

# Ticagrelor frente a Clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo

Lars Wallentin, M.D., Ph.D., Richard C. Becker, M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Christopher P. Cannon, M.D., Håkan Emanuelsson, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., Jay Horrow, M.D., Steen Husted, M.D., D.Sc., Stefan James, M.D., Ph.D., Hugo Katus, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Allan Skene, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., D.M., y Robert A. Harrington, M.D., investigadores del estudio PLATO\*

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

Ticagrelor es un inhibidor oral, reversible y de acción directa, del receptor P2Y<sub>12</sub> del difosfato de adenosina, que produce una inhibición plaquetaria más rápida y más pronunciada que clopidogrel.

### MÉTODOS

En este estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, se comparó ticagrelor (dosis de carga, 180 mg; seguido de, 90 mg dos veces al día) con clopidogrel (dosis de carga de 300 a 600 mg; y posteriormente, 75 mg al día) para la prevención de eventos cardiovasculares en 18.624 pacientes ingresados en hospitales con un síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST.

### RESULTADOS

A los 12 meses, el criterio principal de valoración (un combinado de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus) había sucedido en el 9,8% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 11,7% de los tratados con clopidogrel (razón de riesgos 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, de 0,77 a 0,92;  $p < 0,001$ ). Las pruebas jerarquizadas predefinidas de los criterios secundarios de valoración mostraron diferencias significativas en las tasas de otros criterios combinados, como en el infarto de miocardio sólo (5,8% en el grupo de ticagrelor frente al 6,9 % en el grupo de clopidogrel,  $p = 0,005$ ) y muerte por causas vasculares (4,0% frente al 5,1%,  $p = 0,001$ ), pero no en el ictus sólo (1,5% frente al 1,3 %,  $p = 0,22$ ). La tasa de muertes por cualquier causa también se redujo con ticagrelor (4,5% frente al 5,9% con clopidogrel;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias graves entre los grupos de ticagrelor y clopidogrel (11,6% y 11,2% respectivamente;  $p = 0,43$ ), si bien ticagrelor se asoció a una tasa mayor de hemorragias graves no relacionadas con bypass en arterias coronarias (4,5% frente al 3,8%,  $p = 0,03$ ), incluyendo más casos de hemorragia intracraneal mortal y menos de hemorragias mortales de otros tipos.

### CONCLUSIONES

En pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, comparado con el tratamiento con clopidogrel, el tratamiento con ticagrelor redujo significativamente la tasa de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus, sin incrementar la tasa total de hemorragias graves, aunque con un incremento de las hemorragias no relacionadas con la intervención. (Número en ClinicalTrials.gov: NCT00391872.)

From the Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Sweden (L.W., C.H., S.J.); Duke Clinical Research Institute, Durham, NC (R.C.B., K.W.M., R.A.H.); Grochowski Hospital, Warsaw, Poland (A.B.); Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston (C.P.C., B.M.S.); AstraZeneca Research and Development, Mölndal, Sweden (H.E.), and Wilmington, DE (J.H.); Århus University Hospital, Århus, Denmark (S.H.); Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany (H.K.); Worldwide Clinical Trials U.K., Nottingham, United Kingdom (A.S.); INSERM Unité 698, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris and Université Paris 7, Paris (P.G.S.); and the University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom (R.F.S.). Las solicitudes de reimpresión pueden dirigirse al Dr. Wallentin, Uppsala Clinical Research Center, University Hospital, 75185 Uppsala (Suecia) o a lars.wallentin@ucr.uu.se.

\* Los investigadores del Estudio PLATO (siglas en inglés de Estudio de inhibición plaquetaria y resultados de los pacientes) aparecen en el apéndice y en el apéndice complementario, disponibles con el texto íntegro de este artículo en NEJM.org.

Este artículo (10.1056/NEJMoa0904327) se publicó el 30 de agosto de 2009 en NEJM.org.

N Engl J Med 2009;361:1045-57.

Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society.

