Tipo de participantes

Se incluyeron pacientes adultos con edad igual o mayor a 18 años con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica como:

- Síndrome coronario agudo previo (infarto del miocardio o angina inestable), angina estable, enfermedad coronaria estable (síndrome coronario crónico) que sean candidatos o hayan sido sometidos a intervención coronaria percutánea con o sin implante de stent o cirugía de revascularización miocárdica (puentes coronarios), documentación imagenológica de enfermedad aterosclerótica significativa por angiografía coronaria, angiotomografía o Doppler carotídeo.
- Enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) sin fibrilación auricular (no cardioembólica).
- Enfermedad arterial periférica.

### Tipo de intervención

- Terapia dual: ASA + inhibidor P2Y12 o ASA + clopidogrel (dependiendo de la patología se indica ver las preguntas de investigación y su estructura PICO en el apartado 2.3.1)
- Monoterapia: ASA vs. clopidogrel vs. ticagrelor (Posterior a retiro de TAPD) o ASA vs. Clopidogrel (dependiendo de la patología se indica ver las preguntas de investigación y su estructura PICO en el apartado 2.3.1)

### Comparador

- Entre intervenciones

### Tipos de desenlaces

#### Efectividad

- Mortalidad por todas las causas
- Mortalidad cardiovascular (IM, muerte súbita, TEP, otras)
- Infarto de miocardio no fatal
- Ataque cerebrovascular no fatal o AIT
- MACE (*major adverse cardiac events*): IM no fatal, ACV no fatal, muerte cardiovascular.
- Trombosis del stent definitiva o probable
- Revascularización urgente del vaso diana
- Amputación – isquemia de extremidades

#### Seguridad

Eventos adversos serios:

- Sangrado - definido por diferentes estándares como TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries), BARC

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

(Bleeding Academic Research Consortium), entre otros reportados en la literatura.

- Sangrado intracraneal
- Sangrado gastrointestinal

Eventos adversos no serios:

- Relacionados con cada uno de los fármacos en los diferentes sistemas: gastrointestinal, hematológico, cardiovascular, endocrino-metabólicos, inmunológicos, dermatológicos, neurológicos y musculoesqueléticos.

Se incluyeron publicaciones en los últimos cinco años disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados, porque la información reportada sería incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados pueden variar en la publicación del texto completo final.

Se priorizaron las RSL con o sin meta análisis y se contemplaron ECA consecuentemente, en ausencia de RSL que respondieran la pregunta de investigación.

#### **Criterios de exclusión**

- Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués, francés y alemán.
- Datos incompletos

#### **4.1.3.2 Fuentes de información**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (66). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de Ovid.
- Se accedió a Embase a través de [www.embase.com](http://www.embase.com).
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

#### 4.1.3.3 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (67): de alta especificidad para RSL y de alta sensibilidad para estudios primarios.

#### 4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan®, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes (KC y LJ); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por cuatro revisores (JA, KC, AG, LJ). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (68).

#### 4.1.5 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (KC, AG, LJ y LL), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada o en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL y ECA, también se identificaron protocolos de ensayos clínicos, debatiendo y llegando a un consenso en caso de diferencias en la información extraída.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor. año. referencia
- Tipo de estudio

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

- Número de estudios. tipo de estudios y pacientes incluidos
- Población
- Intervención
- Comparación
- Desenlaces
- Resultado: estimación del efecto
- Fuente de financiación.

#### **4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios**

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ISPOR (69,70) para RSL con meta análisis en red, ROBIS para las RSL (71) y el uso de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane RoB 2 (72), para los ECA. Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (Grupo conformado por 4 metodólogos: KC, AG, LJ y LL), y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

#### **4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia**

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (73,74).

#### **4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico**

La síntesis de la evidencia se realizó de manera cualitativa y cuantitativa. En el primer caso se describió, de manera narrativa o por medio de tablas de síntesis, los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados por cada uno de los estudios incluidos. En el segundo caso, si las RSL incluyeron meta análisis, se reportaron los datos agrupados de acuerdo con los perfiles de evidencia GRADE, como se indicó en el apartado 4.1.7.

### **4.2 Resultados**

#### **4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios**

Las búsquedas en bases de datos electrónicas y de literatura gris arrojaron un total de 2454 registros, tras remover 670 duplicados se tamizaron 1784 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de 78 estudios, priorizados al ser publicados en los 2 últimos años (2020 – 2021), debido al elevado número de referencias filtradas inicialmente por 5 años (180). Sin embargo, frente a la falta de evidencia para algunas comparaciones en determinados grupos, se optó por evaluar por texto completo estudios adicionales publicados hasta el año 2016, para un total de 110 revisiones sistemáticas.

De los artículos priorizados, 20 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad previamente establecidos para dar respuesta a la pregunta de investigación

planteada y fueron incluidos en la síntesis cualitativa. En el Anexo 4 se presentan el diagrama de flujo PRISMA y en el Anexo 5 se muestra la lista de estudios incluidos y excluidos con su respectiva razón de exclusión.

### 4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

La evaluación de calidad se realizó a 20 revisiones sistemáticas seleccionadas, de las cuales sólo 7 fueron clasificadas como bajo riesgo de sesgo.

Las preocupaciones que condujeron a un alto riesgo de sesgo generalmente estuvieron relacionadas con la falta de un protocolo previo disponible y debidamente registrado, ausencia de una estrategia de búsqueda detallada para validar la reproducibilidad de la misma, restricciones en el lenguaje dentro de la búsqueda y como criterio de exclusión, falta de extracción de datos pareada e independiente o formularios estandarizados previamente estructurados para su recolección, herramientas para la evaluación de calidad inadecuadas sin información sobre los mecanismos para minimizar el error en dicha evaluación, falta de mecanismos adecuados para evaluar y lidiar con la heterogeneidad clínica, metodológica y estadística, posible sesgo de publicación, entre otros.

En el Anexo 6, se presenta la evaluación completa de riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos, detallando por medio de subíndices el alto riesgo de sesgo o los sesgos poco claros encontrados en cada estudio por cada dominio. Se adjunta documento con respuestas a preguntas indicadoras aplicadas en duplicado.

### 4.2.3 Síntesis de la evidencia

Para este posicionamiento terapéutico se consideraron 7 revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). Para el primer grupo que corresponde a síndrome coronario agudo (SCA) en todas sus presentaciones, se incluyeron 3 RSL: Gupta, 2020 (75), Fei, 2020 (76) y Navarese, 2020 (77). Dada la heterogeneidad de esta población y por consenso entre los expertos clínicos, durante la ejecución de la evaluación de efectividad y seguridad, se realizó un reagrupamiento conformándose tres subgrupos para los cuales se encontró evidencia disponible: SCA con intervención coronaria percutánea (ICP), SCA sin intervencionismo o en manejo médico y pacientes llevados a cirugía de revascularización miocárdica. En la Tabla 9 se describe este reagrupamiento con las comparaciones respectivas.

**Tabla 9. Grupos clínicos y comparaciones**

Población	Comparaciones	Desenlaces críticos
Síndrome coronario agudo con intervención coronaria percutánea (ICP).	ASA + Prasugrel vs ASA + Clopidogrel	Efectividad: <ul style="list-style-type: none"><li>MACE (muerte cardiovascular,</li></ul>
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Clopidogrel	
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Prasugrel	

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Síndrome coronario agudo sin revascularización.	ASA + Ticagrelor vs ASA + Clopidogrel	infarto del miocardio o ACV) <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte cardiovascular</li> <li>• Muerte por cualquier causa</li> <li>• Infarto del miocardio</li> <li>• ACV</li> <li>• Trombosis del stent</li> <li>• Revascularización urgente de vaso diana</li> <li>• Amputación</li> </ul>	
	ASA + Prasugrel vs ASA + Clopidogrel		
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Prasugrel		
Cirugía de revascularización miocárdica	ASA + Clopidogrel vs ASA + Prasugrel		
	ASA + Clopidogrel vs ASA + Ticagrelor		
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Prasugrel		
Ataque cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT) no cardioembólico	ASA+ Clopidogrel vs ASA		Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado mayor por cualquier definición</li> <li>• Hemorragia intracraneal</li> <li>• Hemorragia gastrointestinal</li> </ul>
	ASA+ Clopidogrel vs Clopidogrel		
	Clopidogrel vs ASA		
	Ticagrelor + ASA vs ASA		
	Ticagrelor vs ASA		
Enfermedad arterial periférica	ASA+ Clopidogrel vs ASA		
	Clopidogrel vs ASA		

<sup>a</sup> Definido por el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (78)

Siglas: ASA, ácido acetil salicílico.

Fuente: Elaboración propia tras consenso de expertos clínicos.

No se encuentra dentro del reagrupamiento a los pacientes con enfermedad coronaria estable o síndrome coronario crónico discriminado por manejo invasivo o médico, ya que la búsqueda adicional no arrojó información que diferenciara claramente esta población según su manejo. Los pacientes con enfermedad coronaria estable en manejo médico y sin historia de IM previo, no tienen indicación de terapia dual según las guías de práctica clínica, limitando el tratamiento a ASA en monoterapia (29,30), por tanto este grupo escapa al ejercicio de posicionamiento terapéutico. Así mismo, mencionan que las recomendaciones para enfermedad coronaria estable tratada con ICP, se derivan principalmente de estudios en síndrome coronario agudo o de análisis por subgrupos (30), lo cual concuerda con la búsqueda sistemática y evaluación de la evidencia realizada. Para pacientes con cirugía de revascularización miocárdica, los desenlaces reportados por los ensayos clínicos y en consecuencia la RSL seleccionada, no diferenciaban entre pacientes con enfermedad crónica estable o síndrome agudo, por tanto, se decidió incluir esta información indistintamente de la condición previa de los participantes. Para dar claridad sobre las poblaciones consideradas dentro de las RSL de este grupo

clínico, en la tabla 15 del Anexo 7 se encuentran las principales características de los ensayos clínicos que las conforman.

Adicionalmente, se realizaron modificaciones entre las intervenciones consideradas inicialmente en la pregunta PICO descrita en el apartado 2.3.1. En los tres subgrupos de SCA se mantienen la terapia dual de inhibidores P2Y12 más ASA por considerarse la piedra angular del manejo antitrombótico en este grupo de pacientes (30), y se contempla el uso de ticagrelor en monoterapia y en terapia dual con ASA para ataque cerebrovascular isquémico en concordancia con la guía de práctica clínica sobre ACV publicada recientemente (35). Estos cambios fueron sugeridos y validados por los expertos clínicos durante el ejercicio de evaluación de la evidencia. Sin embargo, tecnologías como prasugrel más ASA en SCA sin revascularización o con revascularización quirúrgica y el ticagrelor en el grupo de ACV, no fueron tenidas en cuenta en el proceso final de votación y posicionamiento por no contar con indicación INVIMA aprobada en Colombia para su uso en estos escenarios (40).

Finalmente, para el grupo de ataque cerebrovascular (ACV), 2 RSL fueron seleccionadas: Naqvi, 2020 (79), Li 2021 (80) y Xiang, 2019 (81), y para enfermedad arterial periférica se incluyó 1 RSL tipo umbrella realizada por Ambler, 2020 (82). La información sobre las características generales de los estudios seleccionados se encuentra en la tabla 14 del Anexo 7, además pueden consultarse los desenlaces críticos de efectividad y seguridad en las tablas 16 y 17 del mismo anexo, respectivamente. A continuación, se presenta una descripción breve de cada una de las RSL y los desenlaces de interés obtenidos; se detallan dentro de la evaluación de efectividad y seguridad (apartados 4.2.3.1 y 4.2.3.2).

### **Síndrome coronario agudo y enfermedad coronaria.**

Navarese y colaboradores (77) realizaron una revisión sistemática con meta análisis en red sobre la eficacia y seguridad de la terapia dual con prasugrel, ticagrelor y clopidogrel en 12 ECA que incluyeron un total de 52816 pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a evaluación invasiva o tratados de forma no invasiva con una media de seguimiento de 12 meses (6 ensayos con ticagrelor y 4 con prasugrel contra clopidogrel, 2 ensayos compararon directamente ticagrelor versus prasugrel, todos en combinación con ASA como parte de terapia dual). Los autores excluyeron estudios con menos de 30 días de seguimiento posterior a la aleatorización, estudios de farmacocinética o farmacodinamia o estudios cruzados. Los desenlaces relacionados con eficacia fueron la mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas, el infarto del miocardio, ataque cerebrovascular y la trombosis del stent definitiva o probable; y para seguridad fue el sangrado mayor teniendo en cuenta la definición de cada estudio primario. No reportan desenlaces compuestos como MACE. Adicionalmente, realizaron análisis de sensibilidad teniendo en cuenta sólo pacientes llevados a ICP.

Fei y colaboradores en 2020 (76) publicaron una revisión sistemática con meta análisis en red donde compararon el efecto de los inhibidores de P2Y12 a nivel cardiovascular y hemorrágico en pacientes mayores de 18 años con SCA, dicha

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

revisión incluyó 16 ensayos clínicos con un total de 77,896 pacientes teniendo en cuenta los siguientes desenlaces: MACE (definido como un desenlace compuesto por muerte cardiovascular, IM y ACV), IM, ACV, mortalidad cardiovascular, trombosis del stent definitiva o probable, muerte por cualquier causa y sangrado mayor definido por TIMI y PLATO. 7 ECA compararon ticagrelor versus clopidogrel (n=24629), 4 ensayos compararon prasugrel versus clopidogrel (n=23228) y 2 ensayos compararon prasugrel versus ticagrelor directamente (n=5248). La dosis de carga de clopidogrel utilizada en la comparación entre ticagrelor frente a clopidogrel y prasugrel frente a clopidogrel fue de 300 o 600 mg, seguida de 75 mg de mantenimiento. Todos se presentaron en terapia dual con ASA. Ensayos clínicos en los que se comparan diferentes dosificaciones o comparaciones contra placebo fueron excluidos.

Por su parte, Gupta y colaboradores en 2020 (75) realizaron una revisión sistemática con meta análisis en red para comparar los efectos de varios regímenes antiplaquetarios sobre la permeabilidad del injerto de vena safena, mortalidad, MACE y sangrado mayor entre pacientes adultos mayores de 18 años con enfermedad coronaria llevados a cirugía de revascularización. Incluyeron 43 ensayos controlados aleatorios que estudiaron a 15511 pacientes. A priori, plantearon realizar análisis por subgrupos teniendo en cuenta la presencia o no de un SCA previo a la cirugía, sin embargo, no fue factible, pues los desenlaces de MACE y mortalidad provenían en su mayoría de pacientes con SCA.

#### **Ataque cerebrovascular o ataque isquémico transitorio no cardioembólico.**

En el año 2019, Xiang y colaboradores (81) desarrollaron una RSL con meta análisis en red para comparar y clasificar múltiples tratamientos antiplaquetarios usados en la prevención secundaria del ACV o AIT. Los desenlaces primarios fueron la recurrencia del ACV, un desenlace compuesto por recurrencia del ACV, IM y muerte vascular y hemorragia intracraneal. Se consideraron tanto terapias duales y monoterapia, excluyendo el uso de anticoagulantes, estudios con menos de 90 participantes y seguimiento menor a 1 semana. Incluyeron 45 ECA con 173131 pacientes en el metanálisis en red, con ocho tratamientos antiplaquetarios, entre ellos los que se encuentran las comparaciones de interés para este posicionamiento.

La RSL de Naqvi y colaboradores (79) se trata de una revisión elaborada por la colaboración Cochrane en el año 2020, la cual incluyó 15 ECA con un total de 17091 participantes mayores de 18 años con antecedente de ACV o AIT. El objetivo de la revisión fue determinar la efectividad y seguridad de iniciar dentro de las 72 horas posteriores a un ACV isquémico o un AIT, múltiples agentes antiagregantes plaquetarios versus monoterapia para prevenir la recurrencia del evento con una duración de tratamiento no menor a 30 días. Evaluaron diferentes agentes antiagregantes administrados por vía oral, siendo la combinación ASA y clopidogrel una de las más evaluadas. Los desenlaces principales fueron la recurrencia del ACV de cualquier tipo o muerte cardiovascular durante todo el seguimiento o al menos durante los tres meses siguientes al inicio del tratamiento. Los desenlaces

secundarios se consideraron con al menos 90 días de seguimiento y consistieron en un desenlace compuesto (ACV, IM y muerte cardiovascular) y sus componentes individuales. También se tuvo en cuenta la hemorragia intra y extracraneal, y la mortalidad por cualquier causa. Se excluyeron estudios con dosis de ASA menores a 30 mg día.

La RSL y metanálisis de Li y colaboradores (80) buscaba evaluar la efectividad y seguridad de la terapia antiplaquetaria dual con inhibidores de P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel o ticagrelor) más ASA versus ASA en monoterapia en pacientes con ACV isquémico o AIT de alto riesgo. Se incluyeron en el metanálisis 4 ensayos elegibles con 21493 participantes. Para su inclusión debían reportar al menos uno de los siguientes desenlaces durante mínimo 90 días de seguimiento: mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, recurrencia de ACV, hemorragia intra y extracraneal, AIT e IM. También se tuvieron en cuenta el sangrado mayor de acuerdo con las definiciones disponibles en la literatura y un desenlace compuesto de muerte cardiovascular, IM y ACV. Estos desenlaces fueron extraídos para la comparación ticagrelor en terapia dual con ASA versus ASA, los cuales fueron proporcionados por el ensayo clínico THALES (*The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Ticagrelor and ASA for Prevention of Stroke and Death*) (83).

### **Enfermedad arterial periférica**

Para esta condición, dentro de la literatura evaluada, se incluyó una RSL tipo umbrela publicada en el año 2020 por Ambler y colaboradores (82). Inicialmente seleccionan RSL con metaanálisis de ensayos clínicos que incluyeran pacientes con enfermedad arterial periférica considerando todos los desenlaces posibles descritos en la revisión: de seguridad, efectividad y relacionados con las extremidades. Se analizaron 33 desenlaces clínicos y 41 comparaciones de antiagregantes plaquetarios en 72181 pacientes. Se consideraron un amplio número de combinaciones y terapias antiplaquetarias, e incluso anticoagulantes orales, sin embargo, la información para los desenlaces de interés planteados en este posicionamiento, sólo se derivó de las comparaciones estrictamente relacionadas con los antiplaquetarios seleccionados.

#### **4.2.3.1. Evaluación de efectividad**

A continuación, se presenta la evaluación de efectividad por desenlaces para cada comparación dentro de la condición clínica respectiva descritas en la Tabla 9. Se informa la estimación combinada del efecto, directa e indirecta y la derivada de la red para el caso de los metanálisis en red, con la certeza de la evidencia según la metodología GRADE (74). El desenlace revascularización urgente de vaso diana no fue descrito dentro de la literatura evaluada, por tanto, no se presentan datos sobre este. En el contexto de enfermedad arterial periférica, los desenlaces isquemia crítica aguda y necesidad de revascularización quirúrgica o percutánea, que a su

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

vez hace parte del desenlace compuesto MALE (*Major Adverse Limb Events*) (84) no se evaluaron pues inicialmente no fueron sometidos a votación por los expertos clínicos para establecer su relevancia, no obstante se realizó una evaluación no sistemática de la literatura arrojada en la búsqueda inicial sin detectar adecuada información sobre estos desenlaces siguiendo las comparaciones de interés.

### Síndrome coronario agudo con intervención coronaria percutánea.

Las revisiones sistemáticas seleccionadas para esta condición clínica corresponden a Navarese, 2020 (77) y Fei, 2020 (76), de esta última se obtuvieron las estimaciones combinadas para el desenlace MACE.

Como se observa en la Tabla 10, se describe en primer lugar los desenlaces de mortalidad. Sólo ticagrelor más ASA mostró diferencias estadísticamente significativas en reducción de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, tanto para comparaciones directas como en la estimada por el metanálisis en red, con una certeza baja de la evidencia por alto riesgo de sesgo e inconsistencia.

**Tabla 10. Desenlaces de mortalidad para síndrome coronario agudo con ICP**

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
<b>Desenlace muerte cardiovascular</b>				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.92 (IC 95% 0.81–1.04) ⊕⊕○○ Baja <sup>ac</sup>	No reportada ⊕⊕○○ Baja <sup>ac</sup>	HR 0.87 (IC 95% 0.73 – 1.04) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	<b>HR 0.80 (IC 95% 0.71–0.92)</b> ⊕⊕○○ Baja <sup>ab</sup>	No reportada ⊕⊕○○ Baja <sup>ac</sup>	<b>HR 0.84 (IC 95% 0.72–0.98)</b> ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
Prasugrel + ASA vs. Ticagrelor + ASA	HR 0.98 (IC 95% 0.72–1.33) ⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	No reportada ⊕⊕○○ Baja <sup>ab</sup>	HR 1.04 (IC 95% 0.85 - 1.27) ⊕⊕⊕○ Moderado	Navarese, 2020 (77)
<b>Desenlace muerte por cualquier causa</b>				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.96 (IC 95% 0.86–1.07) ⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	No reportada ⊕⊕○○ Baja <sup>ab</sup>	HR 0.92 (IC 95% 0.84–1.02) ⊕⊕⊕○ Moderada	Navarese, 2020 (77)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	<b>HR 0.80 (IC 95% 0.71–0.90)</b>	No reportada ⊕⊕○○	<b>HR 0.83 (IC 95% 0.75–0.92)</b>	Navarese, 2020 (77)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

	⊕⊕○○ Baja ac	Baja ab	⊕⊕○○ Baja	
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	HR 0.88 (IC 95% 0.68–1.15) ⊕⊕○○ Baja ac	No reportada ⊕⊕○○ Baja ac	HR 1.12 (IC 95% 0.98–1.28) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Alto riesgo de sesgo</li> <li>b. Inconsistencia</li> <li>c. Evidencia indirecta</li> <li>d. Imprecisión</li> </ul>				

En comparación con clopidogrel más ASA, prasugrel más ASA redujo el riesgo de IM a diferencia de ticagrelor más ASA, y las diferencias entre ambos fármacos comparados cabeza-cabeza y a través de red del metanálisis, no fueron estadísticamente significativas. De hecho, en todos los desenlaces de efectividad derivados de evidencia directa para la comparación prasugrel más ASA vs ticagrelor más ASA, no arrojaron diferencias significativas, tal y como se observa en la Tabla 11.

