

Informe técnico para el posicionamiento terapéutico de antiagregantes plaquetarios

Generalidades de la condición de salud

Descripción de las tecnologías 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 (1,2). La adhesión, activación y agregación plaquetaria son eventos críticos de estos procesos, siendo moléculas esenciales de adhesión plaquetaria la integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$ y la glicoproteína (GP) Ib-IX-V (3). Así mismo, también se encuentran implicadas moléculas de adhesión como P-selectina (4), GPVI y cadherinas (2,5). Una función plaquetaria excesiva puede conducir en presencia de diversos factores de riesgo en enfermedades trombóticas como infarto de miocardio e ictus isquémico (2). Siendo entonces los fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos agentes antiagregantes vitales para el tratamiento de la trombosis (1).

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 (6,7). 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 (7). Estas sustancias pueden ser administradas por vía oral de forma ideal, pero también de forma subcutánea o intravenosa, actuando así de diferentes formas. Los antiagregantes plaquetarios pueden ser utilizados como profilácticos primarios o secundarios para la prevención de enfermedades tanto cardiovasculares como cerebrovasculares entre otras (6,7). 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 (8).

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 $\alpha\text{IIb}\beta_3$, que inhibe la agregación plaquetaria (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban); 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, trepostinil, y el iloprost); e) ser inhibidores



directos de la trombina (por ejemplo, bivalirudin, dabigatran)(2,9).

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 A₂, a través de la acetilación de la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo así la agregación plaquetaria; tiene propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias (12).

Clopidogrel

El clopidogrel requiere una biotransformación in vivo a un metabolito tiol activo. El metabolito activo bloquea irreversiblemente el componente P2Y₁₂ 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) (12).

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 P2Y₁₂ 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. (12).

Ticagrelor

Se une de forma reversible y no competitiva al receptor P2Y₁₂ del adenosín difosfato (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 P2Y₁₂, es probable que la recuperación de la función plaquetaria dependa de las concentraciones séricas de ticagrelor y de su metabolito activo (12).

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 (12).

Esquemas de dosificación

En la **Tabla 1** se presenta la dosificación de los medicamentos con indicación de antiagregates plaquetarios. Las dosis corresponden a pacientes adultos.

Tabla 1. Esquemas de dosificación

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación
Acido acetil salicílico (ASA)	B01AC06	Dosis de carga de 160 a 325 mg, Después 75 a 81 mg una vez al día.
Clopidogrel	B01AC04	Dosis de carga opcional de 300 mg vía oral, seguido por 75 mg vía oral cada 24 horas.
Prasugrel	B01AC22	Dosis inicial: 60 mg vía oral. Dosis de mantenimiento: 10 mg vía oral, cada 24 horas.
Ticagrelor	B01AC24	Dosis inicial: 180 mg por vía oral. Dosis de mantenimiento: 90 mg por vía oral cada 12 horas
Tirofibán	B01AC17	Dosis: 25 µg/kg por vía IV durante 5 minutos, luego 0,15µg/kg/min por vía IV en máximo 18 horas.
Acido acetil salicílico / Clopidogrel	B01AC30	Clopidogrel 75 mg/ASA 75 mg o clopidogrel 75 mg/ASA 100 mg una vez al día.

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (10), Medicamentos a un clic (11), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

Efectividad y seguridad de la tecnología

SINTESIS DE LA EVIDENCIA

Evidencia que promueve Confianza

Para este posicionamiento terapéutico se consideraron 6 revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) con metanálisis. Para el primer grupo que corresponde a síndrome coronario agudo (SCA) en todas sus presentaciones, se incluyeron 3 RSL: Gupta 2020 (12), Fei 2020 (13) y Navarese 2020 (14). Dada la heterogeneidad de esta población y por consenso entre los expertos clínicos, 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 2.1 se describe este reagrupamiento con las comparaciones respectivas.