EN LOS PACIENTES QUE PRESENTAN SÍNDROME coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, las actuales guías de práctica clínica<sup>1-4</sup> recomiendan un tratamiento de doble antiagregación con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. La eficacia de clopidogrel se ve obstaculizada por la transformación lenta y variable del profármaco en el metabolito activo, una inhibición plaquetaria modesta y variable<sup>5,6</sup>, un mayor riesgo de hemorragias<sup>7,8</sup>, un mayor riesgo de trombosis del stent y de infarto de miocardio en pacientes con pobre respuesta<sup>9</sup>. Comparado con clopidogrel, prasugrel, otro profármaco tienopiridinídico, tiene un efecto inhibitor más constante y pronunciado sobre las plaquetas<sup>5,6</sup>, lo que implica un riesgo menor de infarto de miocardio y trombosis del stent, pero acompañado de un mayor riesgo de hemorragias graves en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP)<sup>10</sup>.

Ticagrelor es un antagonista oral, reversible y de acción directa, del receptor P2Y<sub>12</sub> del difosfato de adenosina, que produce una inhibición del P2Y<sub>12</sub> más rápida, mayor y más consistente que clopidogrel<sup>11,12</sup>. En un ensayo de ajuste de dosis no hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias entre ticagrelor a una dosis de 90 mg o una de 180 mg dos veces al día, ni con clopidogrel a una dosis de 75 mg al día. Sin embargo, la aparición de episodios de disnea y pausas ventriculares relacionadas con la dosis detectados con una monitorización Holter, que sucedieron con mayor frecuencia con ticagrelor, indujeron la elección de la dosis de 90 mg dos veces al día para futuros estudios<sup>13</sup>. El estudio PLATO se llevó a cabo para determinar si ticagrelor era superior a clopidogrel en la prevención de eventos vasculares y muertes en una amplia población de pacientes que presentaran síndrome coronario agudo.

## MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio PLATO fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cuyos detalles del diseño se han publicado previamente<sup>14</sup>. El comité ejecutivo y de operaciones, formado por miembros académicos y representantes del promotor, Astra-Zeneca, diseñó y supervisó la realización del ensayo. Un comité independiente de segui-

miento de datos y seguridad controló el ensayo y tuvo acceso a los datos sin enmascarar. El promotor coordinó el tratamiento de los datos. Worldwide Clinical Trials, una empresa privada de investigación (CRO), hizo un análisis estadístico en colaboración con los investigadores de los centros académicos y el promotor, todos ellos con pleno acceso a los datos finales del estudio. El original fue redactado por los presidentes del comité ejecutivo y de operaciones, que eran autores académicos y que respondían de la exactitud y la integridad de los datos comunicados. El diseño del estudio fue aprobado por las correspondientes autoridades legislativas nacionales e institucionales y por los comités éticos; todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

### PACIENTES DEL ESTUDIO

Los pacientes se consideraban aptos para su participación en el estudio si habían sido hospitalizados a causa de síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST, con un inicio de los síntomas durante las 24 horas anteriores. En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, por lo menos se habían de cumplir dos de los tres criterios siguientes: cambios del segmento ST en el electrocardiograma indicativos de isquemia; un resultado positivo de un biomarcador indicativo de necrosis de miocardio; o un factor de riesgo (edad  $\geq 60$  años; infarto de miocardio o bypass previos; enfermedad arterial coronaria con estenosis de más del  $\geq 50\%$  en al menos dos vasos; ictus isquémico previo, ataque isquémico transitorio, estenosis carotídea de al menos 50% CAD o revascularización cerebral; diabetes mellitus; enfermedad arterial periférica; o disfunción renal crónica definida como un aclaramiento de creatinina inferior  $<60$  ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal). En los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, se habían de cumplir los dos criterios de inclusión siguientes: elevación persistente del segmento ST de por lo menos 0,1 mV en al menos dos derivaciones contiguas o un bloqueo de rama izquierda nuevo, y la intención de hacer una ICP primaria. Los principales criterios de exclusión eran cualquier contraindicación a la administración de clopidogrel, tratamiento fibrinolítico en las 24 horas previas a la aleatorización, la necesidad de tratamiento anticoagulante, mayor riesgo

de bradicardia y tratamiento concomitante con un inhibidor o inductor fuerte del citocromo P450 3A.

#### TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

Los pacientes se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con ticagrelor o con clopidogrel, administrados doble ciego y simulación doble. Ticagrelor se administró a una dosis de carga de 180 mg seguida de una dosis de 90 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo de clopidogrel que no habían recibido una dosis de carga abierta, ni habían sido tratados con clopidogrel durante un mínimo de 5 días antes de la aleatorización, se trataron con una dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de 75 mg diarios. Los demás del grupo de clopidogrel siguieron recibiendo una dosis de mantenimiento de 75 mg diarios. Los pacientes sometidos a una ICP tras la aleatorización se trataron con una dosis adicional de su fármaco de estudio, de forma enmascarada, en el momento de la ICP: 300 mg de clopidogrel a discreción del investigador, o 90 mg de ticagrelor a pacientes sometidos a una ICP más de 24 horas después de la aleatorización. En pacientes sometidos a bypass aortocoronario se recomendó que se retirara el fármaco del estudio: en el grupo de clopidogrel durante 5 días y en el grupo de ticagrelor durante 24 a 72 horas. Todos los pacientes se trataron con ácido acetilsalicílico (aspirina) a una dosis de 75 a 100 mg diarios, salvo que no tolerasen el fármaco. En los que no habían sido tratados previamente con ácido acetilsalicílico se optó por una dosis de carga de 325 mg; también se permitieron 325 mg diarios durante los 6 meses posteriores a la implantación del stent.

Se programaron visitas ambulatorias a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses, con una visita de seguimiento de la seguridad un mes después del final del tratamiento. El tratamiento aleatorizado estaba programado para continuar durante 12 meses, pero algunos pacientes abandonaron el estudio en la visita de los 6 o los 9 meses cuando ya se había alcanzado la cifra de 1.780 eventos del criterio principal de valoración. Inicialmente se monitorizaron los pacientes con Holter durante los 7 días posteriores a la aleatorización y se repitió al cabo de 1 mes, hasta conseguir una evaluación repetida en 2.000 pacientes reclutados.

#### CRITERIOS DE VALORACIÓN

Se definió la muerte por causas vasculares como la muerte por causas cardiovasculares, por causas cerebrovasculares o cualquier muerte sin causa conocida. Se definió el infarto de miocardio conforme a la definición universal propuesta en 2007<sup>14,15</sup>. Se hizo una valoración de las trombosis debidas al stent según los criterios del *Academic Research Consortium*<sup>16</sup>. Se definió el ictus como una pérdida focal de la función neurológica debida a un episodio isquémico o hemorrágico, con síntomas residuales que durasen por lo menos 24 horas o que provocasen la muerte.

Se definió una hemorragia grave con riesgo de muerte como una hemorragia mortal, una hemorragia intracraneal, una intrapericárdica con taponamiento pericárdico, un choque hipovolémico o una hipotensión grave debida a la hemorragia que además exigiera administrar hipotensores o una intervención quirúrgica, un descenso de la concentración de hemoglobina de 5,0 g/dl o más, o la necesidad de una transfusión de al menos 4 unidades de hematíes. Se definieron otras hemorragias graves como aquellas que provocasen una discapacidad clínica significativa (p. ej. hemorragia intraocular con pérdida permanente de la visión) o hemorragia acompañada de una caída de la concentración de hemoglobina igual o superior a 3,0 g/dl pero inferior a 5,0 g/dl, o que requiriera la transfusión de 2 o 3 unidades de eritrocitos. Se definió la hemorragia leve como cualquier hemorragia que requiriese una intervención médica pero no cumpliera los criterios de una hemorragia grave.