**Tabla 11. Desenlaces críticos para síndrome coronario agudo con ICP**

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
<b>Desenlace infarto del miocardio</b>				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.84 (IC 95% 0.72–0.98) ⊕⊕⊕○ Moderada a	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.81 (IC 95% 0.67–0.98) ⊕⊕⊕○ Moderada	Navarese, 2020 (77)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.93 (IC 95% 0.67–1.30) ⊕⊕○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.97 (IC 95% 0.71–1.22) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	HR 0.80 (IC 95% 0.42–1.51) ⊕⊕○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○ Baja ac	HR 0.83 (IC 95% 0.64–1.07) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
<b>Desenlace ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico</b>				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.90 (IC 95% 0.71–1.13) ⊕⊕⊕○	No reportada ⊕⊕○○ Baja ac	HR 0.92 (IC 95% 0.74–1.15) ⊕⊕○○	Navarese, 2020 (77)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

	Moderada a		Baja	
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.15 (IC 95% 0.91-1.46) ⊕⊕○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○ Baja ad	HR 1.12 (IC 95% 0.90-1.40) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	HR 0.97 (IC 95% 0.56–1.69) ⊕⊕○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.82 (IC 95% 0.62–1.10) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
<b>Desenlace MACE</b>				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	No reportada ⊕⊕○○ Baja e	No reportada ⊕⊕○○ Baja e	<b>OR 0.80 (IC 95% 0.69-0.94)</b> ⊕○○○ Muy baja c	Fei, 2020 (76)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	No reportada ⊕⊕○○ Baja e	No reportada ⊕○○○ Muy baja e	OR 0.89 (IC 95% 0.75–1.05) ⊕○○○ Muy baja c	Fei, 2020 (76)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	No reportada ⊕⊕○○ Baja e	No reportada ⊕⊕○○ Baja e	OR 0.91 (IC 95% 0.75–1.10) ⊕○○○ Muy baja c	Fei, 2020 (76)
<p>a. Alto riesgo de sesgo                      b. Inconsistencia                      c. Evidencia indirecta                      d. Imprecisión                      e. No se reportan las comparaciones directas e indirectas de este metanálisis en red. Al juzgar los ensayos clínicos de forma individual se observa amplia heterogeneidad en la definición del desenlace, las poblaciones descritas, riesgo de sesgo alto e imprecisión.</p>				

El desenlace MACE presentó una amplia variabilidad en su definición dentro de los ensayos clínicos. Sólo Fei y colaboradores (76) describen este desenlace a partir de la estimación derivada del metanálisis en red, observándose un resultado significativo a favor de prasugrel más ASA comparado con clopidogrel más ASA.

Por otro lado, no informan los resultados de las comparaciones directas e indirectas, pero advierten una heterogeneidad significativa en el metanálisis de comparaciones directas para ticagrelor más ASA vs clopidogrel más ASA ( $I^2 = 53\%$ ,  $p = 0.0001$ ). Al explorar los ensayos clínicos que conforman este desenlace, se decidió evaluar el estudio PLATO (85) por su tamaño de muestra ( $n=18624$ ), bajo riesgo de sesgo y

homogeneidad de la población. Según este ensayo clínico, este MACE fue significativamente menos frecuente en el grupo de ticagrelor más ASA comparado con clopidogrel más ASA (HR 0.84, IC 95% 0.77–0.92;  $p < 0.001$ ; certeza moderada), influido principalmente por la reducción en mortalidad cardiovascular por parte de las combinación ticagrelor más ASA.

**Tabla 12. Desenlace trombosis definitiva o probable del stent**

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
<b>Desenlace trombosis definitiva o probable del stent</b>				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.48 (IC 95% 0.37-0.63) ⊕⊕⊕○ Moderada a	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.50 (IC 95% 0.38-0.64) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.74 (IC 95% 0.59-0.94) ⊕⊕⊕○ Moderada a	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.72 (IC 95% 0.58-0.90) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	HR 0.77 (IC 95% 0.43-1.38) ⊕⊕○○ Baja ad	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.68 (IC 95% 0.50-0.93) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)
a. Alto riesgo de sesgo b. Inconsistencia c. Evidencia indirecta d. Imprecisión				

Según la evidencia presentada en la Tabla 12, la reducción del riesgo de trombosis definitiva o probable del stent fue significativa tanto para la terapia dual con prasugrel como ticagrelor en comparación con clopidogrel más ASA, siendo mayor a favor de la terapia dual con prasugrel. Al analizar la evidencia proporcionada por el metanálisis en red, prasugrel más ASA fue superior a ticagrelor más ASA para este desenlace.

### Síndrome coronario agudo sin revascularización

De acuerdo con la búsqueda realizada, la evidencia encontrada para este grupo clínico es escasa. Dentro de los ensayos clínicos y las RSL, la distinción de los desenlaces condicionada al manejo clínico o intervencionista no es clara. En la Tabla 13, se describen los desenlaces derivados de dos ensayos clínicos incluidos en la RSL de Navarese y colaboradores (77). El primero de ellos es el estudio de Roe y colaboradores (TRILOGY ACS) (86), en el cual se comparó prasugrel versus

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

clopidogrel, ambos en combinación con ASA, en una muestra de 9326 pacientes con SCA y con indicación de manejo médico como estrategia final de tratamiento los cuales fueron seguidos durante 30 meses. En segundo lugar, se cita el estudio de Wallentin y colaboradores (PLATO) (85) que compara terapia dual con ticagrelor versus terapia dual con clopidogrel, donde se informan los desenlaces MACE y sangrado mayor para el subgrupo de paciente con SCA manejados medicamente durante el desarrollo del ensayo clínico.

**Tabla 13. Desenlaces críticos para síndrome coronario sin revascularización.**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace MACE</b>			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.96 (IC 95% 0.86 -1.07)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Roe, 2012. TRILOGY ACS (86)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.85 (IC 95% 0.73-1.00)	⊕⊕○○ Baja b	Wallentin, 2009. PLATO (85)
<b>Desenlace muerte cardiovascular</b>			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.93 (IC 95% 0.80 - 1.09)	⊕⊕⊕○ Moderada a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (86)
<b>Desenlace muerte por cualquier causa</b>			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.94 (IC 95% 0.82 - 1.08)	⊕⊕⊕○ Moderada a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (86)
<b>Desenlace infarto del miocardio</b>			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.96 (IC 95% 0.83 - 1.11)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Roe, 2012. TRILOGY ACS (86)
<b>Desenlace ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico</b>			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.89 (IC 95% 0.63 - 1.26)	⊕⊕⊕○ Moderada a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (86)
a. Imprecisión b. Evidencia indirecta			

La terapia dual con prasugrel comparada con clopidogrel, no demostró diferencias significativas en ninguno de los desenlaces reportados por el estudio TRILOGY (86) en pacientes con síndrome coronario en opción de manejo médico no invasivo. No se encontró evidencia que comparara directa o indirectamente **la terapia dual de prasugrel versus dual con ticagrelor** en este grupo de pacientes.

## Cirugía de revascularización miocárdica

En este escenario se encontró variabilidad importante en la definición de los desenlaces MACE y sangrado mayor. Adicionalmente las poblaciones fueron heterogéneas y parte de la evidencia se derivó de subgrupos de ensayos clínicos en pacientes con SCA. Como se describe en la Tabla 14, la terapia dual con clopidogrel aumenta significativamente el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores (MACE) comparado con prasugrel y ticagrelor combinados con ASA, sin embargo, con una baja certeza en la evidencia. Por otro lado, se mantiene la superioridad de ticagrelor más ASA en este contexto.

**Tabla 14. Desenlaces críticos para pacientes con cirugía de revascularización miocárdica**

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
<b>Desenlace MACE</b>				
Clopidogrel + ASA vs Prasugrel + ASA	OR 1.80 (IC 95% 0.97-3.36) ⊕⊕○○ Baja b	-	OR 1.80 (IC 95% 0.97-3.36) ⊕⊕○○ Baja b	Gupta, 2020 (75)
Clopidogrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	<b>OR 1.39 (IC 95% 1.02-1.89)</b> ⊕⊕○○ Baja b	OR 1.99 (IC 95% 0.67-5.90) ⊕⊕○○ Baja b	<b>OR 1.42 (IC 95% 1.06-1.91)</b> ⊕○○○ Muy baja	Gupta, 2020 (75)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor+ ASA	-	OR 0.79 (IC 95% 0.39 – 1.57) ⊕⊕○○ Baja a	OR 0.79 (IC 95% 0.39 – 1.57) ⊕⊕○○ Baja	Gupta, 2020 (75)
<b>Desenlace muerte por cualquier causa</b>				
Clopidogrel + ASA vs Prasugrel + ASA	<b>OR 4.01 (IC 95% 1.30-12.34)</b> ⊕○○○ Muy baja a	-	<b>OR 4.01 (IC 95% 1.30-12.34)</b> ⊕○○○ Muy baja	Gupta, 2020 (75)
Clopidogrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	<b>OR 2.03 (IC 95% 1.29-3.21)</b> ⊕⊕○○ Baja b	OR 1.36 (IC 95% 0.34 – 5.29) ⊕⊕○○ Baja b	<b>OR 1.96 (IC 95% 1.27 – 3.06)</b> ⊕⊕○○ Baja	Gupta, 2020 (75)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor+ ASA	-	OR 0.49 (IC 95% 0.14 – 1.63)	OR 0.49 (IC 95% 0.14 – 1.63) ⊕⊕○○	Gupta, 2020 (75)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

		⊕⊕○○ Baja a	Baja a
a. Por riesgo de sesgo e imprecisión y evidencia indirecta b. Por alto riesgo de sesgo e imprecisión.			

### Ataque cerebrovascular o ataque isquémico transitorio no cardioembólico.

Para enfermedad cerebrovascular se consideró la revisión de Naqvi, 2020 (79), por considerarse una revisión actual y con mejor calidad metodológica, además abarca el mayor número de comparaciones de interés para esta condición clínica. En segundo lugar Li, 2021 (80), aporta información para la comparación ticagrelor en terapia dual con ASA versus ASA en monoterapia, basada en el ensayo clínico THALES (Johnston, 2019) (83). Los datos para el uso de ticagrelor en monoterapia para ACV se derivó del ensayo clínico SOCRATES (Johnston, 2016) (87). Para la comparación clopidogrel vs ASA, en monoterapia, se utilizaron los datos aportados por Xiang, 2019 (81), derivados a su vez del subgrupo de enfermedad cerebrovascular del ensayo clínico CAPRIE 1996 (88).

Los desenlaces fueron medidos a partir de 3 meses de seguimiento y máximo hasta 12 meses, con un tiempo mínimo de tratamiento de 30 días. Dentro de las revisiones sistemáticas consideran un desenlace compuesto, el cual contiene lo mismos elementos del denominado MACE, agrupando los eventos de mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio y ataque cerebrovascular presentados durante el tiempo de seguimiento.

**Tabla 15. Desenlaces de mortalidad para ataque cerebrovascular**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace de muerte cardiovascular</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.37 (IC 95% 0.63-2.98)	⊕⊕○○ Baja a	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-
Clopidogrel vs ASA	OR 0.92 (IC 95% 0.79-1.07)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Xiang, 2019 (81)
Ticagrelor vs ASA	HR 1.18 (IC 95% 0.75-1.85)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Johnston, 2016 (87)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace de muerte cardiovascular</b>			
<b>Desenlace de muerte por cualquier causa</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.28 (IC 95% 0.73-2.23)	⊕⊕○○ Baja a	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	RR 1.33 (IC 95% 0.81-2.18)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Li, 2021 (80)- Johnston, 2019 (89)
Clopidogrel vs ASA	OR 0.98 (IC 95% 0.87-1.10)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Xiang, 2019 (81)
Ticagrelor vs ASA	HR 1.18 (IC 95% 0.83-1.67)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Johnston, 2016 (87)
a. Alto riesgo de sesgo – muy serio b. Evidencia indirecta			

Según la Tabla 15, no se demuestran diferencias significativas para los desenlaces de mortalidad en las comparaciones seleccionadas para esta condición clínica. Se observa beneficio del uso de terapia dual con clopidogrel o ticagrelor mantenida por 3 meses en la reducción de recurrencia de ataque cerebrovascular comparada con ASA en monoterapia. De igual manera ticagrelor en monoterapia reduce significativamente el riesgo de este desenlace, como se refiere Tabla 16. La monoterapia con clopidogrel se relacionó con reducción del riesgo de infarto de miocardio y MACE.

**Tabla 16. Desenlaces críticos para ataque cerebrovascular (ACV)**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace de infarto agudo de miocardio</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.45 (IC 95% 0.62-3.39)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Clopidogrel vs ASA	<b>OR 0.81 (IC 95% 0.70-0.95)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado c	Xiang, 2019 (81)
Ticagrelor vs ASA	HR 1.20 (IC 95% 0.67–2.14)	⊕⊕⊕○ Moderado c	Johnston, 2016 (87)
<b>Desenlace de ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico (recurrencia)</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	<b>RR 0.72 (IC 95% 0.63-0.82)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado a	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	RR 0.85 (IC 95% 0.37-1.97)	⊕⊕⊕○ Moderado d	Naqvi, 2020 (79)
Ticagrelor + ASA vs ASA	<b>RR 0.81 (IC 95% 0.7-0.95)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado c	Li, 2021 (80)- Johnston, 2019 (89)
Clopidogrel vs ASA	OR 0.93 (IC 95% 0.82-1.05)	⊕⊕⊕○ Moderado c	Xiang, 2019 (81)
Ticagrelor vs ASA	<b>HR 0.86 (IC 95% 0.75–0.99)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado c	Johnston, 2016 (87)
<b>Desenlace compuesto: IM, ACV o muerte cardiovascular</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	<b>RR 0.72 (IC 95% 0.64-0.82)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado c	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	RR 0.81 (IC 95% 0.41-1.59)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Naqvi, 2020 (79)
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-
Clopidogrel vs ASA	<b>OR 0.91 (IC 95% 0.83-0.99)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado c	Xiang, 2019 (81)
Ticagrelor vs ASA	HR 0.89 (IC 95% 0.78–1.01)	⊕⊕⊕○ Moderado c	Johnston, 2016 (87)
a. Alto riesgo de sesgo b. Inconsistencia c. Evidencia indirecta d. Imprecisión			

## Enfermedad arterial periférica

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Finalmente, en enfermedad arterial periférica se incluye la revisión sistemática de Ambler, 2020 (82). Parte de la evidencia utilizada en esta RSL deriva del estudio CAPRIE (88), para la comparación clopidogrel versus ASA con los datos del subgrupo de enfermedad arterial periférica.

Entre los desenlaces de mortalidad no se encontraron diferencia entre las comparaciones de terapia dual y monoterapia, descritos en la Tabla 17.

**Tabla 17. Desenlaces de mortalidad para enfermedad arterial periférica**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace de muerte cardiovascular</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.93 (IC 95% (0.69-1.25))	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (82)
Clopidogrel vs ASA	RR 0.78 (IC 95% 0.60-1.02)	⊕⊕⊕○ Moderado c	Ambler, 2020 (82)
<b>Desenlace de muerte por cualquier causa</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.34 (IC 95% 0.74-2.44)	⊕⊕○○ Baja b	Ambler, 2020 (82)
Clopidogrel vs ASA	-	-	-
a. Alto riesgo de sesgo y evidencia indirecta b. Alto riesgo de sesgo e imprecisión c. Evidencia indirecta			

No se reportaron eventos MALE (Major Adverse Limb Events), desenlace compuesto sugerido durante el último panel de expertos clínicos, que agrupa amputación mayor y reintervención quirúrgica o por angioplastia (84). Sólo se reportó amputación mayor, entendida como amputación de una extremidad inferior por encima del tobillo, para el cual no se detectaron diferencias estadísticamente significativas según la modalidad de tratamiento ni en reducción de riesgo de ataque cerebrovascular. Adicionalmente en la Tabla 18, se indica que, para infarto de miocardio, clopidogrel en monoterapia como en combinación con ASA reduce significativamente el riesgo de este evento en pacientes con enfermedad arterial periférica, siendo este el único beneficio observado en este grupo.

**Tabla 18. Desenlaces críticos para enfermedad arterial periférica**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace de infarto de miocardio</b>			

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Clopidogrel + ASA vs ASA	<b>RR 0.64 (IC 95% 0.46-0.89)</b>	⊕⊕○○ Baja b	Ambler, 2020 (82)
Clopidogrel vs ASA	<b>RR 0.62 (IC 95% 0.43-0.88)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado c	Ambler, 2020 (82)
<b>Desenlace ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.90 (IC 95% 0.60-1.35)	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (82)
Clopidogrel vs ASA	RR 0.95 (IC 95% 0.68-1.31)	⊕⊕⊕○ Moderado °	Ambler, 2020 (82)
<b>Desenlace de amputación</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.69 (IC 95% 0.47-1)	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (82)
Clopidogrel vs ASA	RR 1.11 (IC 95% (0.75-1.64)	⊕⊕⊕○ Moderado °	Ambler, 2020 (82)
a. Alto riesgo de sesgo y evidencia indirecta b. Alto riesgo de sesgo e imprecisión c. Evidencia indirecta			

#### 4.2.3.2. Evaluación de seguridad

A continuación, se presentan los resultados relacionados con la seguridad en el uso de las diferentes opciones terapéuticas en cada una de las condiciones clínicas.

Como se mencionó anteriormente, en el grupo de síndrome coronario, se seleccionaron tres RSL principales: dos que contienen a la población con SCA (con o sin elevación del segmento ST), candidatos o intervenidos de forma percutánea (Navarese, 2020 y Fei, 2020) (76,77), y una donde la población abarcada son pacientes con SCA o enfermedad coronaria llevados a cirugía de revascularización miocárdica (Gupta, 2020) (75).

Para síndrome coronario agudo, en la evaluación de seguridad se estimó como desenlace crítico el sangrado mayor. De acuerdo con los hallazgos, se encontraron diversas definiciones estandarizadas del mismo (90), las cuales pueden consultarse en Tabla 19 a continuación

**Tabla 19. Definiciones de sangrado mayor**

Criterios de sangrado mayor (90)	Definición
TIMI (The Thrombolysis in Myocardial Infarction)	- No relacionado con CABG:

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

	<p>Sangrado intracraneal o sangrado clínicamente significativo acompañado de disminución de hemoglobina <math>\geq 5</math> g/dl o a una disminución absoluta del hematocrito de <math>\geq 15\%</math>. Sangrado mortal (que provoca directamente la muerte en un plazo de 7 días)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionado con CABG:</li> </ul> <p>Sangrado fatal que provoca directamente la muerte. Sangrado intracraneal perioperatorio. Reintervención tras el cierre de la incisión de esternotomía con el fin de controlar la hemorragia. Transfusión de <math>\geq 5</math> unidades de glóbulos rojos o de sangre total en un período de 48 horas. Drenaje por tubo tórax <math>&gt;2</math> L en un periodo de 24 horas.</p>
<p>BARC (Bleeding Academic Research Consortium)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo 3a: Hemorragia manifiesta más descenso de hemoglobina de 3 a 5 g/dl. Cualquier transfusión con hemorragia manifiesta</li> <li>- Tipo 3b: Hemorragia manifiesta más descenso de hemoglobina <math>\geq 5</math> g/dl, taponamiento cardíaco, hemorragia que requiera intervención quirúrgica para su control, hemorragia que requiere agentes vasoactivos intravenosos</li> <li>- Tipo 3c: Hemorragia intracraneal, subcategorías confirmadas por autopsia o imagen o punción lumbar, hemorragia intraocular que compromete la visión.</li> <li>- Tipo 4: Hemorragia relacionada con CABG, hemorragia intracraneal perioperatoria dentro de las 48 h, reintervención tras el cierre de la esternotomía con el fin de controlar la hemorragia, transfusión de <math>\geq 5</math> unidades de sangre total o concentrado de hematíes en un periodo de 48 h, drenaje por tubo de tórax superior o igual a 2 L en un período de 24 h</li> <li>- Tipo 5: Hemorragia mortal</li> <li>- Tipo 5a: Probable hemorragia mortal; sin confirmación por autopsia o por imagen, pero clínicamente sospechosa</li> <li>- Tipo 5b: Hemorragia mortal definitiva; hemorragia manifiesta o confirmación por autopsia o imagen.</li> </ul>
<p>PLATO</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangrado mayor que amenaza la vida:</li> </ul> <p>Sangrado fatal, hemorragia intracraneal, hemorragia intrapericárdica con taponamiento cardíaco, shock hipovolémico o hipotensión grave debido a la hemorragia y que requiere vasopresores o cirugía, disminución de hemoglobina <math>\geq 5</math> g/dl, o la necesidad de transfusión de al menos 4 unidades de sangre total o concentrado de glóbulos rojos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Otros tipos de sangrado mayor:</li> </ul>

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

	Discapacidad significativa (por ejemplo, intraocular con pérdida de visión permanente), descenso asociado de la hemoglobina de 3 a 5 g/dl, requerimiento de transfusión de 2 a 3 unidades de sangre total o de glóbulos rojos
GUSTO (Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries)	Hemorragia intracerebral o hemorragia que provoca un compromiso hemodinámico importante que requiere tratamiento
CURE (The Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurrent Events)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangrado que amenace la vida (mortal, intracraneal, que requiera una intervención quirúrgica, que provoque una hipotensión importante o que requiera el uso de agentes inotrópicos intravenosos) Disminución de la hemoglobina <math>\geq 5</math> g/dl o que requiera <math>\geq 4</math> unidades de sangre.</li> <li>- Otros sangrados importantes: Hemorragia intraocular, transfusión de 2 a 3 unidades de sangre</li> </ul>
Siglas: CABG, Cirugía de revascularización coronaria ( <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> ).	
Fuente: Elaboración propia. Basado en el informe de consenso del Bleeding Academic Research Consortium (90)	

### Síndrome coronario agudo con intervención coronaria percutánea.

Según la evidencia reportada en la Tabla 20, la terapia dual con prasugrel comparado con clopidogrel aumentó significativamente el riesgo de sangrado mayor entre pacientes con SCA manejados con ICP. No se observan diferencias con ticagrelor comparado con clopidogrel o prasugrel, **todos en combinación con ASA**.