Tabla 2.1. 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"> MACE (muerte cardiovascular, infarto del miocardio o ACV) ^a Muerte cardiovascular Muerte por cualquier causa Infarto del miocardio ACV Trombosis del stent Revascularización urgente de vaso diana Amputación
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Clopidogrel	
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Prasugrel	
Síndrome coronario agudo sin revascularización.	ASA + Ticagrelor vs ASA + Clopidogrel	
	ASA + Prasugrel vs ASA + Clopidogrel	
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Prasugrel	

Cirugía de revascularización miocárdica	ASA + Clopidogrel vs ASA + Prasugrel	Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> Sangrado mayor por cualquier definición Hemorragia intracraneal Hemorragia gastrointestinal
	ASA + Clopidogrel vs ASA + Ticagrelor	
	ASA + Ticagrelor vs ASA + Prasugrel	
Ataque cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) no cardioembólico	ASA+ Clopidogrel vs ASA	
	ASA+ Clopidogrel vs clopidogrel	
	Clopidogrel vs ASA	
	Ticagrelor + ASA vs ASA	
Enfermedad arterial periférica	Ticagrelor vs ASA	
	ASA+ Clopidogrel vs ASA	
^a Definido por el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (15) Siglas: ASA, ácido acetil salicílico. Fuente: Elaboración propia		

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 2.1. 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 (16).

Síndrome coronario agudo con intervención coronaria percutánea.

Evidencia que promueve Confianza

Tabla
2.2

Desenlaces de mortalidad para síndrome coronario agudo con ICP

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
Desenlace muerte cardiovascular				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.92 (IC 95% 0.81–1.04) ⊕⊕○○ Baja ^{ab}	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.87 (IC 95% 0.73 –1.04) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.80 (IC 95% 0.71–0.92) ⊕⊕○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.84 (IC 95% 0.72–0.98) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
Prasugrel + ASA vs. Ticagrelor + ASA	HR 0.98 (IC 95% 0.72–1.33) ⊕⊕⊕○ Moderado a	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 1.04 (IC 95% 0.85 -1.27) ⊕⊕⊕○ Moderado	Navarese, 2020 (14)
Desenlace muerte por cualquier causa				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.96 (IC 95% 0.86–1.07) ⊕⊕⊕○ Moderada a	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.92 (IC 95% 0.84–1.02) ⊕⊕⊕○ Moderada	Navarese, 2020 (14)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.80 (IC 95% 0.71–0.90) ⊕⊕○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○ Baja a	HR 0.83 (IC 95% 0.75–0.92) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (14)

Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	HR 0.88 (IC 95% 0.68–1.15) ⊕⊕○○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○○ Baja a	HR 1.12 (IC 95% 0.98–1.28) ⊕⊕○○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
<p>a. Por riesgo de sesgo alto e imprecisión b. Evidencia indirecta</p>				

Tabla 2.3. Desenlaces críticos para síndrome coronario agudo con ICP

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
Desenlace infarto del miocardio				
Prasugrel + ASA vs Clopidogrel + ASA	HR 0.84 (IC 95% 0.72–0.98) ⊕⊕⊕○ Moderada	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	HR 0.81 (IC 95% 0.67–0.98) ⊕⊕⊕○ Moderada	Navarese, 2020 (14)
Ticagrelor + ASA vs Clopidogrel + ASA	HR 0.93 (IC 95% 0.67–1.30) ⊕⊕○○○ Baja	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	HR 0.97 (IC 95% 0.71–1.22) ⊕⊕○○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	HR 0.80 (IC 95% 0.42–1.51) ⊕⊕○○○ Baja	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	HR 0.83 (IC 95% 0.64–1.07) ⊕⊕○○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
Desenlace ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico				