Un comité central independiente de arbitraje se encargó de evaluar todos los episodios sospechosos de ser criterios de eficacia principales o secundarios, así como los episodios de hemorragias graves o leves.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta el primer suceso combinado de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus. Se estimó que serían necesarios 1.780 episodios de este tipo para conseguir una potencia del 90% para detectar una reducción del riesgo relativo del 13,5% de la tasa del criterio principal de valoración en el grupo de ticagrelor con respecto al grupo de clopidogrel, dada una tasa de episodios del 11% en el grupo de clopidogrel a los 12 meses. Se aplicaron los modelos de riesgos

**Tabla 1. Características iniciales de los pacientes, según el grupo de tratamiento\*.**

Característica	Grupo de ticagrelor	Grupo de clopidogrel
Mediana de edad — a	62,0	62,0
Edad ≥ 75 a — n°/n° total (%)	1396/9333 (15,0)	1482/9291 (16,0)
Sexo femenino — n°/n° total (%)	2655/9333 (28,4)	2633/9291 (28,3)
Peso medio — kg (intervalo)	80,0 (28–174)	80,0 (29–180)
Peso < 60 kg — n°/n° total (%)	652/9333 (7,0)	660/9291 (7,1)
IMC — mediana (intervalo)†	27 (13–68)	27 (13–70)
Raza — n°/n° total (%)‡		
Blanca	8566/9332 (91,8)	8511/9291 (91,6)
Negra	115/9332 (1,2)	114/9291 (1,2)
Asiática	542/9332 (5,8)	554/9291 (6,0)
Otras	109/9332 (1,2)	112/9291 (1,2)
Factor de riesgo cardiovascular — n°/n° total (%)		
Fumador habitual	3360/9333 (36,0)	3318/9291 (35,7)
Hipertensión	6139/9333 (65,8)	6044/9291 (65,1)
Dislipidemia	4347/9333 (46,6)	4342/9291 (46,7)
Diabetes mellitus	2326/9333 (24,9)	2336/9291 (25,1)
Resto de historial médico — n°/n° total (%)		
IM	1900/9333 (20,4)	1924/9291 (20,7)
Intervención coronaria percutánea	1272/9333 (13,6)	1220/9291 (13,1)
Bypass aortocoronario	532/9333 (5,7)	574/9291 (6,2)
Insuficiencia cardíaca congestiva	513/9333 (5,5)	537/9291 (5,8)
Ictus no hemorrágico	353/9333 (3,8)	369/9291 (4,0)
Insuficiencia arterial periférica	566/9333 (6,1)	578/9291 (6,2)
Insuficiencia renal crónica	379/9333 (4,1)	406/9291 (4,4)
Antecedentes de disnea	1412/9333 (15,1)	1358/9291 (14,6)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	555/9333 (5,9)	530/9291 (5,7)
Asma	267/9333 (2,9)	265/9291 (2,9)
Gota	272/9333 (2,9)	262/9291 (2,8)
Resultados del ECG al entrar en el estudio — n°/n° total (%)		
Elevación persistente del segmento ST	3497/9333 (37,5)	3511/9291 (37,8)
Depresión del segmento ST	4730/9333 (50,7)	4756/9291 (51,2)
Onda T invertida	2970/9333 (31,8)	2975/9291 (32,0)
Resultado positivo de la prueba de troponina I al ingresar en el estudio — n°/n° total (%)	7965/9333 (85,3)	7999/9291 (86,1)
Diagnóstico final de SCA — n°/n° total (%)		
IM con elevación de ST	3496/9333 (37,5)	3530/9291 (38,0)
IM sin elevación de ST	4005/9333 (42,9)	3950/9291 (42,5)
Angina inestable	1549/9333 (16,6)	1563/9291 (16,8)
Otros diagnósticos o falta de datos§	283/9333 (3,0)	248/9291 (2,7)
Factores de riesgo de IM con elevación de ST — n°/n° total (%)		
Clase Killip > 2	25/3496 (0,7)	41/3530 (1,2)
Índice de riesgo de TIMI ≥ 3	1584/3496 (45,3)	1553/3530 (44,0)

Tabla 1. (Continuación)