**Tabla 20. Desenlace de sangrado mayor para síndrome coronario agudo con ICP**

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
<b>Desenlace sangrado mayor</b>				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	<b>HR 1.29 (IC 95% 1.06-1.56)</b> ⊕⊕⊕○ Moderado a	No reportada ⊕⊕○○ Baja ad	<b>HR 1.26 (IC 95% 1.01-1.56)</b> ⊕⊕⊕○ Moderado	Navarese, 2020 (77)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.38 (IC 95% 0.97-1.98) ⊕⊕⊕○ Moderado a	No reportada ⊕⊕○○ Baja ad	HR 1.27 (IC 95% 1.04 - 1.55) ⊕⊕⊕○ Moderado	Navarese, 2020 (77)
Prasugrel + ASA vs. Ticagrelor + ASA	HR 0.97 (IC 95% 0.79-1.19) ⊕⊕○○ Baja b	No reportada ⊕⊕○○ Baja ad	HR 0.99 (IC 95% 0.79-1.24) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (77)

a. Riesgo de sesgo  
b. Riesgo de sesgo e imprecisión  
c. Evidencia indirecta

### Síndrome coronario agudo sin revascularización

Al igual que en el grupo clínico manejado invasivamente, no se detectaron diferencias en el riesgo de sangrado mayor para ticagrelor o prasugrel en terapia dual con ASA comparado con clopidogrel más ASA, como se refiere a continuación en la Tabla 21. No se encontró evidencia disponible que compara directamente la terapia dual prasugrel y ticagrelor para este desenlace.

**Tabla 21. Desenlace de sangrado mayor para síndrome coronario sin revascularización**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace sangrado mayor</b>			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.23 (IC 95% 0.84 - 1.81)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Roe, 2012. TRILOGY ACS (86)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.17 (IC 95% 0.98 - 1.39)	⊕⊕○○ Baja a	Wallentin, 2009. PLATO (85)
Prasugrel + ASA vs. Ticagrelor + ASA	-	-	-

a. Evidencia indirecta

### Cirugía de revascularización miocárdica

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

De acuerdo con lo consignado en la Tabla 22, prasugrel en **combinación con ASA** aumentó significativamente el riesgo de sangrado mayor comparado con ticagrelor **más ASA**, sin embargo este resultado se deriva sólo de comparaciones indirectas descritas en la red de Gupta y colaboradores (75) y con baja certeza en la evidencia. Al compararse de forma directa con clopidogrel en terapia dual con ASA, **la terapia dual con prasugrel** persiste relacionado con el aumento de riesgo de sangrado mayor en población revascularizada.

**Tabla 22. Desenlace de sangrado mayor para cirugía de revascularización miocárdica**

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
<b>Desenlace sangrado mayor</b>				
Clopidogrel + ASA vs Prasugrel + ASA	<b>OR 0.29 (IC 95% 0.12-0.66)</b> ⊕⊕○○ Baja a	-	<b>OR 0.29 (IC 95% 0.12-0.66)</b> ⊕⊕○○ Baja a	Gupta, 2020 (75)
Clopidogrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	OR 0.90 (IC 95% 0.68-1.19) ⊕○○○ Baja a	OR 0.66 (IC 95% 0.14 -3.02) ⊕⊕○○ Baja a	OR 0.89 (IC 95% 0.68 -1.17) ⊕⊕○○ Baja a	Gupta, 2020 (75)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor+ ASA	-	<b>OR 3.07 (IC 95% 1.29 – 7.32)</b> ⊕⊕○○ Baja b	<b>OR 3.07 (IC 95% 1.29 – 7.32)</b> ⊕⊕○○ Baja b	Gupta, 2020 (75)
a. Por riesgo de sesgo e imprecisión b. Por alto riesgo de sesgo e imprecisión, sólo comparación indirecta.				

### Ataque cerebrovascular o ataque isquémico transitorio no cardioembólico.

En el contexto de enfermedad cerebrovascular, las terapias duales, como se evidencia en la Tabla 23, se encuentran relacionadas con un aumento del riesgo de sangrado mayor, hemorragia extra e intracraneal, siendo estadísticamente significativo para la combinación ticagrelor más ASA. Por su parte, clopidogrel en terapia dual con ASA aumentó hasta 4 veces el riesgo de sangrado comparado con ASA en monoterapia, sin embargo este desenlace es bastante impreciso y se observa un riesgo de sesgo alto por fallas en el ocultamiento de la secuencia de aleatorización en los ensayos clínicos que lo conforman. En monoterapia, Xiang y colaboradores (81) reportan la superioridad de clopidogrel frente a ASA en disminución de riesgo de sangrado gastrointestinal.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Tabla 23. Desenlaces de sangrado para ataque cerebrovascular**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace sangrado mayor</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.28 (IC 95% 0.57-2.86)	⊕⊕○○ Baja ac	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	<b>RR 3.25 (IC 95% 1.66-6.39)</b>	⊕⊕⊕○ Baja cd	Li, 2021 (80)- Johnston, 2019 (89)
Clopidogrel vs ASA	-	-	-
Ticagrelor vs ASA	HR 0.83 (IC 95% 0.52-1.34)	⊕⊕⊕○ Moderado d	Johnston, 2016 (14)
<b>Desenlace hemorragia intracraneal</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.28 (IC 95% 0.57-2.86)	⊕⊕○○ Baja ac	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	<b>RR 3.32 (IC 95% 1.33-8.25)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado d	Li, 2021 (80)- Johnston, 2019 (89)
Clopidogrel vs ASA	OR 0.72 (IC 95% 0.46-1.12)	⊕⊕⊕○ Moderado c	Xiang, 2019 (81)
Ticagrelor vs ASA	HR 0.68 (IC 95% 0.33-1.41)	⊕⊕⊕○ Moderado d	Johnston, 2016 (14)
<b>Desenlace hemorragia gastrointestinal o extracraneal*</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	<b>RR 4.81 (IC 95% 2.19 - 10.57)</b>	⊕⊕○○ Baja ad	Naqvi, 2020 (79)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	RR 3.67 (IC 95% 0.41-32.62)	⊕⊕○○ Baja d	Naqvi, 2020 (79)
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Clopidogrel vs ASA	<b>OR 0.74 (IC 95% 0.61-0.90)</b>	⊕⊕○○ Baja c	Xiang, 2019 (81)
Ticagrelor vs ASA	HR 0.84 (IC 95% 0.35-2.03)	⊕⊕⊕○ Moderado c	Johnston, 2016 (14)
a. Alto riesgo de sesgo b. Inconsistencia c. Evidencia indirecta d. Imprecisión			

### Enfermedad arterial periférica

Finalmente, en pacientes con enfermedad arterial periférica, la terapia dual con clopidogrel aumentó el riesgo de sangrado mayor comparado con ASA en monoterapia. Al compararse de forma individual, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, tal y como se expresa en la Tabla 24.

**Tabla 24. Desenlace de sangrado mayor para enfermedad arterial periférica**

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
<b>Desenlace sangrado mayor</b>			
Clopidogrel + ASA vs ASA	<b>RR 1.39 (IC 95% 1.01-1.90)</b>	⊕⊕⊕○ Moderado a	Ambler, 2020 (82)
Clopidogrel vs ASA	RR 0.89 (IC 95% 0.70-1.12)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Ambler, 2020 (82)
a. Alto riesgo de sesgo b. Evidencia indirecta			

### 4.2.3.3. Conclusiones

- En pacientes con síndrome coronario agudo intervenidos de forma percutánea, la terapia dual con prasugrel o ticagrelor comparada con clopidogrel demostró reducción del riesgo de eventos isquémicos, con una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular por parte de ticagrelor y de trombosis definitiva y probable del stent con prasugrel. No hubo diferencias de efectividad entre la terapia dual con prasugrel y ticagrelor al compararse directamente. En cuanto a desenlaces de seguridad, prasugrel más ASA se relacionó en mayor medida con la frecuencia de eventos hemorrágicos.

- La evidencia relacionada con pacientes con SCA en manejo médico no invasivo es escasa. Dentro de lo reportado, la terapia dual con prasugrel o ticagrelor no demostró superioridad frente a clopidogrel en ningún desenlace de efectividad y no hubo diferencias en cuanto al riesgo de sangrado mayor.

- Sólo la terapia dual con ticagrelor comparada con clopidogrel demostró beneficios en desenlaces de efectividad para pacientes llevados a cirugía de revascularización miocárdica. La terapia dual con prasugrel se relacionó con mayor riesgo de sangrado. La evidencia para esta condición clínica es muy heterogénea en cuanto a las poblaciones y definición de los desenlaces, y proviene en su mayoría de subgrupos de pacientes o análisis retrospectivos de ensayos clínicos con grandes tamaños de muestra.
- En ataque cerebrovascular no cardioembólico, se observó beneficio en el uso de terapia dual con clopidogrel o ticagrelor y monoterapia con ticagrelor versus ASA en la reducción de recurrencia de ACV. La monoterapia con clopidogrel se relacionó con reducción del riesgo de infarto de miocardio, MACE y hemorragia gastrointestinal comparado con ASA. Las terapias duales, especialmente ticagrelor más ASA, se relacionaron con riesgo de sangrado mayor y hemorragia intracraneal.
- Clopidogrel en monoterapia y combinado con ASA, reducen el riesgo de infarto del miocardio en pacientes con enfermedad arterial periférica. En términos de seguridad, la terapia dual con clopidogrel aumentó el riesgo de sangrado mayor.
- Todos los resultados de la evaluación de seguridad y efectividad fueron presentados a los expertos clínicos durante el segundo panel.

## **5 Evaluación económica**

Para definir el alcance en las preguntas de evaluación económica, es necesario analizar la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, probabilidades de ocurrencia de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Lo anterior, con el fin de tener en cuenta que muchas de las limitaciones provenientes de la escasa o nula evidencia, así como la calidad de la misma, tiene como consecuencia que los ejercicios de modelamiento no puedan llevarse a cabo de manera completa.

En el caso de este posicionamiento terapéutico, el alcance de la evaluación económica está determinado por la evidencia disponible para algunas tecnologías de interés que cuentan con registro sanitario. Para dos grupos terapéuticos hay dos tecnologías, en el primer grupo de SCA corresponde a ticagrelor y en el segundo grupo SCA con revascularización corresponde a clopidogrel, que, aunque cuentan con registro sanitario, los hallazgos de efectividad y seguridad no reportaron información para que fueran empleados en los modelos de decisión analítica.

### **5.1 Metodología**

#### **5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis**

El problema de decisión se plantea siguiendo la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (91). Los componentes de la pregunta fueron presentados, discutidos y refinados con los expertos clínicos invitados a participar de este proceso. Para más información al respecto, consultar

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

el informe de participación, en el que se detallan las reuniones, participantes y objetivos de las mismas. El primer panel se realizó el día 19 de julio 2021, el segundo el 13 de septiembre 2021, el tercer panel el 12 de octubre 2021 y el cuarto panel el 11 de noviembre de 2021.

Las preguntas de evaluación económica que se tienen para el posicionamiento terapéutico se formulan a continuación:

- 1 ¿Cuál es la costo-efectividad de ASA + inhibidor P2Y12 en comparación con ASA, clopidogrel y ticagrelor para pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) y pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP) en Colombia?
- 2 ¿Cuál es la costo-efectividad de ASA + inhibidor P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor) en comparación con ASA, clopidogrel y ticagrelor para pacientes con SCA con cirugía de revascularización miocárdica en Colombia?
- 3 ¿Cuál es la costo-efectividad de ASA + clopidogrel en comparación con ASA y clopidogrel para pacientes con Ataque Cerebrovascular de origen Isquémico (ACVI) sin fibrilación auricular en Colombia?
- 4 ¿Cuál es la costo-efectividad de ASA + clopidogrel en comparación con ASA y clopidogrel para pacientes con Enfermedad Arterial Periférica (EAP) en Colombia?

#### 5.1.1.1 Población objetivo

Para el posicionamiento terapéutico de antiagregantes plaquetarios la población objeto de estudio está clasificada teniendo en cuenta el tipo de prevención. En primer lugar, se tiene la prevención primaria conformado por adultos mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular manifiesta, pero con riesgo cardiovascular basal bajo, moderado o alto definido por las calculadoras de riesgo a 10 años o con presencia de los siguientes factores de riesgo: hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, obesidad e historia familiar de muerte prematura por ACVI.

En segundo lugar, se encuentra la prevención secundaria que comprende a la población adulta con edad igual o mayor de 18 años con SCA (infarto del miocardio o angina inestable), angina estable, enfermedad coronaria estable (síndrome coronario crónico), candidatos o sometidos a ICP con o sin implante de stent o cirugía de revascularización miocárdica (puentes coronarios) y enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o enfermedad arterial periférica (Tabla 25).

**Tabla 25. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica**

Población	Especificaciones	Línea de tratamiento
Adultos mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular	Nivel de riesgo cardiovascular basal bajo, moderado o alto.	Prevención primaria

Adultos con edad igual o mayor de 18 años con antecedente de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica	SCA (infarto del miocardio o angina inestable), angina estable, enfermedad coronaria estable (síndrome coronario crónico) con intervención coronaria percutánea	Prevención secundaria
	SCA con cirugía de revascularización miocárdica	
	Ataque cerebrovascular de origen isquémico o accidente isquémico transitorio	
	Enfermedad arterial periférica	

Fuente: elaboración propia.

### 5.1.1.2 Alternativas de evaluación

Las alternativas de evaluación se definen de acuerdo con el tipo de prevención, es decir, si es primaria o secundaria. En este posicionamiento se excluye el uso de antiagregantes plaquetarios en prevención primaria de eventos cardiovasculares ya que en este contexto sólo se utiliza un fármaco, el ácido acetilsalicílico (ASA). El uso de este medicamento aún se encuentra en discusión por las diferentes sociedades científicas con base en la evidencia acumulada durante los últimos años. Metaanálisis publicados indican que el ASA redujo significativamente el infarto de miocardio (IM) y los eventos cardiovasculares adversos mayores sin un impacto en el ataque cerebrovascular y la muerte por eventos cardiovasculares o por cualquier causa (92).

En el caso de prevención secundaria, la terapia antiplaquetaria con ASA reduce el riesgo de presentación de nuevos eventos como el Infarto Agudo Miocardio (IAM) y ataques cerebrovasculares en 34 % y 25 % respectivamente (93). En cuanto a la combinación de ASA + clopidogrel para pacientes con ataque cerebrovascular isquémico menor o accidente isquémico transitorio (AIT) de alto riesgo, los pacientes que recibieron esta combinación tuvieron un riesgo menor de eventos isquémicos mayores pero un riesgo mayor de hemorragia mayor a los 90 días que aquellos que recibieron ASA sola (32). Para pacientes que se han sometido a una ICP con colocación de stent se ha demostrado que la terapia antiplaquetaria dual de ASA e inhibidor de P2Y12 disminuye los riesgos trombóticos relacionados con el stent (94).

En la Tabla 26 se observan todas las intervenciones y comparadores incluidos para el grupo terapéutico de la prevención secundaria, de acuerdo con la especificación de cada población. Es importante destacar que estos grupos terapéuticos fueron definidos como resultado del panel de expertos clínicos realizado el 13 de septiembre y 12 de octubre 2021. Por último, es importante aclarar que los medicamentos de terapia dual y monoterapia pueden ser comparables, dependiendo del diagnóstico del paciente, del riesgo de presentar una hemorragia, de las comorbilidades, entre otras.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Tabla 26. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico**

Grupo terapéutico		Medicamento
Prevención secundaria	SCA (infarto del miocardio o angina inestable), angina estable, enfermedad coronaria estable (síndrome coronario crónico) con intervención coronaria percutánea	ASA + clopidogrel ASA + prasugrel ASA + Ticagrelor ASA Clopidogrel Ticagrelor
	SCA con cirugía de revascularización miocárdica	ASA + clopidogrel ASA + ticagrelor ASA Clopidogrel Ticagrelor
	Ataque cerebrovascular de origen isquémico o accidente isquémico transitorio (no cardioembólico)	ASA + clopidogrel ASA Clopidogrel
	Enfermedad arterial periférica	ASA + clopidogrel ASA Clopidogrel

Fuente: elaboración propia.

### 5.1.1.3 Desenlaces

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud, y siguiendo la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (91), se emplean los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

### 5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

La población objeto de análisis corresponde a paciente adultos con edad igual o mayor de 18 años. El horizonte temporal es la expectativa de vida teniendo en cuenta no solo los resultados de la revisión de literatura (74–78), también el proceso de consulta y validación con los expertos clínicos.

Al considerar un horizonte temporal mayor a un año, se emplea una tasa de descuento común tanto para los costos como para los desenlaces en salud equivalente al 5 % anual (91). Los análisis de sensibilidad se realizaron con valores de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

### 5.1.1.5 Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (91).

## 5.1.2 Métodos de modelación

### 5.1.2.1 Revisión sistemática de literatura económica

Se realizó una búsqueda de literatura de las evaluaciones económicas en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), PubMed, EMBASE y OVID, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés (Anexo 9).

Se encontraron un total de 2.358 referencias después de remover duplicados (Anexo 10), y de las cuales fueron seleccionadas 163 por título y resumen. Los criterios de elegibilidad para este primer paso fueron aquellos que estuvieran relacionados con la pregunta de investigación que enmarca la evaluación económica del posicionamiento terapéutico, así como, el idioma y si corresponden o no a evaluaciones económicas completas. Una vez surtido este paso, se seleccionaron 42 referencias para revisión en texto completo. Estos últimos cumplen con los criterios de disponibilidad en texto completo, no usan bases de datos de pacientes no disponibles o bases de datos comerciales y contienen criterios mínimos de calidad como la descripción del modelo de decisión (incluyendo el gráfico) y las fuentes de información empleadas para la estimación de las probabilidades y los costos.

Del total de los artículos seleccionados el 69 % analizó el SCA, el SCA con y sin elevación del segmento y el SCA sometidos a ICP, el 16 % analizó el IAM, el restante (15 %) el Ataque Cerebrovascular Leve (ACL), Accidente Isquémico Transitorio (AIT), fibrilación arterial, entre otros. Con respecto a los modelos utilizados se encontró que el 47 % de los artículos se centró en una combinación de modelos de árboles de decisión y Markov, el 45 % utilizó solamente modelos de Markov, mientras que el 2,4 % arboles de decisión, el restante (5,6 %) utilizó modelación de eventos discretos y ensayos clínicos aleatorizados. Con relación al horizonte temporal se encontró que el 38 % de artículos utilizó la expectativa de vida. En cuanto a desenlaces en salud el 94 % utilizó AVAC. Por último, el 83 % utilizó la evaluación económica del tipo costo utilidad. En resumen, se encontró que las evaluaciones económicas seleccionadas corresponden al tipo costo utilidad tomando como base el SCA y utilizando como desenlace el AVAC (95,97,100–102).

De los artículos seleccionados se encontró que las alternativas que usualmente se comparan son: clopidogrel vs ASA, ticagrelor vs clopidogrel, clopidogrel + ASA vs ASA, prasugrel vs clopidogrel, ticagrelor+ ASA, clopidogrel + ASA, entre otros (101,103,104).

En ese orden de ideas, los hallazgos de la revisión de literatura muestran un conjunto de artículos que realizan la evaluación económica desde la perspectiva del sistema de salud o tercer pagador (98,105–111) y empleando modelos de Markov para describir la progresión de la enfermedad entre distintos estados de salud.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Algunos análisis emplearon una combinación de modelos de Markov anidados a árboles de decisión diferenciando entre un horizonte temporal de corto y uno de largo plazo (96,97,101,103,107,108,110,112,113). Entre los estados de salud más frecuentes se encuentran el IAM, ACV, EAP, muerte (por SCA u otras causas), post-IAM y post-ACV. Estos últimos se definen como el tratamiento que se le da a un paciente una vez ha presentado el evento.

Por último, se debe resaltar algunos estudios realizados en el contexto latinoamericano, como son el caso de Chile y Colombia. En el primer caso, realizaron una evaluación económica de las alternativas ticagrelor vs clopidogrel para la prevención secundaria del SCA, encontrando que la alternativa ticagrelor es costo-efectiva en comparación con clopidogrel (95). En el caso de Colombia, se evaluaron las alternativas ticagrelor + ASA y clopidogrel + ASA encontrando que ticagrelor es una estrategia costo-efectiva para el tratamiento de los pacientes con SCA (110). Cabe destacar que tanto las evaluaciones económicas de Chile como de Colombia utilizaron como fuente de efectividad el estudio de PLATO (Platelet Inhibition And Patient Outcome)<sup>2</sup>.

### 5.1.2.2 Modelos de decisión

Se proponen cuatro modelos de decisión teniendo en cuenta los distintos tipos de grupos terapéuticos dentro de la prevención secundaria. El primer modelo corresponde a población con antecedentes de SCA (Ver Figura 2), el segundo y tercer modelo corresponde a dos grupos terapéuticos i) pacientes con SCA con cirugía de revascularización miocárdica y ii) pacientes con ACVI (Ver Figura 3), el cuarto modelo corresponde a pacientes con antecedentes de EAP (Figura 4).

**Modelo 1.** Corresponde a un modelo Markov anidado a un árbol de decisión. El objetivo principal es incorporar eventos en salud de corto y largo plazo, teniendo en cuenta que son pacientes con antecedentes de SCA.

Este modelo se compone de dos partes. La primera parte se representa mediante un árbol de decisión. Una vez los pacientes son tratados con cualquiera de las alternativas terapéuticas, se pueden presentar cuatro eventos en salud con distintas probabilidades de ocurrencia: IAM no fatal, ACV no fatal, no evento y la muerte. Ello relacionado, como se observa en la gráfica, para cada uno de estos eventos se da la ocurrencia de un sangrado mayor o no.

La segunda parte se representa mediante un modelo de Markov el cual permite incorporar eventos que se repiten en el largo plazo, especialmente aquellos relacionados con ACV e IAM. Allí, una vez la cohorte de pacientes sale del árbol de decisión se distribuye entre los estadios: no evento, post-IAM y post-ACV. El

---

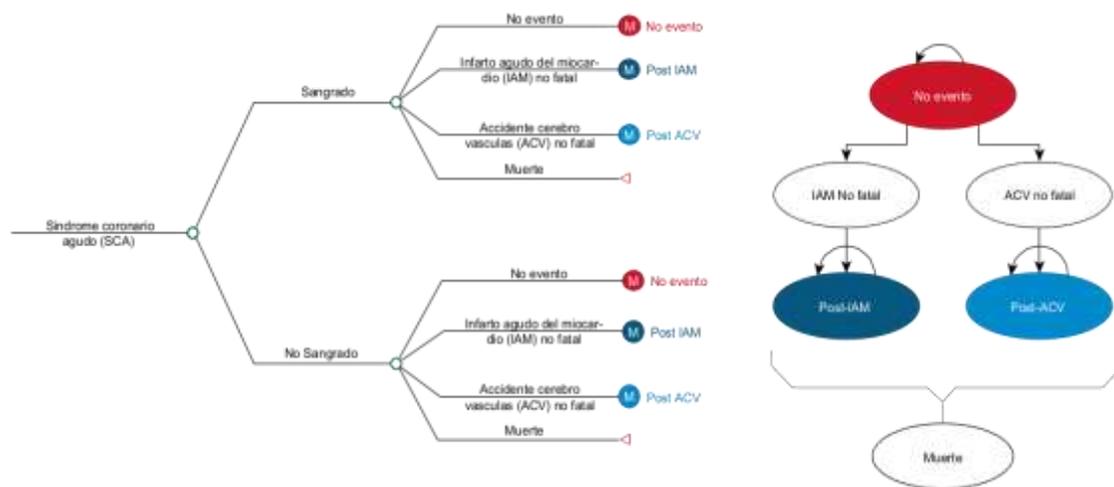
<sup>2</sup> De la revisión realizada se evidenció que es frecuente el uso del estudio PLATO. Este estudio también ha sido utilizado por varios autores (95,103,104,110)

paciente en el estadio de post-evento, que hace referencia al tratamiento después de sufrir un evento cardiovascular (IAM o ACV), pueden mantenerse en ese estadio o llegar a la muerte.