Prasugrel + ASA vs Clopidogrel + ASA	HR 0.90 (IC 95% 0.71–1.13) ⊕⊕⊕○ Moderada	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	HR 0.92 (IC 95% 0.74–1.15) ⊕⊕○○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
Ticagrelor + ASA vs Clopidogrel + ASA	HR 1.15 (IC 95% 0.91–1.46) ⊕⊕○○○ Baja	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	HR 1.12 (IC 95% 0.90–1.40) ⊕⊕○○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	HR 0.97 (IC 95% 0.56–1.69) ⊕⊕○○○ Baja	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	HR 0.82 (IC 95% 0.62–1.10) ⊕⊕○○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
Desenlace MACE				
Prasugrel + ASA vs Clopidogrel + ASA	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	OR 0.80 (IC 95% 0.69–0.94) ⊕○○○ Muy baja c	Fei, 2020 (13)
Ticagrelor + ASA vs Clopidogrel + ASA	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	No reportada ⊕○○○ Muy baja	OR 0.89 (IC 95% 0.75–1.05) ⊕○○○ Muy baja c	Fei, 2020 (13)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	No reportada ⊕⊕○○○ Baja	OR 0.91 (IC 95% 0.75–1.10) ⊕○○○ Muy baja c	Fei, 2020 (13)
<p>a. Por riesgo de sesgo e imprecisión y evidencia indirecta b. Por alto riesgo de sesgo e imprecisión. c. 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>				

Tabla 2.4 Desenlace trombosis definitiva o probable del stent

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
Desenlace trombosis definitiva o probable del stent				
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 (14)
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 (14)
Prasugrel + ASA vs. Ticagrelor + ASA	HR 0.77 (IC 95% 0.43-1.38) ⊕⊕○○ Baja ab	No reportada ⊕⊕○○ Baja ab	HR 0.68 (IC 95% 0.50-0.93) ⊕⊕○○ Baja	Navarese, 2020 (14)
a. Por riesgo de sesgo b. Por alto riesgo de sesgo e imprecisión.				

Síndrome coronario agudo sin revascularización

Tabla 2.5. Desenlaces críticos para síndrome coronario sin revascularización.

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace MACE			

Evidencia que promueve Confianza

Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.96 (IC 95% 0.86 - 1.07)	⊕⊕○○ Baja a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (17)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.85 (IC 95% 0.73- 1.00)	⊕⊕○○ Baja a	Wallentin, 2009. PLATO (18)
Desenlace muerte cardiovascular			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.93 (IC 95% 0.80 - 1.09)	⊕⊕○○ Baja a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (17)
Desenlace muerte por cualquier causa			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.94 (IC 95% 0.82 - 1.08)	⊕⊕○○ Baja a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (17)
Desenlace infarto del miocardio			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.96 (IC 95% 0.83 - 1.11)	⊕⊕○○ Baja a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (17)
Desenlace ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 0.89 (IC 95% 0.63 - 1.26)	⊕⊕○○ Baja a	Roe, 2012. TRILOGY ACS (17)
a. Por alto riesgo de sesgo e imprecisión.			

Cirugía de revascularización miocárdica

Tabla 2.6. Desenlaces críticos para pacientes con cirugía de revascularización miocárdica

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
Desenlace MACE				
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 (12)
Clopidogrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	OR 1.39 (IC 95% 1.02-1.89) ⊕⊕○○ Baja b	OR 1.99 (IC 95% 0.67-5.90) ⊕⊕○○ Baja b	OR 1.42 (IC 95% 1.06-1.91) ⊕⊕○○ Baja b	Gupta, 2020 (12)
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 a	Gupta, 2020 (12)
Desenlace muerte por cualquier causa				
Clopidogrel + ASA vs Prasugrel + ASA	OR 4.01 (IC 95% 1.30-12.34) ⊕○○○ Muy baja b	-	OR 4.01 (IC 95% 1.30-12.34) ⊕○○○ Muy baja a	Gupta, 2020 (12)
Clopidogrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	OR 2.03 (IC 95% 1.29-3.21) ⊕⊕○○ Baja b	OR 1.36 (IC 95% 0.34 – 5.29) ⊕⊕○○ Baja b	OR 1.96 (IC 95% 1.27 – 3.06) ⊕⊕○○ Baja b	Gupta, 2020 (12)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor+ ASA	-	OR 0.49 (IC 95% 0.14 – 1.63) ⊕⊕○○ Baja a	OR 0.49 (IC 95% 0.14 – 1.63) ⊕⊕○○ Baja a	Gupta, 2020 (12)
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.