Característica	Grupo de ticagrelor	Grupo de clopidogrel
Factores de riesgo de IM sin elevación de ST — n°/n° total (%)¶		
Resultado positivo de la prueba de troponina I	4418/5554 (79,5)	4455/5513 (80,8)
Depresión del segmento ST > 0,1 mV	3141/5554 (56,6)	3182/5513 (57,7)
Índice de riesgo de TIMI ≥ 5	1112/5554 (20,0)	1170/5513 (21,2)

\* Un resultado positivo de la prueba de troponina I consistía en una concentración de troponina I de 0,08 µg/l o más en la primera muestra tomada, analizada en el laboratorio central con el inmunoanálisis Advia Centaur TnI-Ultra (Siemens). SCA significa síndrome coronario agudo, ECG electrocardiograma, IM infarto de miocardio y TIMI trombolisis en el infarto de miocardio.

† El índice de masa corporal (IMC) es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

‡ La raza la comunicaba cada individuo. "Asiática" no incluye antepasados indios o del sudeste asiático.

§ Esta categoría incluye pacientes con SCA inespecífico o sin SCA.

¶ Se valoraron los factores de riesgo de IM sin elevación de ST en pacientes con un diagnóstico final del SCA de IM sin elevación de ST o angina inestable.

proporcionales de Cox para analizar los datos de los criterios de valoración principales y secundarios. Todos los pacientes asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento se incluyeron en los análisis por intención de tratar.

El principal criterio secundario de eficacia fue la variable principal de eficacia estudiada en el subgrupo de pacientes para los que se había planificado un tratamiento invasivo en la aleatorización. Otros criterios secundarios de valoración (analizados en toda la población del estudio) fueron el combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus; la muerte combinada por causas vasculares, infarto de miocardio, ictus, isquemia cardíaca grave recurrente, isquemia cardíaca recurrente, ataque isquémico transitorio u otros episodios de trombosis arterial; infarto de miocardio solo, muerte por causas cardiovasculares solo, ictus solo y muerte por cualquier causa.

Para abordar el tema de pruebas múltiples se programó una secuencia jerárquica de pruebas. Los criterios compuestos de eficacia secundarios se analizaron individualmente en el orden que aparecen listados más arriba, hasta encontrar la primera diferencia no significativa entre los dos grupos de tratamiento. Se examinaron de modo exploratorio otras comparaciones entre los tratamientos. No se hizo ningún ajuste de multiplicidad en los intervalos de confianza para los cocientes de riesgos instantáneos en el grupo de ticagrelor comparado con el de clopidogrel.

Se valoró la constancia de los efectos del

tratamiento a lo largo del tiempo determinando las ratios de riesgo relativo en los periodos desde la aleatorización hasta los 30 días y desde los 31 hasta los 360 días. Otro objetivo predefinido fue la comparación de los dos grupos de tratamiento con respecto a la aparición de trombosis debidas al stent. El criterio principal de valoración de la seguridad fue la primera aparición de cualquier episodio de hemorragia grave. Otros criterios de valoración de la seguridad fueron hemorragias leves, disnea, bradiarritmia y otros efectos clínicos adversos, así como los resultados de los análisis de laboratorio de seguridad. Se exploró la constancia de los efectos sobre los criterios de valoración de eficacia y de seguridad en 25 subgrupos definidos previamente y en 8 subgrupos definidos con posterioridad, sin ajustes para comparaciones múltiples.