Supuestos del modelo:

- Los eventos definidos tanto para el árbol de decisión, como para el modelo de Markov son mutuamente excluyentes. En otras palabras, el paciente no puede estar en dos estados de salud al mismo tiempo.
- No se incluyeron interacciones adicionales en el modelo de Markov.
- La duración del modelo a corto plazo referente al árbol de decisión es de un año. Por otro lado, el ciclo definido para el modelo de Markov a largo plazo es anual.
- Se asume la no interacción dinámica entre pacientes.

**Figura 2. Modelo de decisión para pacientes con SCA**



Fuente: elaboración propia.

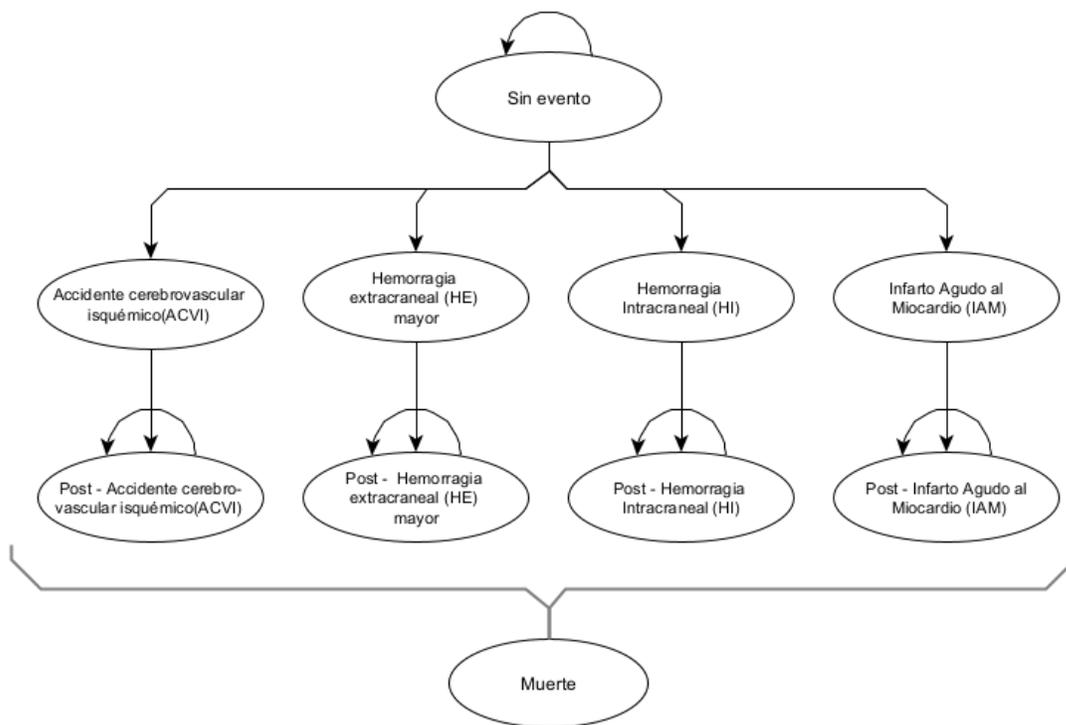
**Modelos 2 y 3.** Estos corresponden a un modelo Markov donde el paciente con antecedentes de SCA con revascularización miocárdica y ACVI y tratamiento con antiagregantes ingresa al modelo por el estado de salud sin evento. Posteriormente, pueden ocurrir dos eventos, permanecer en este estado o transitar hacia cuatro diferentes estadios: ACVI, Hemorragia Extracraneal mayor (HE), Hemorragia Intracraneal (HI) e IAM. Ante la ocurrencia de cualquiera de los eventos anteriormente mencionados, el paciente transita a un estado post -evento en donde puede permanecer en dicho estadio o morir.

Los supuestos del modelo son:

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

- Los eventos son mutuamente excluyentes, es decir, el paciente no puede estar en dos estadios a la vez.
- La muerte es un estado de salud absorbente.
- La duración del ciclo es anual.
- Se asume la no interacción dinámica entre pacientes.

**Figura 3. Modelo de decisión para pacientes con ACVI y SCA y cirugía de revascularización**



Fuente: elaboración propia.

**Modelo 4.** Corresponde a un modelo Markov el cual presenta características similares al expuesto anteriormente. El paciente con antecedentes de EAP y tratamiento con antiagregantes, ingresa al modelo por el estado de salud sin evento. Posteriormente pueden ocurrir dos eventos, permanecer en este estado o transitar hacia diferentes estadios: amputación, ACVI, HE, HI e IAM. Ante la ocurrencia de cualquiera de los eventos anteriormente mencionados, el paciente transita a un estado post-evento, en donde, puede permanecer en dicho estadio o morir.

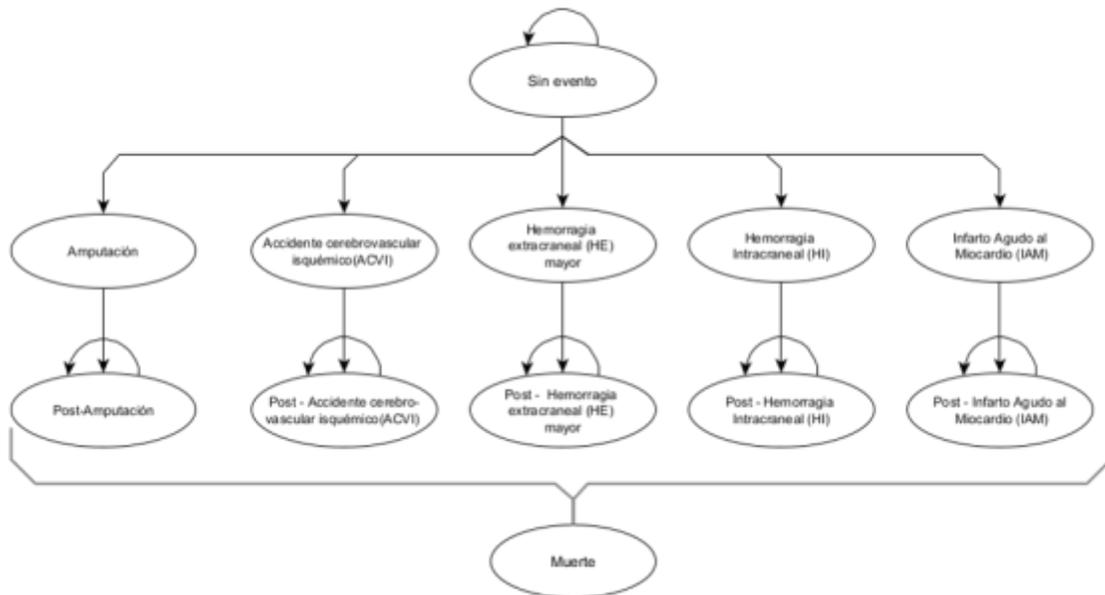
Los supuestos del modelo son:

- Los eventos son mutuamente excluyentes, es decir, el paciente no puede estar en dos estadios a la vez.
- La muerte es un estado de salud absorbente.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

- La duración del ciclo es anual.
- Se asume la no interacción dinámica entre pacientes.

**Figura 4. Modelo de decisión para pacientes con EAP**



Fuente: elaboración propia.

### 5.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó hacer una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos. Se estimaron los costos de aquellos eventos en salud que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre cada una de las alternativas de evaluación y grupos terapéuticos.

En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos principales que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos, a partir de bases de datos de SISMED y Suficiencia, respectivamente (59,114). Los métodos de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 11.

#### 5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 27 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), los valores máximos de recobro/cobro (VMR) en la Resolución 3514 de 2019<sup>3</sup> y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica<sup>4</sup>. Se evidencia que los valores promedio de presupuesto máximo por UMC reportados en la nota técnica para el régimen contributivo son concordantes con los VMR de la Resolución 3514 de 2019 (para vigencia 2020), y por trazabilidad, se presentan los valores de VMR; sin embargo, la base del cálculo son los valores de presupuesto máximo en la nota técnica. En el Anexo 11 se detalla la metodología del cálculo de los precios. En la Tabla 28 se presenta el costo del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4.

---

<sup>3</sup> Resolución en la que se adoptan los valores máximos de recobro/cobro, aplicables al reconocimiento y pago de servicios y tecnologías de salud no financiadas con cargo a la UPC a partir del 1 de enero de 2020.

<sup>4</sup> Nota técnica consultada en el documento “Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2020”.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Tabla 27. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación**

Medicamento	ATC	Unidad de Medida	Clasificación.F.F.V.A	Año	Costo unitario inferior	Costo unitario medio	Costo unitario superior	Precio regulado*	Precio VMR **	Precio PM***
ASA	B01AC06	mg	Sólidas orales de liberación modificada	2020	\$ 8,38	\$ 8,69	\$ 8,98	NR	8,85	\$8,89
ASA	B01AC06	mg	Sólidas orales de liberación convencional normal	2020	\$ 0,12	\$ 0,14	\$ 0,24	NR	NR	NR
Clopidogrel + ASA	B01AC30	mg	Sólidas orales de liberación convencional normal	2020	\$ 18,95	\$ 22,65	\$ 26,24	NR	\$ 56,13	\$ 55,74
Clopidogrel	B01AC04	mg	Sólidas orales de liberación convencional normal	2020	\$ 1,50	\$ 1,69	\$ 2,22	\$ 17,70	NR	\$12,28
Prasugrel	B01AC22	mg	Sólidas orales de liberación convencional normal	2020	\$ 590,07	\$ 622,56	\$ 652,15	\$ 646,98	NR	NR
Ticagrelor	B01AC24	mg	Sólidas orales de liberación convencional normal	2020	\$ 34,77	\$ 35,20	\$ 35,60	\$ 39,82	NR	\$42,09

\*Circular 10/2020, \*\* Valor Máximo de Recobro/cobro (VMR) de la Resolución 3514/2019, \*\*\* \*\*Precio establecido en la normativa de presupuestos máximo y obtenido de la Nota Técnica Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar – EOC, en la vigencia 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social, NR: No reporta. Todos los costos unitarios son expresados en UMC.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SIMED.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Tabla 28. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico**

Grupo terapéutico	Principio activo	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
SCA (infarto del miocardio -angina inestable-) y pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos intervención coronaria percutánea	Ácido acetilsalicílico	\$ 4.742	\$ 5.271	\$ 8.591
	Clopidogrel	\$ 41.523	\$ 46.688	\$ 61.141
	Prasugrel	\$ 2.183.265	\$ 2.303.476	\$ 2.393.826
	Ticagrelor	\$ 2.284.296	\$ 2.312.334	\$ 2.339.146
	ASA + clopidogrel	\$ 63.272	\$ 72.386	\$ 93.118
	ASA + prasugrel	\$ 2.188.007	\$ 2.308.747	\$ 2.402.417
	ASA + ticagrelor	\$ 2.289.038	\$ 2.317.605	\$ 2.347.737
SCA con cirugía de revascularización miocárdica	ASA	\$ 5.397	\$ 5.998	\$ 9.777
	Clopidogrel	\$ 41.749	\$ 46.942	\$ 61.473
	Ticagrelor	\$ 410.095	\$ 415.129	\$ 419.943
	ASA + clopidogrel	\$ 66.665	\$ 76.373	\$ 98.108
	ASA + ticagrelor	\$ 415.492	\$ 421.127	\$ 429.720
Ataque cerebrovascular de origen isquémico o accidente isquémico transitorio sin fibrilación auricular (no cardioembólico)	ASA	\$ 10.741	\$ 11.938	\$ 19.459
	Clopidogrel	\$ 41.523	\$ 46.688	\$ 61.141
	ASA + clopidogrel	\$ 92.365	\$ 106.672	\$ 135.897
EAP	ASA	\$ 4.696	\$ 5.220	\$ 8.508
	clopidogrel	\$ 41.185	\$ 46.307	\$ 60.643
	ASA + clopidogrel	\$ 86.174	\$ 99.787	\$ 124.793

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED, los precios regulados, el valor máximo de recobro/cobro y precio PM.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

### 5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

Los costos de los eventos en salud se construyeron mediante la metodología de microcosteo. La fuente de la construcción del caso tipo fue la consulta a los expertos clínicos que hicieron parte del grupo desarrollador y presentados a los expertos que participaron en el panel de validación insumos de la evaluación económica.

La construcción del caso fue orientada por los expertos clínicos y se expuso el manejo clínico frecuente que debe llevar a cabo un paciente con ACVI, EAP, IAM, HE, HI, amputación, entre otros, además se consideraron todos los aspectos relacionados para su manejo clínico: consultas, hospitalización, exámenes, pruebas diagnósticas, así como las frecuencias de uso de los distintos recursos y la duración del manejo del evento en salud.

En la Tabla 29 se presenta el resumen de los costos asociados al manejo de los eventos en salud. El detalle de los rubros involucrados en el manejo de cada uno de los eventos adversos presentados se relaciona en el Anexo 12.

**Tabla 29 Costos asociados a los eventos en salud (anual)**

Evento en salud	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
ACVI	\$ 7.932.970	\$ 14.392.908	\$ 27.895.315
Post – ACVI primer año	\$ 739.818	\$ 1.360.388	\$ 1.926.306
Post – ACVI segundo año	\$ 314.511	\$ 376.429	\$ 526.426
IAM	\$ 7.223.383	\$ 10.217.916	\$ 19.659.132
Post – IAM primer año	\$ 2.383.990	\$ 2.722.866	\$ 4.683.809
Post – IAM segundo año	\$ 907.250	\$ 1.027.278	\$ 1.268.599
EAP - primer año	\$ 3.793.566	\$ 5.844.188	\$ 8.274.144
Post EAP	\$ 1.540.336	\$ 2.744.983	\$ 3.789.891
HE	\$ 7.258.315	\$ 12.772.686	\$ 23.986.366
Post- HE	\$ 130.727	\$ 143.522	\$ 227.404
HI	\$ 3.006.665	\$ 5.436.630	\$ 10.224.976
Post- HI	\$ 441.637	\$ 541.752	\$ 720.214
Amputación	\$ 2.729.125	\$ 5.419.594	\$ 9.394.673
Post amputación	\$ 5.314.513	\$ 3.782.622	\$ 6.652.346

Fuente: elaboración propia a partir de las bases de datos de Suficiencia 2014-2019, SISMED 2020 y criterio de expertos clínicos.

### 5.1.4 Probabilidades de transición

Las probabilidades del modelo fueron obtenidas a partir de los hallazgos de la revisión de efectividad y seguridad para cada uno de los cuatro grupos terapéuticos. Los estudios incluidos corresponden a cuatro revisiones sistemáticas y metaanálisis (77,79,81,82), así como dos ensayos clínicos aleatorizados (115,116) que evalúan la efectividad de la monoterapia y terapia dual, sobre los distintos eventos en salud incluidos en cada uno de los modelos de Markov para la población con antecedentes de SCA, SCA con revascularización, ACVI y EAP.

La primera revisión sistemática comprende 12 ensayos clínicos y evalúa aproximadamente 52.816 pacientes con SCA que fueron sometidos a ICP; para el grupo de SCA con revascularización se emplearon los resultados de dos ECA; la segunda revisión incluye 15 ensayos clínicos que estudia pacientes con manifestaciones clínicas de ACVI agudo quienes recibieron tratamiento con antiagregantes en las siguientes 72 horas posteriores al evento. El tercer estudio contiene al mismo grupo terapéutico, pero evaluando específicamente otras alternativas como el clopidogrel vs ASA. Por último, un estudio que comprende aproximadamente 72.181 pacientes con EAP en 28 revisiones sistemáticas.

Se identificaron aquellos estudios que contenían específicamente las comparaciones de interés para cada grupo terapéutico y se realizó la extracción de la información concerniente a efectividad y seguridad en tablas de evidencia. Con esta información, se evaluó si todas las tecnologías tenían información por comparación directa, si para alguna de ellas no había comparación cabeza a cabeza, se examinó la similitud entre los estudios incluidos y se evaluó la pertinencia de realizar un estimador combinado del efecto para estas comparaciones través de metaanálisis en red.

De la Tabla 30 a la Tabla 33 se presentan, para cada grupo terapéutico y sus alternativas de evaluación, el número de personas que presentaron el evento en salud (n) y el total de la población del estudio (N). Información que es empleada como parte de los insumos para la estimación de las probabilidades de transición en los modelos. De igual manera, las tablas describen un inventario de datos obtenidos a partir de la mejor evidencia disponible y dentro de la cual, pese a que muchas de las alternativas o tecnologías evaluadas cuentan con la aprobación para las condiciones de salud, no fue posible encontrar información de calidad que permita ser empleada en la modelación o, en su defecto, no se reportó dentro de los estudios. Este es el caso de ticagrelor y clopidogrel para SCA y clopidogrel para SCA con revascularización miocárdica.

De igual manera, es importante aclarar que la información obtenida a partir del reporte de efectividad y seguridad para el GT de ACVI, se divide en dos grupos de datos. En primer lugar, se tiene un estudio que compara la combinación ASA + clopidogrel vs ASA y, en segundo lugar, clopidogrel en comparación con ASA. Esta distinción es importante para el análisis de los resultados que se presentarán en la sección 5.2.3.

Por último, para obtener las probabilidades de muerte posterior a un evento cardiovascular, se empleó la siguiente información teniendo en cuenta que no se obtuvo información desagregada para todos los grupos terapéuticos de análisis.

- Probabilidad de muerte a 6 meses en pacientes con SCA e IAM No ST 13 % (117).

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

- Probabilidad de muerte a 5 años con IAM previo 9.1 % y sin IAM previo 6.4 % (118)
- Probabilidad de muerte posterior a un ACV a los 30 días es del 19 % y a un año 77 % (119) .

**Tabla 30 Probabilidades de transición grupo terapéutico SCA**

Grupo Terapéutico	Alternativa de comparación	Evento	n	N	Tiempo de estudio t (meses)	Fuente
SCA (infarto del miocardio -angina inestable-) y pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos intervención coronaria percutánea	ASA + Clopidogrel	IAM	1,083	12,676	12	Navarese 2020 (77)
		ACV	152	12,772		
		Sangrado mayor	182	12,551		
		Muerte cardiovascular	368	11,636		
		Muerte cualquier causa	645	12,772		
	ASA + Prasugrel	IAM	908	12,691		
		ACV	136	12,798		
		Sangrado mayor	233	12,579		
		Muerte cardiovascular	336	11,648		
		Muerte cualquier causa	620	12,798		
	ASA + Ticagrelor	IAM	591	10,839		
		ACV	143	10,337		
		Sangrado mayor	755	10,741		
		Muerte cardiovascular	401	10,839		
		Muerte cualquier causa	472	10,839		

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 31 Probabilidades de transición grupo terapéutico SCA con cirugía de revascularización miocárdica**

Grupo Terapéutico	Alternativa de evaluación	Evento	n	N	Tiempo de estudio t (meses)	Fuente		
SCA con cirugía de revascularización miocárdica	ASA + clopidogrel	IAM	35	629	12	Held (2011) (116)		
		ACV	11	629				
		HE	504	629				
		HI	1	629				
		Muerte cardiovascular	47	629				
	ASA + ticagrelor	IAM	37	632				
		ACV	13	632				
		HE	513	632				
		HI	0	632				
		Muerte cardiovascular	25	632				
	ASA	IAM	30	928			12	Shunket (2019) (115)
		ACV	24	928				
		HE	44	928				
		HI	3	928				
		Muerte cardiovascular	13	928				

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Grupo Terapéutico	Alternativa de evaluación	Evento	n	N	Tiempo de estudio t (meses)	Fuente
	Ticagrelor	IAM	19	931		
		ACV	29	931		
		HE	45	931		
		HI	1	931		
		Muerte cardiovascular	11	931		

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 32 Probabilidades de transición grupo terapéutico ACVI**

Grupo Terapéutico	Alternativa de evaluación	Evento	n	N	Tiempo de estudio t (meses)	Fuente
Enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o accidente isquémico transitorio sin fibrilación auricular (no cardioembólico)	ASA + Clopidogrel	IAM	13	1.516	3	Naqi 2020 (79)
		ACV	346	5.352		
		HE	35	2.530		
		HI	13	4.924		
		Muerte cardiovascular	15	5.254		
		Muerte cualquier causa	28	5.016		
	ASA	IAM	9	5.032	22,8	Xiang 2019 (81)
		ACV	484	5.387		
		HE	7	2.567		
		HI	10	4.895		
		Muerte cardiovascular	11	5.273		
	Clopidogrel	Muerte cualquier causa	22	5.035		
		IAM	275	9.599		
		ACV	438	9.599		
		HE	191	9.599		
		HI	34	9.599		
	ASA	Muerte cardiovascular	350	9.599		
		Muerte cualquier causa	560	9.599		
		IAM	333	9.586		
		ACV	462	9.586		
HE		255	9.586			
HI		47	9.586			
Muerte cardiovascular	378	9.586				
Muerte cualquier causa	571	9.586				

Fuente: elaboración propia.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Tabla 33 Probabilidades de transición grupo terapéutico EAP**

Grupo Terapéutico	Alternativa de evaluación	Evento	n	N	Tiempo de estudio t (meses)	Fuente
EAP	ASA + Clopidogrel	IAM	55	4.182	12	Ambler 2020 (82)
		ACV	44	4.182		
		Hemorragia extracraneal	196	5.175		
		Hemorragia intracraneal	196	5.175		
		Amputación	43	4.050		
		Muerte cardiovascular	83	4.182		
		Muerte cualquier causa	24	465		
	ASA	IAM	81	5.797		
		ACV	74	5.797		
		Hemorragia extracraneal	149	5.797		
		Hemorragia intracraneal	149	5.797		
		Amputación	47	5.797		
		Muerte cardiovascular	122	5.797		
		Muerte cualquier causa	18	466		
	Clopidogrel	IAM	50	5.795		
		ACV	70	5.795		
		Hemorragia extracraneal	132	5.795		
		Hemorragia intracraneal	132	5.795		
		Amputación	52	5.795		
		Muerte cardiovascular	95	5.795		
		Muerte cualquier causa	24	465		

Fuente: elaboración propia.