Tabla 2.7 Desenlaces de mortalidad para ataque cerebrovascular

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace de muerte cardiovascular			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.37 (IC 95% 0.63-2.98)	⊕⊕○○ Baja b	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-
Clopidogrel vs ASA	OR 0.92 (IC 95% 0.79-1.07)	⊕⊕○○ Baja b	Xiang, 2019 (20)
Ticagrelor vs ASA	HR 1.18 (IC 95% 0.75–1.85)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Johnston, 2016 (21)
Desenlace de muerte por cualquier causa			

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace de muerte cardiovascular			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.28 (IC 95% 0.73-2.23)	⊕⊕○○ Baja b	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	RR 1.33 (IC 95% 0.81-2.18)	⊕⊕○○ Baja b	Li, 2021 (22)- Johnston, 2019 (23)
Clopidogrel vs ASA	OR 0.98 (IC 95% 0.87-1.10)	⊕⊕○○ Baja b	Xiang, 2019 (20)
Ticagrelor vs ASA	HR 1.18 (IC 95% 0.83-1.67)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Johnston, 2016 (21)
a. Evidencia de un único ensayo clínico con bajo riesgo de sesgo b. Por riesgo de sesgo e imprecisión			

Tabla 2.8. Desenlaces críticos para Ataque cerebrovascular (ACV)

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace de infarto agudo de miocardio			

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.45 (IC 95% 0.62-3.39)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-
Clopidogrel vs ASA	OR 0.81 (IC 95% 0.70-0.95)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Xiang, 2019 (20)
Ticagrelor vs ASA	HR 1.20 (IC 95% 0.67-2.14)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Johnston, 2016 (21)
Desenlace de ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico (recurrencia)			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.72 (IC 95% 0.63-0.82)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	RR 0.85 (IC 95% 0.37- 1.97)	⊕⊕○○ Baja b	Naqvi, 2020 (19)
Ticagrelor + ASA vs ASA	RR 0.81 (IC 95% 0.7-0.95)	⊕⊕○○ Baja ab	Li, 2021 (22)- Johnston, 2019 (23)
Clopidogrel vs ASA	OR 0.93 (IC 95% 0.82-1.05)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Xiang, 2019 (20)

Tabla 2.9.

Desenlaces de mortalidad para enfermedad arterial periférica

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Ticagrelor vs ASA	HR 0.86 (IC 95% 0.75–0.99)	⊕⊕○○ Baja b	Johnston, 2016 (21)
Desenlace compuesto: IM, ACV o muerte cardiovascular			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.72 (IC 95% 0.64-0.82)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	RR 0.81 (IC 95% 0.41- 1.59)	⊕⊕○○ Baja b	Naqvi, 2020 (19)
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-
Clopidogrel vs ASA	OR 0.91 (IC 95% 0.83-0.99)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Xiang, 2019 (20)
Ticagrelor vs ASA	HR 0.89 (IC 95% 0.78–1.01)	⊕⊕○○ Baja b	Johnston, 2016 (21)
a. Por alto riesgo de sesgo b. Por imprecisión			

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace de muerte cardiovascular			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.93 (IC 95% (0.69-1.25))	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (24)
Clopidogrel vs ASA	RR 0.78 (IC 95% 0.60-1.02)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Ambler, 2020 (24)
Desenlace de muerte por cualquier causa			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.34 (IC 95% 0.74-2.44)	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (24)
Clopidogrel vs ASA	-	-	-
a. Por alto riesgo de sesgo b. Evidencia de un único ensayo clínico con bajo riesgo de sesgo			