Debido a que las probabilidades obtenidas en la evidencia se encontraban presentadas en diferentes horizontes temporales, se utilizó la siguiente función exponencial con el propósito de transformar las probabilidades y obtener su equivalente en tiempo para incorporar en el modelo de decisiones.

$$1 - (1 - p)^\lambda,$$

donde  $\lambda = \frac{\text{tiempo del ciclo del modelo}}{\text{tiempo de la información reportada}}$ .

### 5.1.5 Desenlaces y valoración

A partir de los hallazgos de la revisión de literatura de evaluaciones económicas, se seleccionaron aquellos estudios donde se emplearon los AVAC como desenlace en salud. Una vez se surtió este paso, se realizó una búsqueda en bola de nieve, con el fin de identificar las fuentes primarias de información, a partir de las cuales se tomaron las ponderaciones de utilidad (Ver Tabla 34).

Es importante aclarar que la selección de estudios dependerá en gran medida de la calidad metodológica, el instrumento utilizado y la población de estudio. Con base en estos criterios, se seleccionaron dos evaluaciones económicas que describen de manera rigurosa la manera en que fueron obtenidos los valores de estas utilidades, en una población similar a la pregunta PICO de esta evaluación. No es

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

recomendable, mezclar valores de ponderaciones provenientes de distintas poblaciones, por tal motivo, en esta evaluación se dejan dos estudios que parten de la condición de salud de SCA de manera global.

En la búsqueda libre y el *CEA Registry* no se identificaron artículos adicionales y relevantes para la estimación de los AVAC. La mayoría de los estudios están realizados en población con SCA y los eventos en salud relacionados a las condiciones de salud bajo estudio. Para el caso de amputación, se empleó como fuente de información la GPC para personas amputadas (120).

**Tabla 34 Ponderaciones de utilidad**

Población	Estado de salud	Valor	Instrumento	Fuente	
Pacientes amputados por encima del tobillo	Amputación	0,83	EQ-5D	Ceballos et al. (120)	
	Post amputación	0,7			
Pacientes con SCA	Sin evento	0,842		Mejía (2015) (110)	
	IAM	0,779			
	ACV (año 1)	0,703			
	Post - IAM	0,821			
	Post - ACV	0,703			
	HE	0,8			Zhao (2016) (98)
	HI	0,3			Schleinitz (2004) (109)
	Post HE e HI	0,713			Yang 2020 (99)
	Sangrado mayor	0,75			Zhang (2020) (121)

Fuente: elaboración propia.

### 5.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad ( $\lambda$ ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la  $RICE < \lambda$  (91).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación

de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (91). Para el año 2020 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 19.910.146 millones, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$ 59.730.438 (tomándolo como 3 veces el PIB per cápita) (122).

Por su parte, el marco del beneficio monetario neto (BMN) permite reordenar la regla de decisión de costo-efectividad utilizando el valor umbral, cuando se tiene más de dos alternativas de evaluación, de la siguiente manera:  $BMN = \lambda \times total\ de\ AVAC - costos\ totales$ . La regla de decisión se convierte entonces en la maximización el BMN: la estrategia con el mayor BMN medio es la opción más costo-efectiva.

Además de los resultados del caso base, se realizan análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. Teniendo en cuenta el número y la forma de modificación de las variables de análisis, se podrán llevar a cabo el análisis de sensibilidad determinístico, que consiste en cuantificar el efecto que tienen las variables sobre los resultados cuando varía su valor, y se representa como una gráfica de tornado. Por otro lado, teniendo bajo supuesto que existe un estado natural del comportamiento de los fenómenos de costo-efectividad y a través de la información se obtiene un acercamiento de esos comportamientos que siguen una distribución específica, se lleva a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico para poder evaluar la incertidumbre de los parámetros.

- **Modelo para pacientes con SCA:** dado que este modelo es de tipo mixto como se describe en la sección 5.1.2, contiene la información de los costos que son compuestos, es decir, están definidos a partir de otros costos a corto y largo plazo, además se tiene la construcción de las funciones de distribución de cada uno de los parámetros directos, es decir, que no depende de ningún otro. Para los parámetros de los costos se construyen distribuciones triangulares con parámetros dependientes de los valores mínimos y máximos que toma el parámetro. Por otro lado, para los parámetros referentes a los AVAC y las probabilidades se le asigna una distribución de tipo Beta, teniendo en cuenta igualmente los valores del parámetro y de los mínimos y máximos, esto con el fin de realizar los correspondientes análisis de sensibilidad.
- **Modelo para pacientes con SCA con cirugía de revascularización, EAP y ACVI:** teniendo en cuenta que es tipo Markov se definen los costos de los estadios junto con el de las tecnologías y se asigna la distribución triangular, en un segundo momento se asigna las distribuciones Beta a los parámetros de los AVAC y la probabilidad teniendo en cuenta el valor que toma el parámetro y los mínimos y máximos de los mismos.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

## 5.2 Resultados

Los resultados se presentan para los cuatro grupos terapéuticos, estos son: SCA, SCA con cirugía de revascularización miocárdica, ACVI y EAP. Con el fin de llevar a cabo las comparaciones entre las diferentes tecnologías de los grupos terapéuticos, se realizó la estandarización de la información recolectada, cuyos resultados se usan para la modelación, teniendo en cuenta los insumos de los costos de los tratamientos farmacológicos, las probabilidades de transición y las ponderaciones de utilidad cuando se hace necesario.

A continuación, se presentan los resultados en cuatro grupos (ver Tabla 26), a la luz de la evidencia de efectividad disponible de las tecnologías bajo estudio.

### 5.2.1 Resultados del modelo para pacientes con antecedentes de Síndrome Coronario Agudo (SCA)

#### 5.2.1.1 Caso base

Con base en la información de costos y de efectividad descrita en las secciones anteriores, los resultados de costo-efectividad para el modelo con SCA se presentan en la Tabla 35. Se observa que la combinación ASA + ticagrelor es una alternativa costo efectiva, reporta una ganancia en AVAC de 0,85 y su RICE se encuentra por debajo del umbral de costo-efectividad.

**Tabla 35 Resultados del modelo para pacientes Síndrome Coronario Agudo**

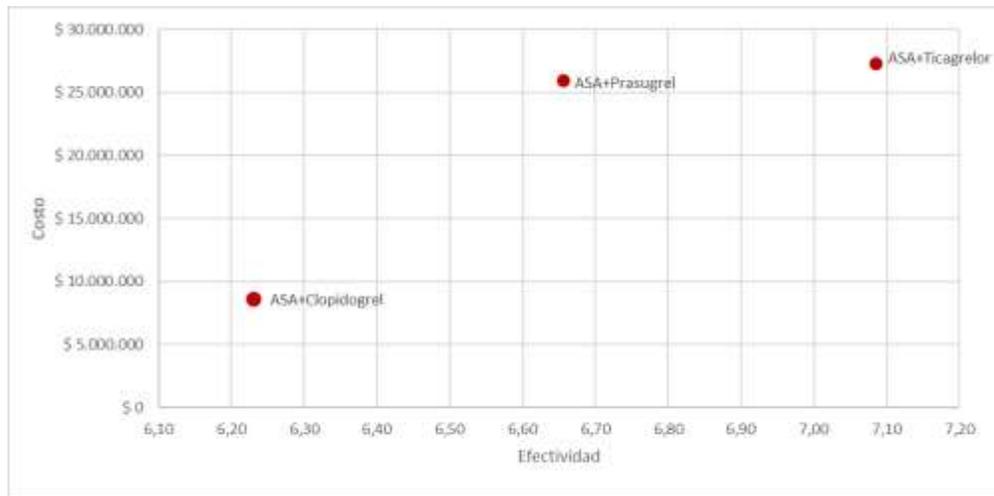
Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa Costo Efectiva
SCA	ASA + clopidogrel	\$ 8.617.105	6,23					No
	ASA + prasugrel	\$ 25.937.758	6,66	\$ 17.320.653	0,43	\$ 40.636.680	ASA + clopidogrel	No
	ASA + ticagrelor	\$ 27.337.956	7,08	\$ 18.720.851	0,85	\$ 21.898.062	ASA + clopidogrel	Sí

Fuente: elaboración propia.

La Figura 5 representa el plano de costo-efectividad que muestra el nivel de AVAC y costos de cada una de las tres estrategias (ASA + clopidogrel, ASA + prasugrel, ASA + ticagrelor). Se observa que la estrategia ASA + ticagrelor es la alternativa que tiene el mayor costo pero a su vez la que reporta un mayor nivel de AVAC, mientras que ASA + clopidogrel es la alternativa con un menor costo y nivel de AVAC.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 5. Plano de costo efectividad para el modelo SCA**



Fuente: elaboración propia.

Este resultado es consistente con lo consignado en la literatura colombiana. En el estudio de Mejía (110) se realizó un análisis de costo efectividad desde la perspectiva del sistema de salud colombiano comparando el ASA + ticagrelor y ASA + clopidogrel. Los resultados indicaron que ASA + ticagrelor resulta ser una estrategia costo efectiva para el tratamiento para pacientes con SCA en Colombia.

El análisis del Beneficio Monetario Neto (BMN) muestra que ASA + ticagrelor es la opción costo-efectiva, pues tiene el mayor BMN, equivalente a \$391.265.395 (ver Tabla 36). De acuerdo con lo expuesto, se concluye que la posición de las alternativas corresponde a: primero ASA + ticagrelor, segundo ASA + prasugrel y tercero ASA + clopidogrel.

**Tabla 36. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto**

Estrategia	BMN	Posición
ASA + ticagrelor	\$ 391.265.395	1
ASA + prasugrel	\$ 367.336.417	2
ASA + clopidogrel	\$ 359.472.363	3

Fuente: elaboración propia.

Los análisis de sensibilidad se presentan divididos en análisis determinísticos y análisis probabilísticos.

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico en la Figura 6, que presenta la dispersión, se puede observar que las simulaciones de todas las estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. Además, algunas de las simulaciones de ASA + prasugrel y ASA + ticagrelor se cruzan, lo cual indica que, si se fija un nivel de costos y un rango de efectividad específicos, estas alternativas podrían compartir costos y efectividad. Con relación a la

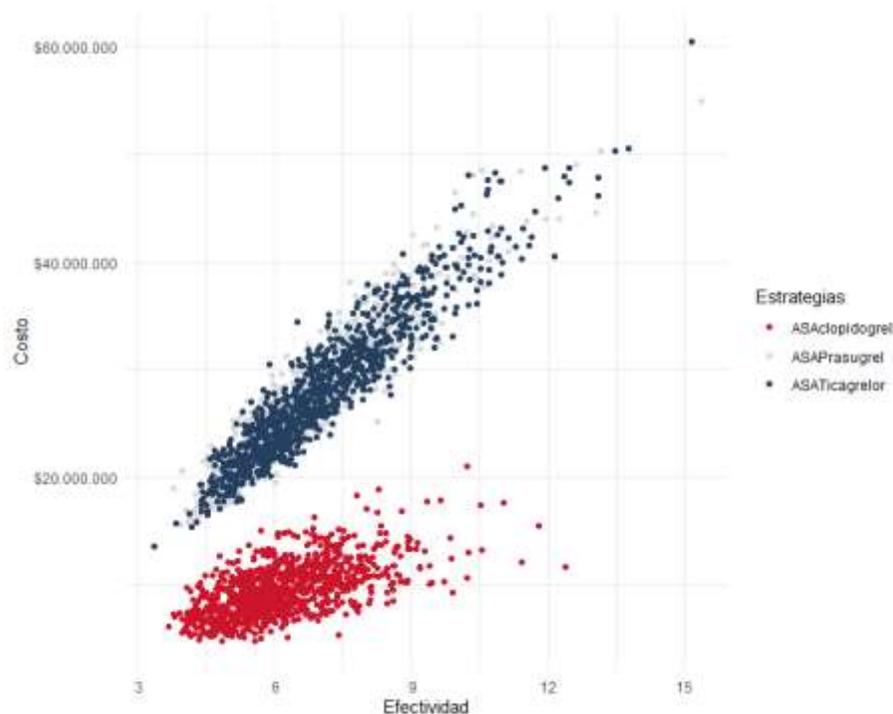
Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

alternativa ASA + clopidogrel se observa que la mayoría de las simulaciones se ubican con un menor costo y una menor efectividad comparado con las demás alternativas.

### 5.2.1.2 Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad se presentan divididos en análisis determinísticos y análisis probabilísticos. En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico en la Figura 6, que presenta la dispersión, se puede observar que las simulaciones de todas las estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. Además, algunas de las simulaciones de ASA + prasugrel y ASA + ticagrelor se cruzan, lo cual indica que, si se fija un nivel de costos y un rango de efectividad específicos, estas alternativas podrían compartir costos y efectividad. Con relación a la alternativa ASA + clopidogrel se observa que la mayoría de las simulaciones se ubican con un menor costo y una menor efectividad comparado con las demás alternativas.

**Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión)**



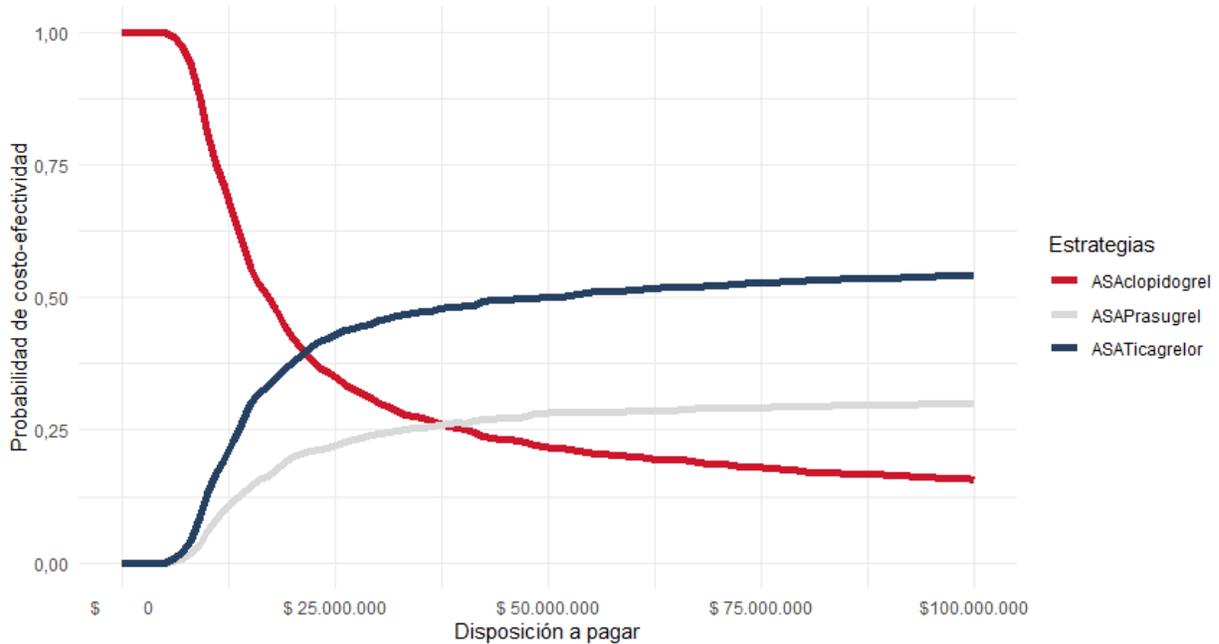
Fuente: elaboración propia.

Por su parte, la curva de aceptabilidad (ver Figura 7) refleja que a medida que aumenta el umbral de costo-efectividad, la probabilidad de costo-efectividad de la estrategia ASA + clopidogrel empieza a disminuir mientras que la de ASA +

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

ticagrelor y ASA + prasugrel aumenta. En el caso de la estrategia de ASA + ticagrelor, en general, tiene probabilidades superiores al 40 % de ser costo-efectivo, mientras que el ASA + prasugrel tiene probabilidades superiores al 25 % de ser costo-efectivo ante variaciones conjuntas de todos los parámetros.

**Figura 7. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)**



Fuente: elaboración propia.

El análisis de sensibilidad determinístico representado en un gráfico de tornado (ver Figura 8) permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se analiza la comparación entre ASA + clopidogrel y ASA + ticagrelor, son: la probabilidad de pasar de no evento a un IAM para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{Noevento\_IAMM\_ASAclopidogrel}}$ ), la probabilidad de pasar de no evento a muerte para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{Noevento\_Muerte\_ASAclopidogrel}}$ ), la probabilidad de pasar de no evento a un IAM para la alternativa ASA + prasugrel ( $p_{\text{Noevento\_IAMM\_ASAprasugrel}}$ ) y la probabilidad de pasar de no evento a muerte para la alternativa ASA + prasugrel ( $p_{\text{Noevento\_Muerte\_ASAprasugrel}}$ ).

Por su parte, cuando se analiza la comparación entre ASA + clopidogrel y ASA + prasugrel se observa en la Figura 8 que las variables que mayor incertidumbre aportan al modelo son probabilidad de pasar de post IAM a muerte para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{PostIAM2\_Muerte\_AsaClopidogrel}}$ ), probabilidad de pasar de no evento a IAM para la alternativa ASA + prasugrel ( $p_{\text{Noevento\_IAMM\_ASAprasugrel}}$ ), la probabilidad de pasar de no evento a IAM para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{Noevento\_IAMM\_ASAclopidogrel}}$ ) y la

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

probabilidad de pasar de no sangrado a muerte para la alternativa (ASA + prasugrel).



Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Dados los resultados obtenidos, se concluye que (i) la alternativa ASA + ticagrelor es costo-efectiva y se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano; (ii) el posicionamiento terapéutico corresponde primero ASA + ticagrelor, segundo ASA + prasugrel y tercero ASA + clopidogrel.

## 5.2.2 Resultados del modelo para pacientes Síndrome Coronario Agudo con cirugía de revascularización miocárdica

### 5.2.2.1 Caso base

Los resultados de costo-efectividad para el modelo de pacientes con SCA con cirugía de revascularización miocárdica se presentan en la Tabla 37. Se observa que ASA + ticagrelor es una alternativa dominada en cuanto presenta mayor costo y menor AVAC que su comparador ticagrelor. Este último, resulta ser la estrategia costo efectiva debido a que: i) representa una ganancia de AVAC de 6,61, ii) su costo es menor comparado con ASA + ticagrelor y iii) la RICE se encuentra por debajo del umbral de costo efectividad.

**Tabla 37 Resultados del modelo para pacientes SCA con cirugía de revascularización miocárdica**

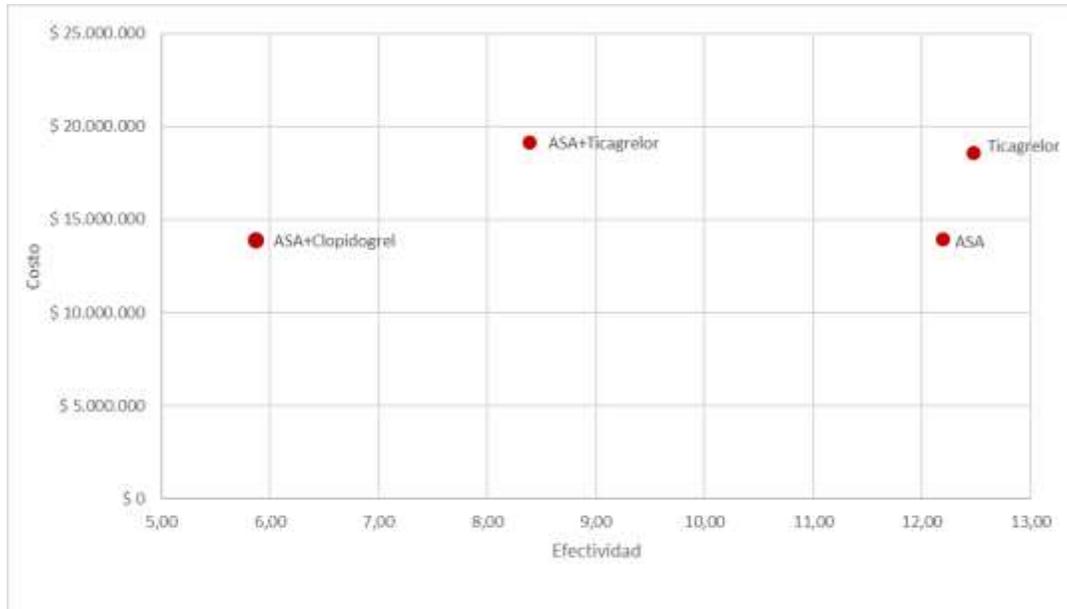
Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa Costo Efectiva
SCA con cirugía de revascularización miocárdica	ASA +clopidogrel	\$ 13.890.957	5,86					No
	ASA	\$ 13.962.195	12,19	\$ 71.238	6,33	\$ 11.255	ASA + clopidogrel	No
	Ticagrelor	\$ 18.604.716	12,47	\$ 4.642.521	6,61	\$ 712.884	ASA + clopidogrel	Sí
	ASA +ticagrelor	\$ 19.157.715	8,39	\$ 552.999	-4,08	Dominada	Ticagrelor	No

Fuente: elaboración propia.

La Figura 9 representa el plano de costo-efectividad que muestra el nivel de AVAC y costos de cada una de las cuatro estrategias (ASA + clopidogrel, ASA, ticagrelor y ASA + ticagrelor). Se observa que la estrategia ASA + clopidogrel y ASA presentan costos similares, sin embargo, ASA presenta un mayor nivel de AVAC. En el caso de las estrategias ticagrelor y ASA + ticagrelor se observa que ticagrelor presenta un menor costo y un mayor nivel de efectividad.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 9. Plano de costo efectividad para el modelo SCA con cirugía de revascularización**



Fuente: elaboración propia.

El análisis del BMN muestra que ticagrelor es la opción costo-efectiva, pues tiene el mayor BMN, equivalente a \$718.438.662 (ver Tabla 38). De acuerdo con lo expuesto, se concluye que la posición de las alternativas corresponde a: primero ticagrelor, segundo ASA, tercero ASA + ticagrelor y cuarto ASA + clopidogrel.