Tabla 2.10. Desenlaces críticos para enfermedad arterial periférica

Enfermedad arterial periférica

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace de infarto de miocardio			

Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.64 (IC 95% 0.46-0.89)	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (24)
Clopidogrel vs ASA	RR 0.62 (IC 95% 0.43-0.88)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Ambler, 2020 (24)
Desenlace ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.90 (IC 95% 0.60-1.35)	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (24)
Clopidogrel vs ASA	RR 0.95 (IC 95% 0.68-1.31)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Ambler, 2020 (24)
Desenlace de amputación			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 0.69 (IC 95% 0.47-1)	⊕⊕○○ Baja a	Ambler, 2020 (24)
Clopidogrel vs ASA	RR 1.11 (IC 95% (0.75-1.64)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Ambler, 2020 (24)
a. Por alto riesgo de sesgo e imprecisión b. Por imprecisión. Evidencia de un único ensayo clínico.			

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

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

Síndrome coronario agudo con intervención coronaria percutánea.

Tabla 2.11 Desenlace de sangrado mayor para síndrome

coronario agudo con ICP

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
Desenlace sangrado mayor				
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.29 (IC 95% 1.06-1.56) ⊕⊕⊕○ Moderado a	No reportada ⊕⊕○○ Baja b	HR 1.26 (IC 95% 1.01-1.56) ⊕⊕⊕○ Moderado	Navarese, 2020 (14)
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.38 (IC 95% 0.97-1.98) ⊕⊕⊕○ Moderado a	No reportada ⊕⊕○○ Baja	HR 1.27 (IC 95% 1.04 -1.55) ⊕⊕⊕○ Moderado a	Navarese, 2020 (14)
Prasugrel + ASA vs. Ticagrelor + ASA	HR 0.97 (IC 95% 0.79-1.19) ⊕⊕○○ Baja b	No reportada ⊕⊕○○ Baja b	HR 0.99 (IC 95% 0.79-1.24) ⊕⊕○○ Baja b	Navarese, 2020 (14)
a. Riesgo de sesgo b. Riesgo de sesgo e imprecisión				

Síndrome coronario agudo sin revascularización

Tabla 2.12. Desenlace de sangrado mayor para síndrome coronario sin revascularización

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace sangrado mayor			
Prasugrel + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.23 (IC 95% 0.84 - 1.81) ⊕⊕○○	-	Roe, 2012. TRILOGY ACS (17)

	Baja a		
Ticagrelor + ASA vs. Clopidogrel + ASA	HR 1.17 (IC 95% 0.98 - 1.39) ⊕⊕○○ Baja a		Wallentin, 2009. PLATO (18)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor + ASA	-	-	-
a. Riesgo de sesgo e imprecisión			

Cirugía de revascularización miocárdica

Tabla 2.12. Desenlace de sangrado mayor para cirugía de revascularización miocárdica

Comparación	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red	Estudio
Desenlace sangrado mayor				
Clopidogrel + ASA vs Prasugrel + ASA	OR 0.29 (IC 95% 0.12-0.66) ⊕⊕○○ Baja a	-	OR 0.29 (IC 95% 0.12-0.66) ⊕⊕○○ Baja a	Gupta, 2020 (12)
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 (12)
Prasugrel + ASA vs Ticagrelor+ ASA	-	OR 3.07 (IC 95% 1.29 - 7.32) ⊕⊕○○ Baja b	OR 3.07 (IC 95% 1.29 - 7.32) ⊕⊕○○ Baja b	Gupta, 2020 (12)

Evidencia que promueve Confianza

- 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.