**Tabla 38. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto**

Estrategia	BMN	Posición
Ticagrelor	\$ 718.438.662	1
ASA	\$ 706.354.167	2
ASA+ ticagrelor	\$ 476.662.226	3
ASA+ clopidogrel	\$ 332.456.086	4

Fuente: elaboración propia.

### 5.2.2.2 Análisis de sensibilidad

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico en la Figura 10 se puede observar que las simulaciones de todas las estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. También se observa que algunas de las simulaciones de las cuatro estrategias se cruzan, lo cual indica que, si se fija un nivel de costos y un rango de efectividad específicos, estas alternativas podrían compartir costos y efectividad.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

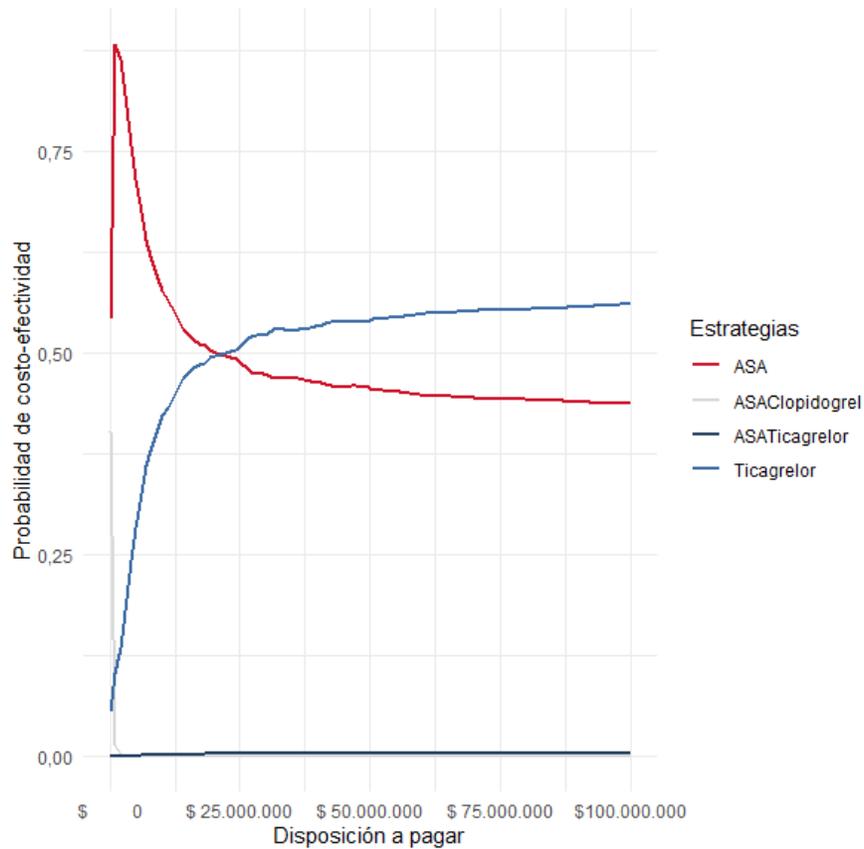
**Figura 10. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión)**



Fuente: elaboración propia.

La curva de aceptabilidad (ver Figura 11) refleja que a medida que aumenta el umbral de costo-efectividad, la probabilidad de costo-efectividad de la estrategia ASA + clopidogrel empieza a disminuir mientras que la estrategia ticagrelor aumenta. Además, se observa que la alternativa ASA presenta una probabilidad de ser costo-efectiva superior al 50 %, sin embargo, a mayor disponibilidad a pagar, esta probabilidad decrece. Por su parte, el ticagrelor es una alternativa que presenta una probabilidad de ser costo-efectivo (25 % - 50 %) de manera creciente.

**Figura 11. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)**



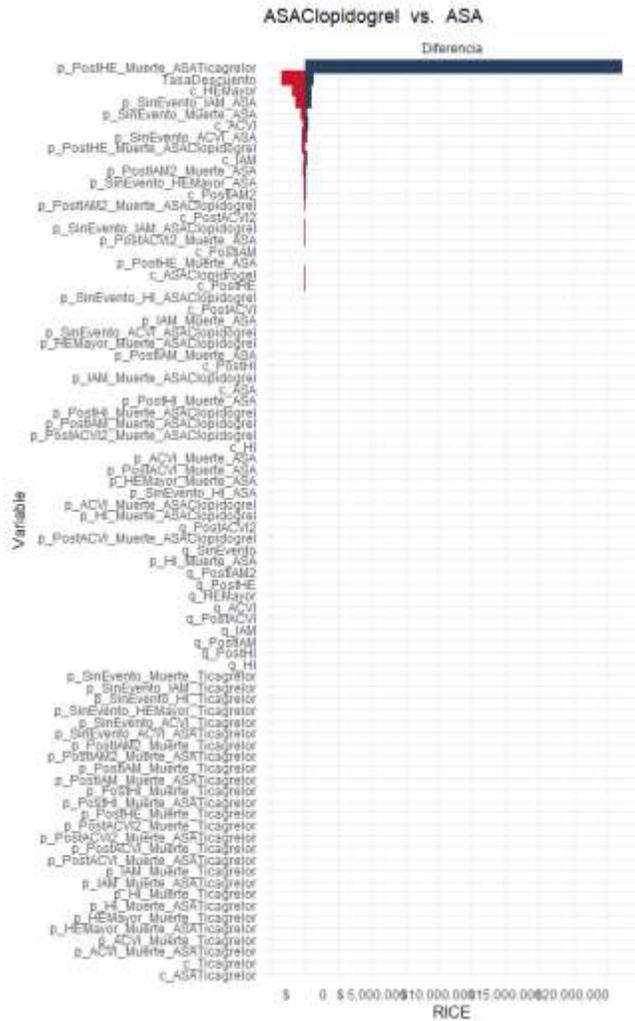
Fuente: elaboración propia.

El análisis de sensibilidad determinístico representado en un gráfico de tornado (ver Figura 12) permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se analiza la comparación entre ASA + clopidogrel y ASA, son: la probabilidad de pasar del evento post HE a muerte para la alternativa ASA + ticagrelor ( $p_{\text{postHe\_Muerte\_ASATicagrelor}}$ ), la tasa de descuento, el costo de la HE ( $c_{\text{HEMayor}}$ ), la probabilidad de pasar sin evento a un IAM para la alternativa ASA ( $p_{\text{sinevento\_Muerte\_ASA}}$ ), costo de ACVI ( $C_{\text{ACVI}}$ ).

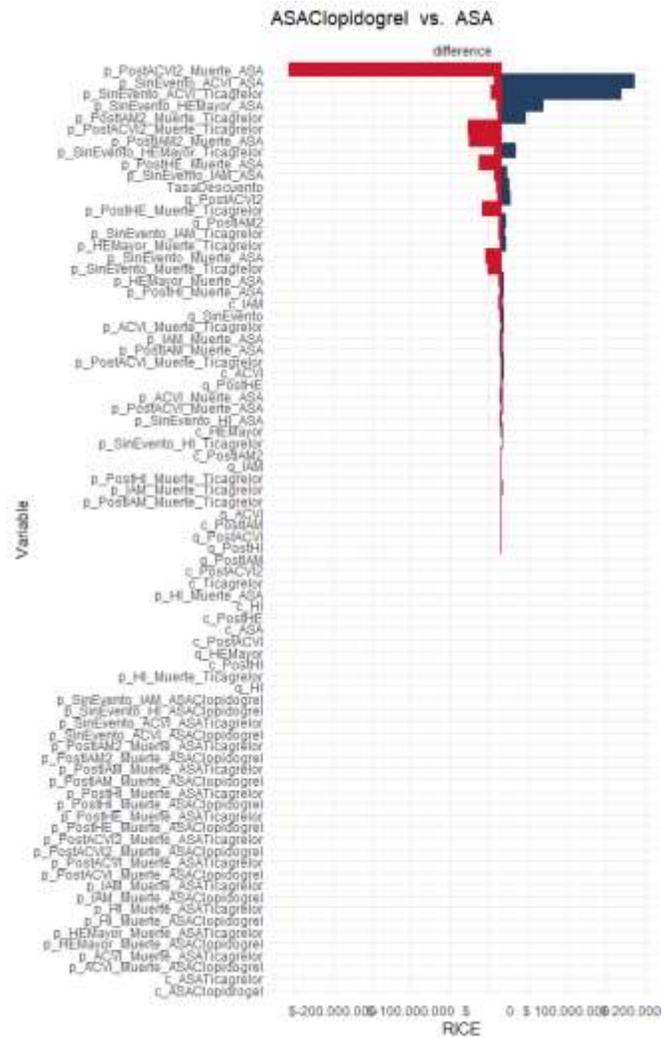
Por su parte, cuando se analiza la comparación entre ASA + clopidogrel y ASA + ticagrelor se observa en la Figura 12 que las variables que mayor incertidumbre aportan al modelo son la probabilidad de pasar del evento post HE a muerte para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{postHe\_Muerte\_ASAClopidogrel}}$ ), la probabilidad de pasar del evento post HE a muerte para la alternativa ASA + ticagrelor ( $p_{\text{postHe\_Muerte\_ASATicagrelor}}$ ), la tasa de descuento y la probabilidad de pasar de HE mayor a muerte para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{HEMayor\_muerte\_ASAClopidogrel}}$ ).



Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos tromboticos después de la colocación de stent coronarios



Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios



Fuente: elaboración propia

Dados los resultados obtenidos, se infiere que (i) la alternativa ticagrelor es costo-efectiva y se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano; (ii) el posicionamiento terapéutico corresponde primero ticagrelor, segundo ASA, tercero ASA + ticagrelor y cuarto ASA + clopidogrel.

### 5.2.3 Resultados del modelo para pacientes con antecedentes de Ataque Cerebrovascular Isquémico (ACVI)

Con base en la información de costos y de efectividad descrita en las secciones anteriores, los resultados de costo-efectividad para el modelo con ACVI se presentan de manera desagregada. En primer lugar, se presentará los resultados para la comparación ASA vs ASA + clopidogrel y en segundo lugar para ASA vs clopidogrel.

#### 5.2.3.1 Resultados para las alternativas ASA vs ASA + clopidogrel

##### 5.2.3.1.1 Caso base

En la Tabla 39 se observa que ASA + clopidogrel resulta ser la estrategia costo efectiva debido a que: i) representa una ganancia de AVAC de 3,10 y ii) la RICE se encuentra por debajo del umbral de costo efectividad.

**Tabla 39 Resultados del modelo para pacientes con ACVI**

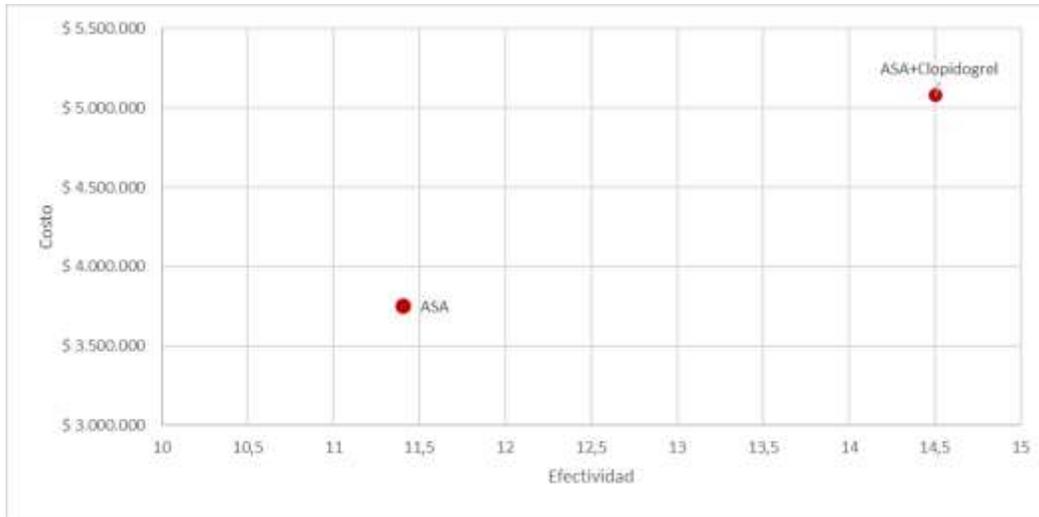
Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa CE
ACVI	ASA	\$ 3.754.997	11,40					No
	ASA+clopidogrel	\$ 5.079.632	14,50	\$1.324.635	3,10	\$ 426.719	ASA	Sí

Fuente: elaboración propia.

La Figura 13 representa el plano de costo-efectividad que muestra el nivel de AVAC y costos de las dos estrategias (ASA + clopidogrel y ASA). Se observa que la estrategia ASA + clopidogrel presenta un mayor costo y una mayor AVAC, mientras que ASA presenta un menor costo y un menor AVAC.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 13. Plano de costo efectividad para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo**



Fuente: elaboración propia.

Estos resultados son consistentes con lo consignado en la literatura. En el estudio de Pan (123), realizado en China, se encontró que ASA + clopidogrel presentó un AVAC incremental correspondiente a 0.037 AVAC a un costo adicional de US \$ 192 lo que implicó una RICE de US \$ 5.200 por AVAC ganado. Por lo cual, en el estudio mencionado la estrategia costo efectiva resultó ser ASA + Clopidogrel.

El análisis del BMN muestra que ASA + clopidogrel es la opción costo-efectiva, pues tiene el mayor BMN, equivalente a \$ 851.950.354 (ver Tabla 40). De acuerdo con lo expuesto, se concluye que la posición de las alternativas corresponde a: ASA + clopidogrel y ASA.

**Tabla 40 Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto**

Estrategia	BMN	Posición
ASA + clopidogrel	\$ 851.950.354	1
ASA	\$ 669.855.807	2

Fuente: elaboración propia.

### 5.2.3.1.2 Análisis de sensibilidad

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico en la Figura 14, que presenta la dispersión, se puede observar que las simulaciones de las estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. Con relación a la alternativa ASA + clopidogrel se observa que presenta y mayor dispersión y la mayoría de las simulaciones se ubican con un mayor costo y efectividad comparado con ASA

**Figura 14. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión)**

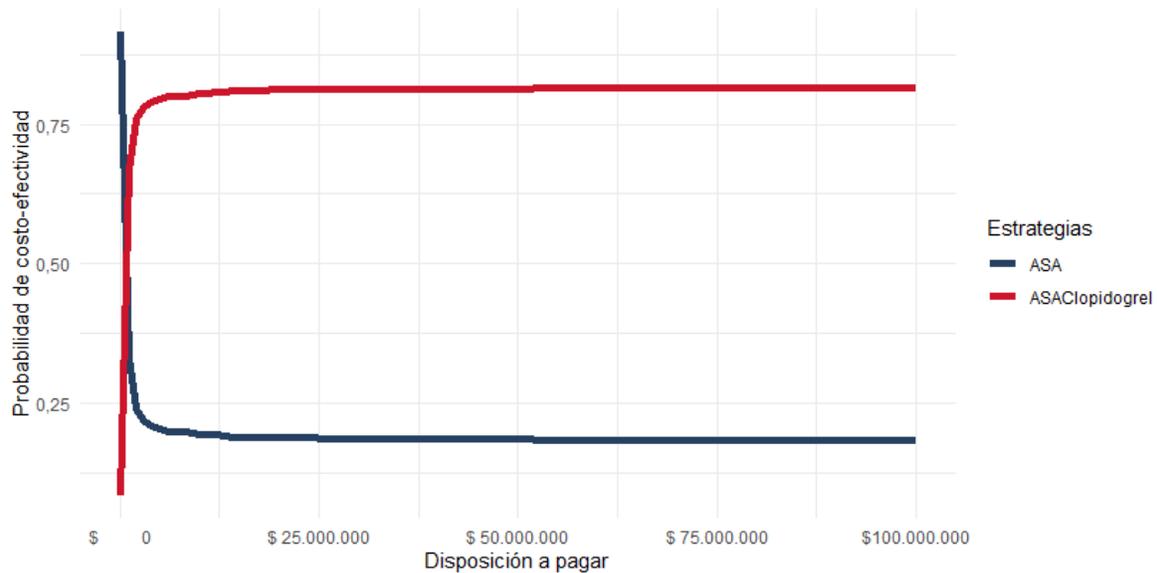


Fuente: elaboración propia.

Por su parte, la curva de aceptabilidad (ver Figura 15) refleja que a medida que aumenta el umbral de costo-efectividad, la probabilidad de costo-efectividad de la estrategia ASA empieza a disminuir mientras que la estrategia ASA + clopidogrel aumenta. Además, se observa que la alternativa ASA + clopidogrel presenta una probabilidad de ser costo-efectivo de manera creciente, superior al 75 %.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 15. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)**



Fuente: elaboración propia.

El análisis de sensibilidad determinístico representado en un gráfico de tornado (ver Figura 16) permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se analiza la comparación entre ASA + clopidogrel y ASA son: la probabilidad de pasar sin evento a ACVI para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{SinEvento\_ACVI\_ASAClopidogrel}}$ ), probabilidad de pasar sin evento a HI para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{sinEvento\_HI\_ASAClopidogrel}}$ ), probabilidad de pasar sin evento a ACVI para la alternativa ASA ( $p_{\text{Sinevento\_ACVI\_ASA}}$ ), costo HI ( $c_{\text{HI}}$ ).

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos tromboticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 16 Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo**



Fuente: elaboración propia.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Dados los resultados obtenidos, se infiere que (i) la alternativa ASA + Clopidogrel es costo-efectiva y se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano; (ii) el posicionamiento terapéutico corresponde en primer lugar a ASA + Clopidogrel y en segundo lugar ASA.

### 5.2.3.2 Resultados para las alternativas ASA vs clopidogrel

#### 5.2.3.2.1 Caso base

En la Tabla 41 se observa que clopidogrel es una alternativa costo efectiva debido a que (i) reporta una ganancia en AVAC de 0,17, (ii) la RICE se encuentra por debajo del umbral de costo-efectividad.

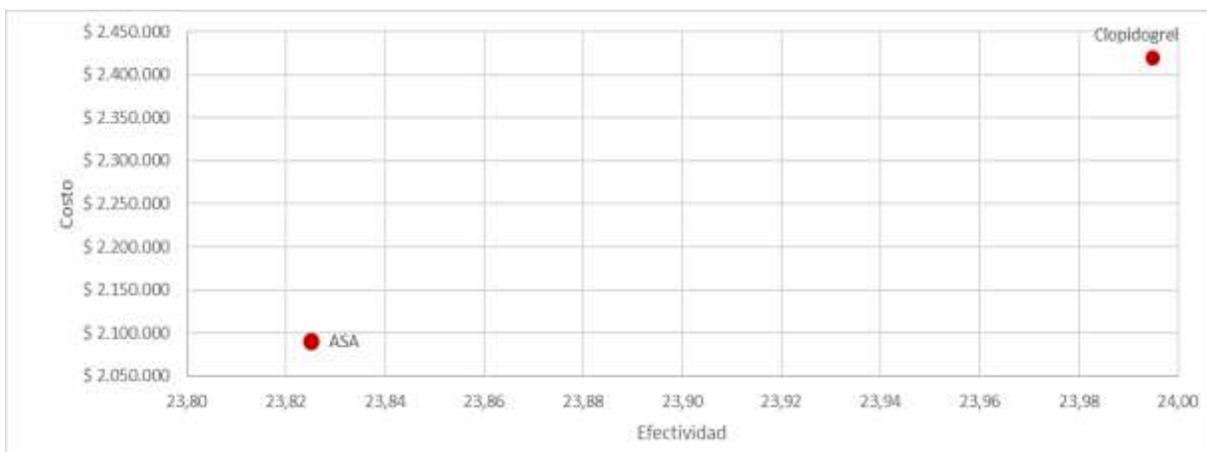
**Tabla 41 Resultados del modelo para pacientes con ACVI**

Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	$\Delta$ Costos	$\Delta$ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa CE
ACVI	ASA	\$ 2.090.987	23,83					No
	Clopidogrel	\$ 2.420.141	23,99	\$329.154	0,17	\$1.937.000	ASA	Sí

Fuente: elaboración propia.

La Figura 17 representa el plano de costo-efectividad que muestra el nivel de AVAC y costos de las dos estrategias. Se observa que la estrategia clopidogrel es la alternativa que tiene el mayor costo, pero a su vez la que reporta un mayor nivel de AVAC, mientras que ASA es la alternativa con un menor costo y nivel de AVAC.

**Figura 17. Plano de costo efectividad para el modelo SCA**



Fuente: elaboración propia.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

El análisis del BMN muestra que clopidogrel es la opción costo-efectiva, pues tiene el mayor BMN, equivalente a \$1.415.368.306 (ver Tabla 42). De acuerdo con lo expuesto, se concluye que la posición de las alternativas corresponde en primer lugar a clopidogrel y en segundo lugar a ASA.

**Tabla 42. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto**

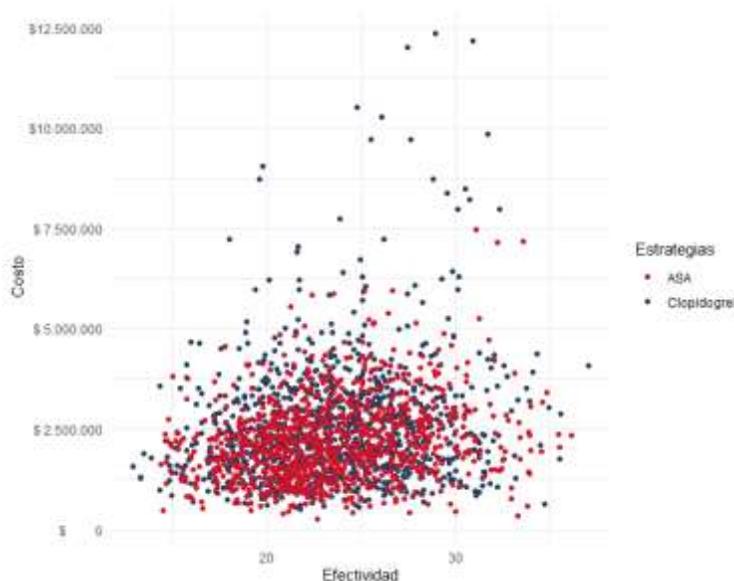
Estrategia	BMN	Posición
Clopidogrel	\$ 1.415.368.306	1
ASA	\$ 1.405.656.831	2

Fuente: elaboración propia.

### 5.2.3.2.2 Análisis de sensibilidad

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico en la Figura 18, que presenta la dispersión de costos y de efectividad, se puede observar que las simulaciones de las dos estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. También se observa que algunas de las simulaciones de las dos estrategias se cruzan, lo cual indica que, si se fija un nivel de costos y un rango de efectividad específicos, estas alternativas podrían compartir costos y efectividad.

**Figura 18. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (grafico de dispersión)**

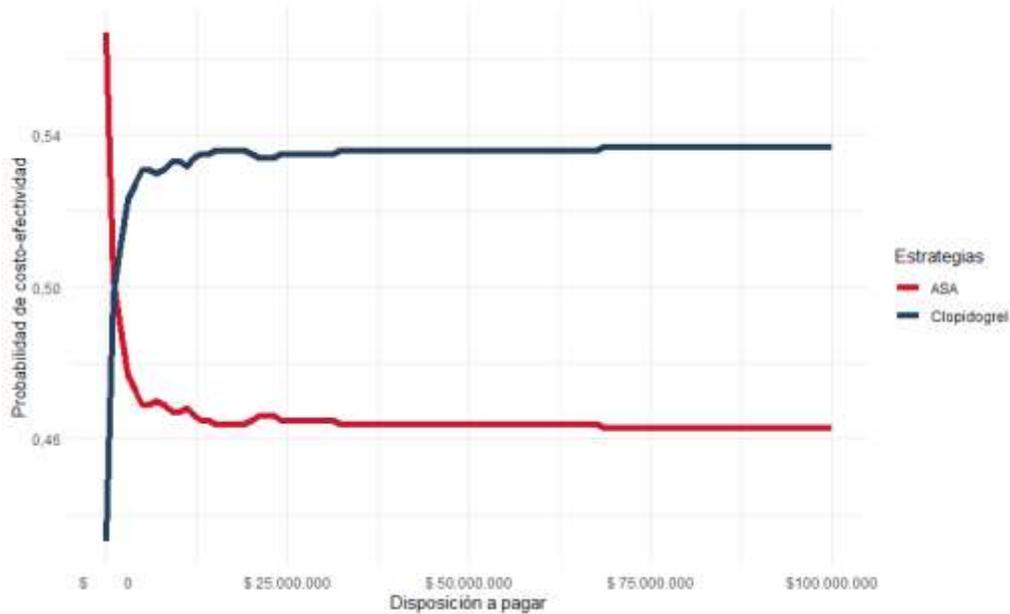


Fuente: elaboración propia.

Por su parte, la curva de aceptabilidad (ver Figura 19) refleja que a medida que aumenta el umbral de costo-efectividad, la probabilidad de costo-efectividad de ASA empieza a disminuir mientras que la de clopidogrel aumenta. El clopidogrel es una alternativa que presenta una probabilidad de ser costo-efectivo de manera creciente, superior al 50 %.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 19. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)**

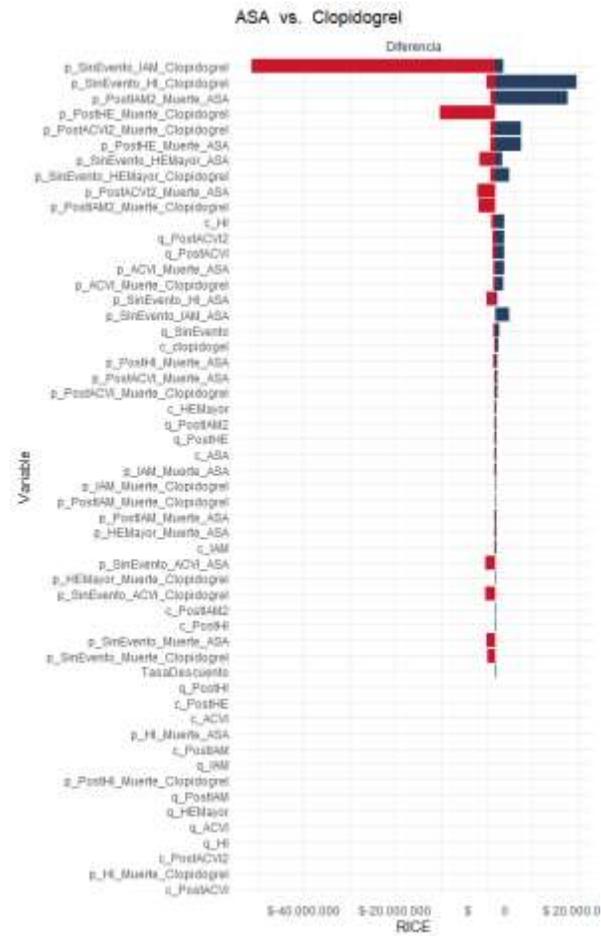


Fuente: elaboración propia.

El análisis de sensibilidad determinístico representado en un gráfico de tornado (ver Figura 20) permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se analiza la comparación entre ASA vs clopidogrel, son: la probabilidad de pasar sin evento a IAM para la alternativa clopidogrel ( $p_{\text{Sinevento\_IAM\_Clopidogrel}}$ ), probabilidad de pasar sin evento a HI para la alternativa clopidogrel, ( $p_{\text{SinEvento\_HI\_Clopidogrel}}$ ) y la probabilidad de pasar de IAM en el año 2 a muerte para la alternativa ASA ( $p_{\text{PostIAM2\_Muerte\_ASA}}$ ).

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 20. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo**



Fuente: elaboración propia

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Dados los resultados obtenidos, se infiere que (i) la alternativa clopidogrel es costo-efectiva y se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano y (ii) el posicionamiento terapéutico corresponde en primer lugar a clopidogrel y en segundo lugar a ASA.

## 5.2.4 Resultados del modelo para pacientes con Enfermedad Arterial Periférica (EAP)

### 5.2.4.1 Caso base

Con base en la información de costos y de efectividad descrita en las secciones anteriores, los resultados de costo-efectividad para el modelo con EAP se presentan en la Tabla 43. Se observa que ASA + clopidogrel es una alternativa dominada en cuanto presenta mayor costo y menor AVAC que otras alternativas. Por su parte, clopidogrel es una alternativa que presenta AVAC incrementales. Por lo tanto, clopidogrel resulta ser la estrategia costo efectiva debido a que: i) representa una ganancia de AVAC de 0,50, ii) su costo es menor comparado con ASA + clopidogrel y iii) la RICE se encuentra por debajo del umbral de costo efectividad.

**Tabla 43 Resultados del modelo para pacientes con EAP**

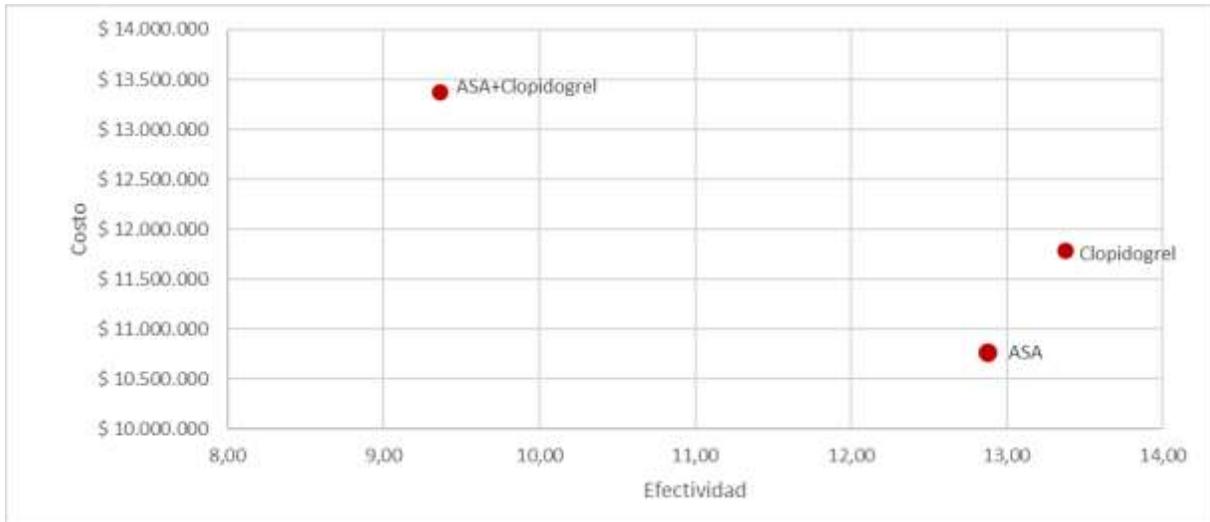
Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa CE
EAP	ASA	\$ 10.774.317	12,87					No
	Clopidogrel	\$ 11.783.007	13,38	\$ 1.008.691	0,50	\$ 2.015.583	ASA	Sí
	ASA+clopidogrel	\$ 13.375.718	9,36	\$ 2.601.402	-3,51	Dominada	ASA	No

Fuente: elaboración propia.

La Figura 21 representa el plano de costo-efectividad que muestra el nivel de AVAC y costos de cada una de las tres estrategias (ASA, clopidogrel y ASA + clopidogrel). Se observa que la estrategia ASA + clopidogrel presenta un mayor costo y una menor efectividad, mientras que clopidogrel presenta un menor costo y mayor nivel de efectividad.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 21. Plano de costo efectividad para el modelo EAP**



Fuente: elaboración propia.

Estos resultados son consistentes con lo consignado en la literatura. Por un lado, algunos estudios incluidos en el análisis como el de Li (124) se encontró que clopidogrel es una estrategia costo efectiva en comparación con ASA debido a que la alternativa clopidogrel generó un aumento de 0,21 AVAC con una RICE de \$ US 9.890 por AVAC bajo el contexto de China. En un mismo sentido, Schleinitz (109) encontró que para pacientes con EAP clopidogrel aumentó la esperanza de vida en 0,55 AVAC comparado con ASA.

El análisis del BMN muestra que clopidogrel es la opción costo-efectiva, pues tiene el mayor BMN, equivalente a \$ 778.514.700 (ver Tabla 44). De acuerdo con lo expuesto, se concluye que la posición de las alternativas corresponde a: clopidogrel, ASA y ASA + clopidogrel.

**Tabla 44. Resultados del modelo: análisis del beneficio monetario neto**

Estrategia	BMN	Posición
Clopidogrel	\$ 778.514.700,82	1
ASA	\$ 749.953.612,26	2
ASA+ clopidogrel	\$ 539.593.381,54	3

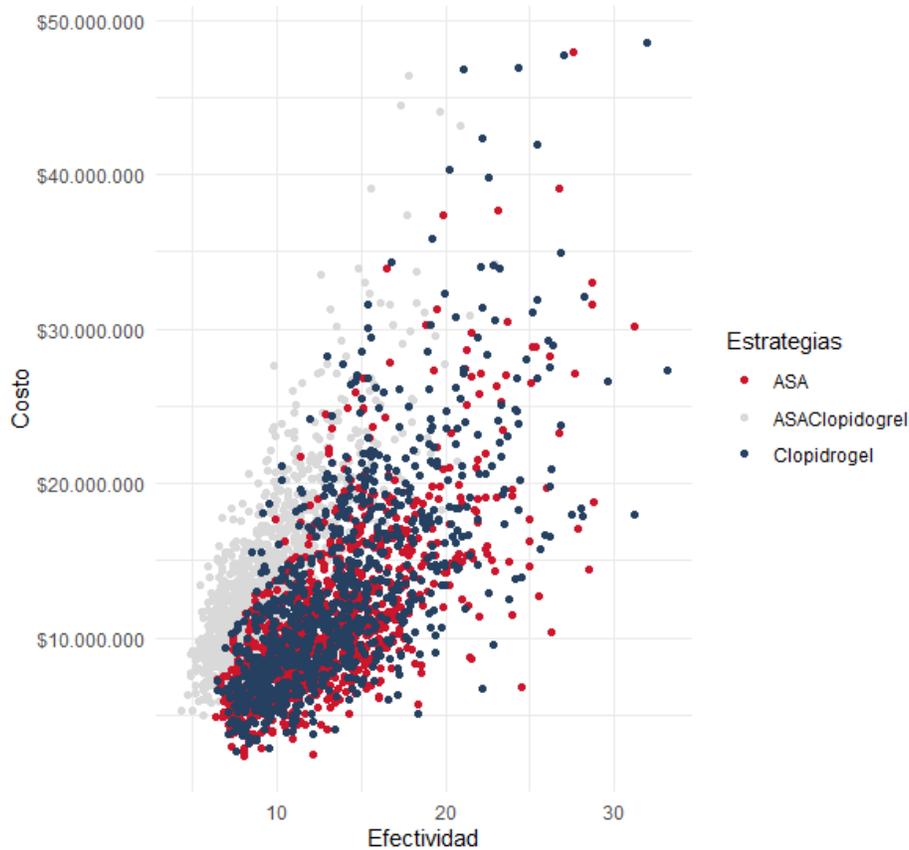
Fuente: elaboración propia.

### 5.2.4.2 Análisis de sensibilidad

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico en la Figura 22, que presenta la dispersión de costos y de efectividad, se puede observar que las simulaciones de todas las estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. También se observa que algunas de las simulaciones de las tres estrategias se cruzan.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

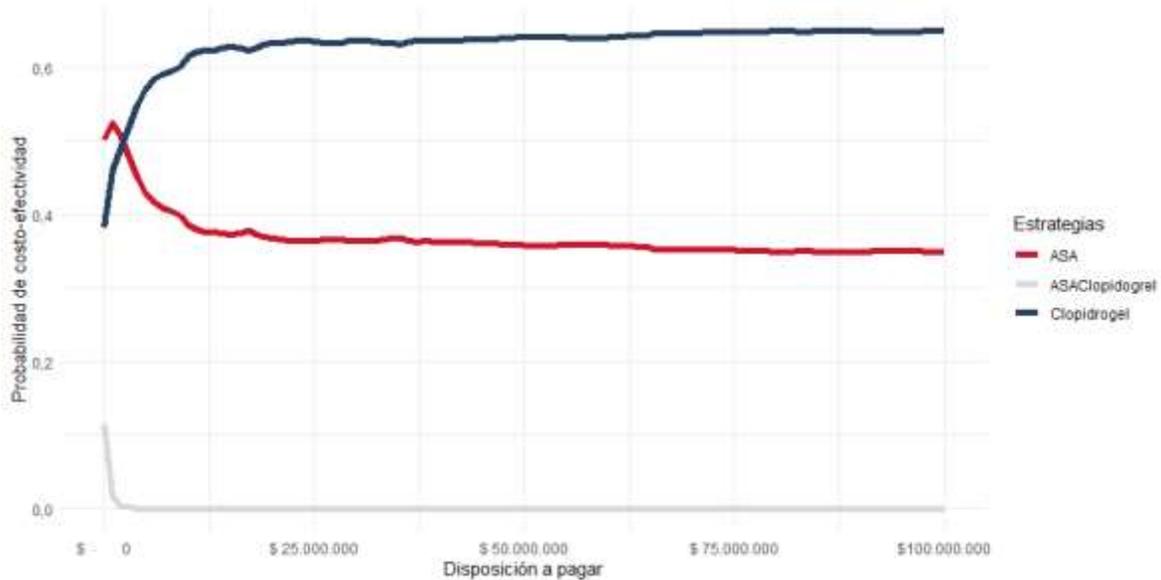
**Figura 22. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (gráfico de dispersión)**



Fuente: elaboración propia.

Por su parte, la curva de aceptabilidad (ver Figura 23) refleja que, a medida que aumenta el umbral de costo-efectividad, la probabilidad de costo-efectividad de la estrategia ASA + clopidogrel empieza a disminuir mientras que la estrategia clopidogrel aumenta. Además, se observa que, el clopidogrel es una alternativa que presenta una probabilidad de ser costo-efectivo de manera creciente, superior al 40 %. Por su parte, el ASA es una alternativa con una probabilidad de ser costo-efectiva superior al 35 %, sin embargo, a mayor disponibilidad a pagar, esta probabilidad decrece.

**Figura 23. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo (curva de aceptabilidad)**



Fuente: elaboración propia.

El análisis de sensibilidad determinístico representado en un gráfico de tornado (ver Figura 24) permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se analiza la comparación entre ASA + clopidogrel vs ASA, son: la probabilidad de pasar de sin evento a muerte para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{SinEvento_Muerte\_ASAClopidogrel}}$ ), probabilidad de pasar de sin evento a amputación para la alternativa ASA ( $p_{\text{SinEvento_Amputación\_ASA}}$ ), probabilidad de pasar sin evento a amputación para la alternativa ASA + clopidogrel ( $p_{\text{SinEvento_Amputación\_ASAClopidogrel}}$ ), probabilidad de pasar sin evento a muerte para la alternativa ASA ( $p_{\text{SinEvento_Muerte\_ASA}}$ ) y la tasa de descuento.

Por su parte, cuando se analiza la comparación entre ASA + clopidogrel vs clopidogrel las variables que mayor incertidumbre aportan al modelo son la probabilidad de pasar de sin evento a amputación para la alternativa clopidogrel ( $p_{\text{SinEvento_Amputación\_Clopidogrel}}$ ), probabilidad de pasar sin evento a ACVI para la alternativa clopidogrel ( $p_{\text{SinEvento\_ACVI\_Clopidogrel}}$ ) y la probabilidad de pasar de sin evento a amputación para la alternativa ASA ( $p_{\text{SinEvento_Amputación\_ASA}}$ ).



Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Dados los resultados obtenidos, se infiere que (i) la alternativa clopidogrel es costo-efectiva y se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano; (ii) el posicionamiento terapéutico corresponde en primer lugar a clopidogrel, en segundo ASA y en tercero ASA +clopidogrel.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

## 6 Valoración del posicionamiento terapéutico

### 6.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 18 de noviembre del 2021 a través de la plataforma Zoom. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y a la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión donde se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

#### 6.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos clínicos temáticos (en medicina interna, cardiología, medicina familiar, cirugía general y cirugía cardiovascular), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un ingeniero matemático). En el documento adjunto se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

#### 6.1.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los grupos terapéuticos a posicionar.
2. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
3. Presentación de alertas sanitarias.
4. Presentación de los resultados de la evaluación económica
5. Presentación de propuesta preliminar de posicionamiento y discusión.
6. Votación.
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

#### 6.1.3 Discusión

La evidencia publicada alrededor del uso de antiagregantes plaquetarios en prevención de enfermedad cardiovascular aterotrombótica es extensa y diversa. Así mismo las poblaciones de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica es heterogénea, tanto en su presentación como en su tratamiento, lo cual ha conducido en el desarrollo de múltiples fármacos y esquemas de tratamiento. Esta

multiplicidad quedó de manifiesto en la evidencia seleccionada y evaluada en este posicionamiento terapéutico.

En cuanto a SCA con ICP, es uno de los campos con mayor desarrollo en investigación de antitrombóticos. La evidencia es especialmente robusta en el caso de SCA agudo llevado a ICP. Sin embargo, cuando se trata de enfermedad coronaria estable llevados a revascularización percutánea, la evidencia es escasa. En este caso de enfermedad crónica hay poca representación de esta población en las RSL e incluso en los ECA. Lo anterior conlleva que la evidencia tiene un buen grado de certeza solo para el caso de SCA con ICP, y considerando como opciones el ASA en combinación con Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor.

De igual manera, en el caso de SCA y pacientes llevados a revascularización quirúrgica o cirugía de puentes coronarios, la información derivó en cierta medida de análisis de grandes ensayos clínicos o estudios agregativos en donde no es posible diferencias en el análisis, el subgrupo de pacientes con enfermedad crónica o motivados a revascularización quirúrgica por síndrome coronario agudo, lo cual lleva no tener que analizarse y evaluarse como un solo grupo. En este caso las opciones disponibles consisten en ASA, Clopidogrel y su combinación.

Por otro lado, en el grupo de ataque cerebrovascular se han incluido nuevas tecnologías como el ticagrelor en el tratamiento temprano de esta patología para prevención de recurrencias, sin embargo, este fármaco carece de indicación INVIMA para usarlo en esta población. Esto obliga a considerar para nuestro contexto el análisis y posicionamiento de tecnologías ya decantadas en Colombia como lo son el ASA en combinación bien sea con clopidogrel o ticagrelor.

Así mismo, en enfermedad arterial periférica se han descrito otros fármacos o moléculas que no se encuentran disponibles como vorapaxar o que tienen una indicación diferente, pero con actividad antitrombótica, caso del cilostazol. En este caso también es necesario hacer el ejercicio alrededor de aquellas tecnologías ya establecidas en la práctica diaria de nuestro país como son la ASA, el clopidogrel y su combinación.

Finalmente, parte de la heterogeneidad detectada en la literatura revisada, proviene de la definición de los desenlaces, principalmente el desenlace compuesto MACE, a pesar de los esfuerzos que se han realizado en lograr unanimidad en la composición de este. Situación parecida se detectó en el desenlace sangrado mayor, variabilidad dada por los diferentes estándares descritos.

#### **6.1.4 Votación**

Este ejercicio se realizó de manera anónima: los expertos recibieron un enlace a 5 formularios en Google Docs en los cuales asignaron la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la Figura 25 se presenta un ejemplo con uno de los formularios enviados a los expertos.

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

**Figura 25. Formulario para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.**

Formulario para posicionamiento de antiagregantes plaquetarios en SCA con ICP

Síndrome coronario agudo con ICP

Antiagregantes plaquetarios

Experto

Registre sus datos

Texto de respuesta corta

Síndrome coronario agudo con ICP

¿Cuál es la posición que asigna a cada una de las siguientes opciones?

	1	2	3
Prasugrel + ASA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ticagrelor + ASA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clopidogrel + ASA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (125). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (126), Saari (127), Dummett (128), García y Martínez (129,130), entre otros.