Tabla 2.14. Desenlaces de sangrado para ataque cerebrovascular

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace sangrado mayor			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.28 (IC 95% 0.57-2.86)	⊕⊕○○ Baja a	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-	-	-
Ticagrelor + ASA vs ASA	RR 3.25 (IC 95% 1.66-6.39)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Li, 2021 (22)- Johnston, 2019 (23)
Clopidogrel vs ASA	-	-	-
Ticagrelor vs ASA	HR 0.83 (IC 95% 0.52-1.34)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Johnston, 2016 (14)
Desenlace hemorragia intracranial			

Evidencia que promueve Confianza

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.28 (IC 95% 0.57-2.86)	⊕⊕○○ Baja a	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	-		
Ticagrelor + ASA vs ASA	RR 3.32 (IC 95% 1.33-8.25)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Li, 2021 (22)- Johnston, 2019 (23)
Clopidogrel vs ASA	OR 0.72 (IC 95% 0.46-1.12)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Xiang, 2019 (20)
Ticagrelor vs ASA	HR 0.68 (IC 95% 0.33-1.41)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Johnston, 2016 (14)
Desenlace hemorragia gastrointestinal o extracraneal*			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 4.81 (IC 95% 2.19 -10.57)	⊕⊕○○ Baja ab	Naqvi, 2020 (19)
Clopidogrel + ASA vs clopidogrel	RR 3.67 (IC 95% 0.41- 32.62)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Naqvi, 2020 (19)
Ticagrelor + ASA vs ASA	-	-	-
Clopidogrel vs ASA	OR 0.74 (IC 95% 0.61-0.90)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Xiang, 2019 (20)

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Ticagrelor vs ASA	HR 0.84 (IC 95% 0.35-2.03)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Johnston, 2016 (14)
a. Por alto riesgo de sesgo e imprecisión b. Por imprecisión. Evidencia de un único ensayo clínico con bajo riesgo de sesgo			

Enfermedad arterial periférica

Tabla2.15. Desenlace de sangrado mayor para enfermedad arterial periférica

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Desenlace sangrado mayor			
Clopidogrel + ASA vs ASA	RR 1.39 (IC 95% 1.01-1.90)	⊕⊕⊕○ Moderado a	Ambler, 2020 (24)
Clopidogrel vs ASA	RR 0.89 (IC 95% 0.70-1.12)	⊕⊕⊕○ Moderado b	Ambler, 2020 (24)
a Por alto riesgo de sesgo b Por imprecisión.			

Evaluación Económica

Evaluación económica

En análisis se realizó con base en 4 poblaciones: (i) pacientes con antecedentes de SCA, (ii) pacientes con antecedentes de SCA con revascularización miocárdica, (iii) pacientes con antecedentes de ACVI y (iv) pacientes con antecedentes de EAP. Para cada uno de estos grupos se calcularon los costos del tratamiento farmacológico anual que se resumen en la Tabla 3:

Tabla 3. Costo del tratamiento farmacológico anual por grupo

Grupo	Principio activo	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Pacientes con antecedentes de SCA	ASA	\$ 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
Pacientes con antecedentes de SCA con 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
Pacientes con antecedentes de ACVI	ASA	\$ 10.741	\$ 11.938	\$ 19.459
	Clopidogrel	\$ 41.523	\$ 46.688	\$ 61.141
	ASA + clopidogrel	\$ 92.365	\$ 106.672	\$ 135.897
Pacientes con antecedentes de EAP	ASA	\$ 4.696	\$ 5.220	\$ 8.508
	clopidogrel	\$ 41.185	\$ 46.307	\$ 60.643
	ASA + clopidogrel	\$ 86.174	\$ 99.787	\$ 124.793

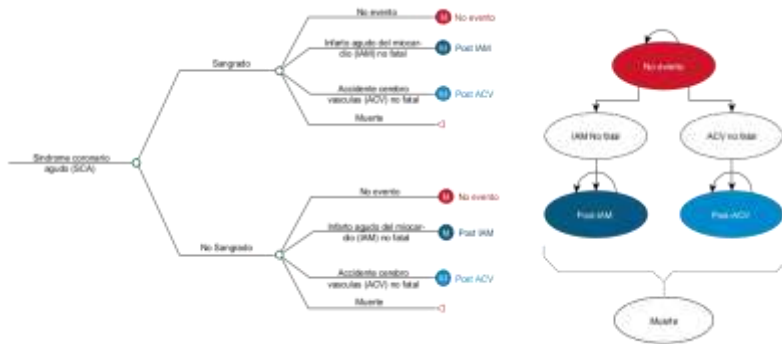
Pacientes con antecedentes de SCA

desarrolló un modelo de 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 según se puede evidenciar en la . 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.