## 6.2 Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación.

**Tabla 45. Resultados de la votación individual y final para los posicionamiento terapéuticos según grupo clínico**

Experto	Tecnologías
---------	-------------

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

<b>Síndrome Coronario Agudo con ICP</b>			
	<b>Ticagrelor + ASA</b>	<b>Prasugrel + ASA</b>	<b>Clopidogrel + ASA</b>
1	Posición 2	Posición 1	Posición 3
2	Posición 2	Posición 1	Posición 3
3	Posición 1	Posición 2	Posición 3
4	Posición 2	Posición 3	Posición 1
<b>Posición final (Regla de Borda)</b>	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 2</b>	<b>Posición 3</b>
<b>Síndrome Coronario Agudo sin revascularización quirúrgica o percutánea</b>			
	<b>Ticagrelor + ASA</b>	<b>Clopidogrel + ASA</b>	-
1	Posición 1	Posición 2	-
2	Posición 1	Posición 2	-
3	Posición 1	Posición 2	-
4	Posición 2	Posición 1	-
<b>Posición final (Regla de Borda)</b>	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 2</b>	-
<b>Cirugía de revascularización miocárdica</b>			
	<b>Ticagrelor + ASA</b>	<b>Clopidogrel + ASA</b>	-
1	Posición 2	Posición 1	-
2	Posición 1	Posición 2	-
3	Posición 2	Posición 1	-
4	Posición 2	Posición 1	-
<b>Posición final (Regla de Borda)</b>	<b>Posición 2</b>	<b>Posición 1</b>	-
<b>Ataque cerebrovascular o AIT no cardioembólico</b>			
	<b>Clopidogrel + ASA</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>ASA</b>

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

1	Posición 1	Posición 2	Posición 3
2	Posición 2	Posición 3	Posición 1
3	Posición 1	Posición 3	Posición 2
4	Posición 1	Posición 3	Posición 2
<b>Posición final (Regla de Borda)</b>	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 3</b>	<b>Posición 2</b>
<b>Enfermedad arterial periférica</b>			
	Clopidogrel + ASA	Clopidogrel	ASA
1	Posición 1	Posición 2	Posición 3
2	Posición 1	Posición 3	Posición 2
3	Posición 3	Posición 1	Posición 2
4	Posición 3	Posición 1	Posición 2
<b>Posición final (Regla de Borda)</b>	<b>Posición 2</b>	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 3</b>

Fuente: elaboración propia.

### 6.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

**Tabla 46. Posicionamiento terapéutico**

Esquema de tratamiento	Tecnologías	Posición
<b>Síndrome Coronario Agudo con ICP</b>		
Primer esquema	Ticagrelor + ASA	Posición 1 (7 puntos)
Segundo esquema	Prasugrel + ASA	Posición 2 (7 puntos) <sup>a</sup>
Tercer esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 3 (10 puntos)

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

Esquema de tratamiento	Tecnologías	Posición
<b>Síndrome Coronario Agudo sin revascularización quirúrgica o percutánea</b>		
Primer esquema	Ticagrelor + ASA	Posición 1 (5 puntos)
Segundo esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 2 (7 puntos)
<b>Cirugía de revascularización miocárdica</b>		
Primer esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 1 (5 puntos)
Segundo esquema	Ticagrelor + ASA	Posición 2 (8 puntos)
<b>Ataque cerebrovascular o AIT no cardioembólico</b>		
Primer esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 1 (5 puntos)
Segundo esquema	ASA	Posición 2 (8 puntos)
Tercer esquema	Clopidogrel	Posición 3 (11 puntos)
<b>Enfermedad arterial periférica</b>		
Primer esquema	Clopidogrel	Posición 1 (7 puntos)
Segundo esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 2 (8 puntos)
Tercer esquema	ASA	Posición 3 (9 puntos)
<small><sup>a</sup> En este caso, para el desempate entre Prasugrel + ASA y Ticagrelor + ASA se tuvo en cuenta el costo promedio anual de cada esquema (\$2.308.747 y \$2.317.605 respectivamente).</small>		
<small>Fuente: Elaboración propia.</small>		

## 6.4 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

De acuerdo con los resultados obtenidos en el ejercicio de este posicionamiento terapéutico, la terapia dual con ticagrelor más ASA es más costo efectiva en pacientes con SCA en manejo médico y tras intervención coronaria percutánea, y el posicionamiento propuesto por los expertos refleja este resultado. En pacientes con cirugía de revascularización miocárdica la terapia costo efectividad principal resulta ser clopidogrel en combinación con ASA. Estos hallazgos son comparables a las recomendaciones generadas en las guías de práctica clínica actual (29,30,131), donde prasugrel es contemplado sólo en el escenario de intervención coronaria percutánea y contraindicado en pacientes con historia previa de ataque cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria, y no es recomendado en pacientes

Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico (antiagregantes plaquetarios) para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, prevención de eventos trombóticos después de la colocación de stent coronarios

mayores de 75 años excepto cuando el riesgo isquémico supera al hemorrágico y optando por dosis reducidas.

En cuanto a ataque cerebrovascular, la terapia antiplaquetaria dual resultó ser más costo efectiva, sin embargo no se recomienda a largo plazo, siendo utilizada en pacientes con un ataque cerebrovascular leve inicio temprano, un AIT de alto riesgo o una estenosis intracraneal sintomática grave (35). Y, en enfermedad arterial periférica, los beneficios de la terapia antiplaquetaria dual no justifican su recomendación para pacientes con compromiso de miembros inferiores debido al alto riesgo de hemorragia (132) pero, el tratamiento antiplaquetario dual puede ser una opción razonable para reducir el riesgo de eventos relacionados con las extremidades en pacientes con enfermedad sintomática tras un procedimiento de revascularización (37), recomendación consecuente con los hallazgos de efectividad, seguridad y costos determinados en este posicionamiento terapéutico, siendo el clopidogrel en monoterapia la opción con mejor desempeño en costo efectividad y en segundo lugar la terapia dual de combinación clopidogrel más ASA.

En cuanto a las limitaciones, el alcance de la evaluación económica está determinado por la evidencia disponible para algunas tecnologías de interés que cuentan con registro sanitario. Para dos grupos terapéuticos hay dos tecnologías, en el primer grupo de SCA corresponde a ticagrelor y en el segundo grupo SCA con revascularización corresponde a clopidogrel, que, aunque cuentan con registro sanitario, los hallazgos de efectividad y seguridad no reportaron información para que fueran empleados en los modelos de decisión analítica.

Finalmente, el presente documento corresponde a un ejercicio amplio y suficiente de evaluación de la efectividad, seguridad y análisis económico de las tecnologías para la condición en salud específica. Sin embargo, se debe recordar que durante los insumos para el posicionamiento se sintetizó información sobre tecnologías sin aprobación específica para la condición por el INVIMA. Esta información se plasmó para minimizar el riesgo de sesgo de información y permitir un ejercicio amplio y suficiente de análisis de evidencia de las alternativas disponible en el país, sin embargo, esto no constituye una autorización para su uso en la condición, ya que todo uso de tecnología sanitaria en Colombia debe hacerse de acuerdo con la normativa vigente y a la aprobación explícita para su uso por parte del ente regulador INVIMA.

## 7 Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.

2. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults - ClinicalKey.
3. Organización Panamericana de la Salud OPS. Enfermedades cardiovasculares. 2020.
4. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010 Geneva, Switzerland. World Health. 2010;176.
5. Castellano JM, Narula J, Castillo J, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. Rev Española Cardiol. septiembre de 2014;67(9):724-30.
6. Hanson M, Gluckman P, Nutbeam D, Hearn J. Priority actions for the non-communicable disease crisis. Vol. 378, The Lancet. 2011. p. 566-7.
7. Las 10 principales causas de defunción.
8. DANE. Boletín Técnico Estadísticas Vitales (EEVV). 2021;
9. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res. julio de 2015;46(5):328-38.
10. Panth N, Paudel KR, Parajuli K. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. Adv Med. 2016;2016:1-12.
11. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y, Ali F. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors. Inflammopharmacology 2016 241. enero de 2016;24(1):1-10.
12. Moris D, Spartalis M, Spartalis E, Karachaliou G-S, Karaolani GI, Tsourouflis G, et al. The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox. Ann Transl Med. 2017;5(16).
13. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. Rev Española Cardiol. febrero de 2007;60(2):184-95.
14. JF V-G, V F, JJ B. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. Eur Heart J. julio de 2004;25(14):1197-207.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representative. Eur Heart J. agosto de 2016;37(29):2315-81.

16. Sacco RL. The new American Heart Association 2020 goal: Achieving ideal cardiovascular health. *J Cardiovasc Med.* abril de 2011;12(4):255-7.
17. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* septiembre de 2004;364(9438):937-52.
18. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* julio de 2010;376(9735):112-23.
19. Cardiovascular disease risk assessment for primary prevention: Risk calculators - UpToDate.
20. Overview of the prevention of cardiovascular disease events in those with established disease (secondary prevention) or at very high risk - UpToDate.
21. K L, ML D, CM L, LA C, B S, AC M, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation.* febrero de 2012;125(8):996-1004.
22. Pilgrim T, Windecker S. Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Heart.* noviembre de 2014;100(22):1750-6.
23. Chiarito M, Stefanini GG. Antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: challenging the certainties. *Lancet.* junio de 2021;397(10293):2443-4.
24. Collaboration AT (ATT). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* mayo de 2009;373(9678):1849-60.
25. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* septiembre de 2019;140(11):e596-646.
26. Del Brutto VJ, Chaturvedi S, Diener HC, Romano JG, Sacco RL. Antithrombotic Therapy to Prevent Recurrent Strokes in Ischemic Cerebrovascular Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* agosto de 2019;74(6):786-803.
27. Geeganage CM, Diener H-C, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R, et al. Dual or Mono Antiplatelet Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke.* abril de 2012;43(4):1058-66.

28. Rodriguez F, Harrington RA. Management of Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndromes. <https://doi.org/101056/NEJMra1607714>. febrero de 2021;384(5):452-60.
29. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2018;72(23):2915-31.
30. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. enero de 2018;39(3):213-54.
31. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1215340>. julio de 2013;369(1):11-9.
32. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* [Internet]. 19 de julio de 2018;379(3):215-25. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800410>
33. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. julio de 2004;364(9431):331-7.
34. Hankey GJ, Hacke W, Easton JD, Johnston SC, Mas J-L, Brennan DM, et al. Effect of Clopidogrel on the Rate and Functional Severity of Stroke Among High Vascular Risk Patients. *Stroke*. agosto de 2010;41(8):1679-83.
35. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52:E364-467.
36. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Española Cardiol*. febrero de 2018;71(2):111.e1-111.e69.
37. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-79.

38. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Associat. *Eur Heart J.* enero de 2020;41(2):255-323.
39. Mogul A, Leppien EE, Laughlin E, Spinler SA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a review of recent literature and updated guideline recommendations. <https://doi.org/101080/1465656620201817389>. 2020;22(1):83-91.
40. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas. 2021.
41. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Española Cardiol.* junio de 2021;74(6):544.e1-544.e73.
42. Díaz JF. Papel del tirofiban en la sala de hemodinámica y en la angioplastia primaria. *Rev Española Cardiol.* febrero de 2011;11(SUPPL. 1):33-8.
43. Capranzano P, Capodanno D. Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus: special considerations. <http://dx.doi.org/101586/erc133>. marzo de 2014;11(3):307-17.
44. Diabetes Mellitus and Dual Antiplatelet Therapy - American College of Cardiology.
45. Rymer JA, Kaltenbach LA, Doll JA, Messenger JC, Peterson ED, Wang TY. Safety of Dual-Antiplatelet Therapy After Myocardial Infarction Among Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* mayo de 2019;8(10).
46. Palmer SC, Micco L Di, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* marzo de 2012;156(6):445-59.
47. Coronary artery disease patients requiring combined anticoagulant and antiplatelet therapy - UpToDate.
48. DH L, SM B, RS H. Concomitant Use of Antiplatelets and Anticoagulants in Patients with Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation: What Do Recent Clinical Trials Teach Us? *Curr Atheroscler Rep.* enero de 2018;20(1).
49. Jarvis GE. Platelet aggregation: turbidimetric measurements. *Methods Mol Biol.* 2004;272:65-76.
50. Xu XR, Carrim N, Neves MAD, McKeown T, Stratton TW, Coelho RMP, et al.

- Platelets and platelet adhesion molecules: Novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. Vol. 14, Thrombosis Journal. BioMed Central Ltd.; 2016. p. 29.
51. Ni H, Freedman J. Platelets in hemostasis and thrombosis: Role of integrins and their ligands. Vol. 28, Transfusion and Apheresis Science. Elsevier Ltd; 2003. p. 257-64.
  52. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature*. 1992;359(6398):848-51.
  53. Dunne E, Spring CM, Reheman A, Jin W, Berndt MC, Newman DK, et al. Cadherin 6 has a functional role in platelet aggregation and thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(7):1724-31.
  54. Cattano D, Piacentini A. Anticoagulation/Antiplatelet Agents and Trauma. En: *Encyclopedia of Trauma Care*. Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 153-9.
  55. Gomez A. El paciente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. *Farm Prof*. 2007;21(11):36-42.
  56. Piepoli A del grupo de trabajo: MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. octubre de 2016;69(10):939.e-939.e.
  57. Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current State and Novel Approaches of Antiplatelet Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. junio de 2015;35(6):1327-38.
  58. Wolters Kluwer. UpToDate ®. 2021.
  59. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas. 2020.
  60. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index. [Online]. 2019. p. 2009.
  61. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2021.
  62. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic.
  63. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
  64. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman AJA from [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group,

2013. 2013;

65. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
66. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020.
67. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.
68. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* agosto de 2009;151(4):W65-94.
69. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Heal.* 2011;14(4):417-28.
70. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value Heal.* 2011;14(4):429-37.
71. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nußbaumer-Streit B, et al. [GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* abril de 2020;150-152:124-33.
72. Cochrane Methods Bias. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2020.
73. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760-8.
74. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ Br Med J.* septiembre de 2014;349:g5630.

75. Gupta S, Belley-Cote EP, Panchal P, Pandey A, Basha A, Pallo L, et al. Antiplatelet therapy and coronary artery bypass grafting: a systematic review and network meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* septiembre de 2020;31(3):354-63.
76. Fei Y, Lam CK, Cheung BMY. Efficacy and safety of newer P2Y12 inhibitors for acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Reports* 2020 101. octubre de 2020;10(1):1-10.
77. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* julio de 2020;142(2):150-60.
78. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascu. *J Am Coll Cardiol.* julio de 2015;66(4):403-69.
79. IA N, AK K, H R. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane database Syst Rev.* agosto de 2020;8(8).
80. Li Z-X, Xiong Y, Gu H-Q, Fisher M, Xian Y, Johnston SC, et al. P2Y12 Inhibitors Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2021;2250-7.
81. Xiang R, Han R, Yang J, Zhao M, Zhao Q, Chen H, et al. Comparative efficacy and safety of multiple antiplatelet therapies for secondary prevention of ischemic stroke or transient ischemic attack: A network meta-analysis. *J Neurol Sci [Internet].* abril de 2019;399:199-206. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X1930108X>
82. Ambler GK, Waldron C-A, Contractor UB, Hinchliffe RJ, Twine CP. Umbrella review and meta-analysis of antiplatelet therapy for peripheral artery disease. *Br J Surg.* enero de 2020;107(1):20-32.
83. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. <https://doi.org/101056/NEJMoa1916870>. julio de 2020;383(3):207-17.
84. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* mayo de 2018;71(20):2306-15.
85. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* septiembre de 2009;361(11):1045-57.

86. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med*. octubre de 2012;367(14):1297-309.
87. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. julio de 2016;375(1):35-43.
88. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. noviembre de 1996;348(9038):1329-39.
89. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. julio de 2020;383(3):207-17.
90. Mehran R, Rao S V., Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation*. junio de 2011;123(23):2736-47.
91. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Bogotá, Colombia, Colombia; 2014. 1-67 p.
92. Gelbenegger G, Postula M, Pecen L, Halvorsen S, Lesiak M, Schoergenhofer C, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med [Internet]*. 4 de diciembre de 2019;17(1):198. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1428-0>
93. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ [Internet]*. 12 de enero de 2002;324(7329):71-86. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.324.7329.71>
94. Saito Y, Kobayashi Y. Update on Antithrombotic Therapy after Percutaneous Coronary Intervention. *Intern Med [Internet]*. 1 de febrero de 2020;59(3):311-21. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/59/3/59\\_3685-19/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/59/3/59_3685-19/_article)
95. De la Puente C, Vallejos C, Bustos L, Zaror C, Velasquez M, Lanás F. Latin American Clinical Epidemiology Network Series – Paper 8: Ticagrelor was cost-effective vs. clopidogrel in acute coronary syndrome in Chile. *J Clin Epidemiol [Internet]*. junio de 2017;86:117-24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435616305868>
96. Logman JFS, Heeg BMS, Herlitz J, van Hout BA. Costs and Consequences of Clopidogrel versus Aspirin for Secondary Prevention of Ischaemic Events in (High-Risk) Atherosclerotic Patients in Sweden. *Appl Health Econ Health*

- Policy [Internet]. julio de 2010;8(4):251-65. Disponible en: <http://link.springer.com/10.2165/11535520-000000000-00000>
97. Mahoney EM, Wang K, Arnold S V., Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E, et al. Cost-Effectiveness of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Planned Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* [Internet]. 5 de enero de 2010;121(1):71-9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900704>
  98. Zhao YJ, Khoo AL, Lin L, Teng M, Wu TS, Chan MY, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ticagrelor and Prasugrel for the Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Value Heal Reg Issues* [Internet]. mayo de 2016;9:22-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109915000515>
  99. Lin Z, Zhang L, Yang X, Liu L, Xuan J. Cost-effective analysis of clopidogrel versus aspirin for high risk patients with established peripheral arterial disease in China. *J Med Econ* [Internet]. 2 de junio de 2020;23(6):659-66. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2020.1724119>
  100. Brüggengjürgen B, Lindgren P, Ehlken B, Rupprecht H-J, Willich SN. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 21 de marzo de 2007;8(1):51-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-006-0006-5>
  101. Davies A, Bakhai A, Schmitt C, Barrett A, Graham-Clarke P, Sculpher M. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a model-based cost-effectiveness analysis for Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey. *J Med Econ* [Internet]. 12 de abril de 2013;16(4):510-21. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2013.768998>
  102. Zhang L, Lin Z, Yin H, Liu J, Xuan J. Clopidogrel Versus Aspirin for the Treatment of Acute Coronary Syndrome After a 12-Month Dual Antiplatelet Therapy: A Cost-effectiveness Analysis From China Payer's Perspective. *Clin Ther* [Internet]. diciembre de 2018;40(12):2125-37. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291818305137>
  103. Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J* [Internet]. 14 de enero de 2013;34(3):220-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/3/220/550289>
  104. Sorich MJ, Horowitz JD, Sorich W, Wiese MD, Pekarsky B, Karnon JD. Cost-effectiveness of using CYP2C19 genotype to guide selection of clopidogrel or ticagrelor in Australia. *Pharmacogenomics* [Internet]. diciembre de

- 2013;14(16):2013-21. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.13.164>
105. Liew D, De Abreu Lourenço R, Adena M, Chim L, Aylward P. Cost-Effectiveness of 12-Month Treatment With Ticagrelor Compared With Clopidogrel in the Management of Acute Coronary Syndromes. *Clin Ther* [Internet]. agosto de 2013;35(8):1110-1117.e9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291813003433>
106. Kourlaba G, Fragoulakis V, Maniadakis N. Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Atherothrombosis. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 12 de septiembre de 2012;10(5):331-42. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/BF03261867>
107. Coleman CI, Straznitskas AD, Sobieraj DM, Kluger J, Anglade MW. Cost-Effectiveness of Clopidogrel Plus Aspirin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation in Whom Warfarin Is Unsuitable. *Am J Cardiol* [Internet]. abril de 2012;109(7):1020-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914911034503>
108. Karnon J, Holmes MW, Williams R, Bakhai A, Brennan A. A cost-utility analysis of clopidogrel in patients with ST elevation acute coronary syndromes in the UK. *Int J Cardiol* [Internet]. abril de 2010;140(3):315-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527308012643>
109. Schleinitz MD, Weiss JP, Owens DK. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* [Internet]. junio de 2004;116(12):797-806. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934304001445>
110. Mejía A, Senior JM, Ceballos M, Atehortúa S, Toro JM, Mejía ME, et al. Análisis de costo efectividad del ticagrelor en comparación con el clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 16 de junio de 2015;35(4). Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2620>
111. Ringborg A, Lindgren P, Jönsson B. The cost-effectiveness of dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *Eur J Heal Econ* [Internet]. diciembre de 2005;6(4):354-62. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-005-0323-0>
112. Berg J, Lindgren P, Spiesser J, Parry D, Jönsson B. Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: A European model based on the CLARITY and COMMIT trials. *Clin Ther* [Internet]. junio de 2007;29(6):1184-202. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291807001798>
113. Patel V, Lin F-J, Ojo O, Rao S, Yu S, Zhan L, et al. Cost-utility analysis of

- genotype-guided antiplatelet therapy in patients with moderate-to-high risk acute coronary syndrome and planned percutaneous coronary intervention. *Pharm Pract* [Internet]. septiembre de 2014;12(3):0-0. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1885-642X2014000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1885-642X2014000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
114. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
  115. Schunkert H, Boening A, von Scheidt M, Lanig C, Gusmini F, de Waha A, et al. Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TiCAB trial. *Eur Heart J* [Internet]. 1 de agosto de 2019;40(29):2432-40. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/29/2432/5506732>
  116. Held C, Åsenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. febrero de 2011;57(6):672-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710048321>
  117. David L, Coven;Arun, Kalyanasundaram; Jamshid S. Acute Coronary Syndrome. 2020.
  118. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J* [Internet]. 14 de enero de 2020;41(3):347-56. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/347/5556903>
  119. Jauch ECAK. Ischemic Stroke. 2020; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview>
  120. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud); Guía de Práctica Clínica. para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral. 2015.
  121. Fu Y, Zhang X, Qin S, Nie X, Shi L, Shao H, et al. Cost-effectiveness of CYP2C19 LOF-guided antiplatelet therapy in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics* [Internet]. enero de 2020;21(1):33-42. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2019-0050>
  122. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.
  123. Pan Y, Wang A, Liu G, Zhao X, Meng X, Zhao K, et al. Cost-Effectiveness of Clopidogrel-Aspirin Versus Aspirin Alone for Acute Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 22 de mayo de 2014;3(3).

Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.000912>

124. Li T, Liu M, Ben H, Xu Z, Zhong H, Wu B. Clopidogrel Versus Aspirin in Patients with Recent Ischemic Stroke and Established Peripheral Artery Disease: An Economic Evaluation in a Chinese Setting. *Clin Drug Investig* [Internet]. 19 de junio de 2015;35(6):365-74. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-015-0290-x>
125. Borda J. *Mémoire sur les élections au scrutin*. París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
126. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice*. 1981;36(1):153-8.
127. Saari D. *Basic geometry of voting*. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
128. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare*. 1998;15:289–296.
129. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice*. julio de 2002;112(1/2):167-84.
130. García J, Martínez M. *Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo*. 2003.
131. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. enero de 2019;40(2):87-165.
132. Tendra M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Rev Española Cardiol*. febrero de 2012;65(2):172.
133. Ariza LET. *Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad*. 2015.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.linkedin.com/company/ietscolombia)



[IETSColombia](https://www.instagram.com/IETSColombia)



[ietscolombia](https://www.youtube.com/channel/UC...)



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud](https://www.youtube.com/channel/UC...)