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.

Figura 1. Modelo de decisiones pacientes con antecedentes de SCA



Fuente: elaboración propia.

Para este modelo además de los supuestos estándar de un árbol de decisiones y Markov se generaron con el siguiente:

- 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.

Pacientes con antecedentes de SCA con revascularización miocárdica y pacientes con antecedentes de ACVI

Estas dos poblaciones comparten una misma estructura con insumos diferenciados según la población correspondiente. Se desarrolló un modelo de Markov donde los pacientes llegan al estadio sin evento, según se puede evidenciar en la Figura 2; posteriormente, pueden ocurrir dos eventos, permanecer en este estado o transitar hacia cuatro diferentes estadios: ACVI, Hemorragia Extracraneal mayor (HE), Hemorragia Intracraneal

Evidencia que promueve Confianza

(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.

Adicionalmente, a lo anterior para el modelo específico de pacientes con antecedentes de SCA con revascularización miocárdica se desarrollaron dos comparaciones: ASA vs. ASA+clopidogrel y ASA vs. Clopidogrel. 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.
- La duración del ciclo es anual.
- Se asume la no interacción dinámica entre pacientes.

Figura 2. Modelo de decisiones pacientes con antecedentes de SCA con revascularización miocárdica



Fuente: elaboración propia.

Pacientes con antecedentes de EAP

Se desarrolló un modelo de Markov en donde 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.

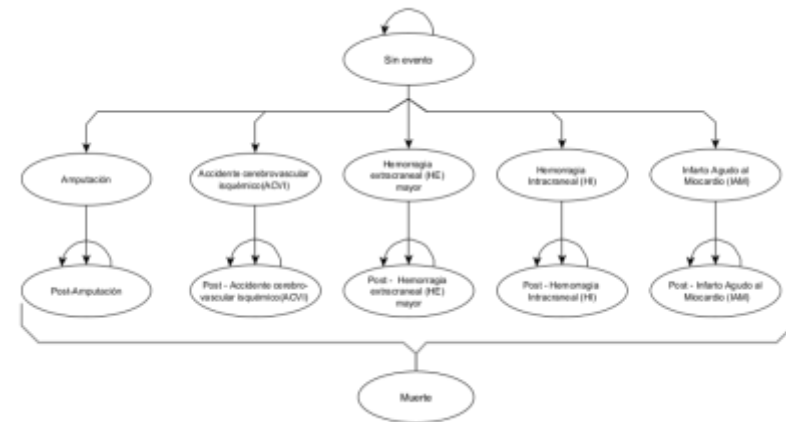
Evidencia que promueve Confianza

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

Figura 3. Modelo de decisiones pacientes con antecedentes de SCA con revascularización miocárdica



Fuente: elaboración propia.

Resultados de los modelos de decisión

Tabla 4. Resultados ACE

Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	ACE
Pacientes con antecedentes de 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	Si
Pacientes con antecedentes de SCA con 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	Si
Pacientes con antecedentes de ACVI (I)	ASA + ticagrelor	\$ 19.157.715	8,39	\$ 552.999	-4,08	Dominada	Ticagrelor	No
	ASA	\$ 3.754.997	11,40					No
Pacientes con antecedentes de ACVI (II)	ASA + clopidogrel	\$ 5.079.632	14,50	\$ 1.324.635	3,10	\$ 426.719	ASA	Si
	ASA	\$ 2.090.987	23,83					No
Pacientes con antecedentes de EAP	Clopidogrel	\$ 2.420.141	23,99	\$ 329.154	0,17	\$ 1.937.000	ASA	Si
	ASA	\$ 10.774.317	12,87					No
	Clopidogrel	\$ 11.783.007	13,38	\$ 1.008.691	0,50	\$ 2.015.583	ASA	Si
	ASA + clopidogrel	\$ 13.375.718	9,36	\$ 2.601.402	-3,51	Dominada	ASA	No

Valoración del posicionamiento terapéutico

Esquema de tratamiento	Tecnologías	Posición
Síndrome Coronario Agudo con ICP		
Primer esquema	Ticagrelor + ASA	Posición 1
Segundo esquema	Prasugrel + ASA	Posición 2
Tercer esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 3
Síndrome Coronario Agudo sin revascularización quirúrgica o percutánea		

Esquema de tratamiento	Tecnologías	Posición
Primer esquema	Ticagrelor + ASA	Posición 1
Segundo esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 2
Cirugía de revascularización miocárdica		
Primer esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 1
Segundo esquema	Ticagrelor + ASA	Posición 2
Ataque cerebrovascular o AIT no cardioembólico		
Primer esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 1 (5 puntos)
Segundo esquema	ASA	Posición 2 (8 puntos)
Tercer esquema	Clopidogrel	Posición 3 (11 puntos)
Enfermedad arterial periférica		
Primer esquema	Clopidogrel	Posición 1 (7 puntos)
Segundo esquema	Clopidogrel + ASA	Posición 2 (8 puntos)
Tercer esquema	ASA	Posición 3 (9 puntos)

^a 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).
Fuente: Elaboración propia.

Recomendación

- 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.

- En pacientes con cirugía de revascularización miocárdica, donde la terapia costoefectiva principal resulta ser clopidogrel en combinación con ASA.
- En cuanto a ataque cerebrovascular, la terapia antiplaquetaria dual resultó ser más costoefectiva, 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.
- En enfermedad arterial periférica, los beneficios de la terapia antiplaquetaria dual no justifican su recomendación para pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores debido al alto riesgo de hemorragia 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.

Referencias

1. Jarvis GE. Platelet aggregation: turbidimetric measurements. *Methods Mol Biol.* 2004;272:65–76.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Cattano D, Piacentini A. Anticoagulation/Antiplatelet Agents and Trauma. In: *Encyclopedia of Trauma Care.* Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 153–9.
7. Gomez A. El paciente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. *Farm Prof.* 2007;21(11):36–42.
8. 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.* 2016 Oct;69(10):939.e-939.e.
9. Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current State and Novel Approaches of Antiplatelet Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Jun;35(6):1327–38.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [Internet]. 2019. Available

- from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas. 2020.
 - Jarvis GE. Platelet aggregation: turbidimetric measurements. *Methods Mol Biol.* 2004;272:65–76.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Cattano D, Piacentini A. Anticoagulation/Antiplatelet Agents and Trauma. In: *Encyclopedia of Trauma Care.* Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 153–9.
 - Gomez A. El paciente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. *Farm Prof.* 2007;21(11):36–42.
 - 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.* 2016 Oct;69(10):939.e-939.e.
 - Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current State and Novel Approaches of Antiplatelet Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Jun;35(6):1327–38.
 - Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp. 2021.
 - Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic. 2020.
 - 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.* 2020 Sep;31(3):354–63.
 - Fei Y, Lam CK, Cheung BMY. Efficacy and safety of newer P2Y12 inhibitors for acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Reports* 2020 10(1). 2020 Oct;10(1):1–10.
 - 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.* 2020 Jul;142(2):150–60.
 - 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 Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jul;66(4):403–69.
 - 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.* 2014 Sep;349:g5630.
17. 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.* 2012 Oct;367(14):1297–309.
 18. 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.* 2009 Sep;361(11):1045–57.
 19. 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.* 2020 Aug;8(8).
 20. 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.* 2019 Apr;399:199–206.
 21. 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.* 2016 Jul;375(1):35–43.
 22. 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.
 23. 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.* 2020 Jul;383(3):207–17.
 24. 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.* 2020 Jan;107(1):20–32.