## RESULTADOS

### PACIENTES Y FÁRMACOS DEL ESTUDIO

Se reclutaron 18.624 pacientes de 862 centros en 43 países, desde octubre de 2006 hasta julio de 2008. El periodo de seguimiento terminó en febrero de 2009, cuando se disponía de información del estado vital de todos los pacientes salvo cinco. Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a todas sus características iniciales (tabla 1), medicaciones e intervenciones distintas de las del estudio (tabla 2). Ambos grupos iniciaron el tratamiento con la



**Tabla 2. Tratamiento aleatorizado, otros tratamientos e intervenciones, según el grupo de tratamiento.\***

Característica	Grupo de ticagrelor (n = 9.333)	Grupo de clopidogrel (n = 9.291)	Valor de p†
Inicio del tratamiento aleatorizado			
Pacientes que recibieron tratamiento — n° (%)	9235 (98,9)	9186 (98,9)	
Tiempo tras el inicio del dolor torácico — h			0,89
Mediana	11,3	11,3	
Rango intercuartil	4,8–19,8	4,8–19,8	
Tiempo tras la hospitalización — h			0,75
Mediana	4,9	5,3	
Rango intercuartil	1,3–18,8	1,4–15,8	
Interrupción prematura de la medicación del estudio — n° (%)	2186 (23,4)	1999 (21,5)	0,002
A causa de un efecto adverso	690 (7,4)	556 (6,0)	< 0,001
Porque el paciente no deseaba seguir	946 (10,1)	859 (9,2)	0,04
Otros motivos	550 (5,9)	584 (6,3)	0,27
Cumplimiento de la medicación del estudio — n° (%)‡	7724 (82,8)	7697 (82,8)	0,89
Exposición a la medicación del estudio - días			0,11
Mediana	277	277	
Rango intercuartil	177–365	181–365	
Administración de clopidogrel en el hospital antes de la aleatorización — n° (%)	4293 (46,0)	4282 (46,1)	0,91
Dosis administrada de clopidogrel (como fármaco del estudio o no) en las 24 horas anteriores o posteriores a la aleatorización — n° (%)			0,65
Sin dosis de carga o falta información	4937 (52,9)	94 (1,0)	
300–375 mg	1921 (20,6)	5528 (59,5)	
600–675 mg	1282 (13,7)	1822 (19,6)	
Otras dosis	697 (7,5)	1339 (14,4)	
La misma dosis que la administrada antes del episodio índice§	496 (5,3)	508 (5,5)	
Tratamiento antitrombótico en el hospital — n° (%)			
Ácido acetilsalicílico			
Antes de la aleatorización	8827 (94,6)	8755 (94,2)	0,31
Después de la aleatorización	9092 (97,4)	9056 (97,5)	0,85
Heparina no fraccionada	5304 (56,8)	5233 (56,3)	0,49
Heparina de bajo peso molecular	4813 (51,6)	4706 (50,7)	0,21
Fondaparinux	251 (2,7)	246 (2,6)	0,89
Bivalirudina	188 (2,0)	183 (2,0)	0,83
Inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa	2468 (26,4)	2487 (26,8)	0,62
Otra medicación administrada en el hospital o al alta — n° (%)			
Nitrato orgánico	7181 (76,9)	7088 (76,3)	0,30
β bloqueante	8339 (89,3)	8336 (89,7)	0,42
IECA (Inhibidor de la ECA)	7090 (76,0)	6986 (75,2)	0,22
ARAI (Antagonista del receptor de Angiotensina II)	1143 (12,2)	1125 (12,1)	0,79
Reductor del colesterol (estatina)	8373 (89,7)	8289 (89,2)	0,27
Inhibidor de los canales de calcio	2769 (29,7)	2789 (30,0)	0,61
Inhibidor de la bomba de protones (IBP)	4233 (45,4)	4128 (44,4)	0,21

Tabla 2. (Continuación)

Característica	Grupo de ticagrelor (n = 9.333)	Grupo de clopidogrel (n = 9.291)	Valor de $p^{\dagger}$
Intervención invasiva durante la hospitalización índice — n° (%)			
Tratamiento invasivo programado	6732 (72,1)	6676 (71,9)	0,68
Angiografía coronaria	7599 (81,4)	7571 (81,5)	0,91
ICP			
Durante la hospitalización del episodio índice	5687 (60,9)	5676 (61,1)	0,83
Durante las 24 horas posteriores a la aleatorización	4560 (48,9)	4546 (48,9)	0,93
Cirugía cardíaca	398 (4,3)	434 (4,7)	0,19
Intervención invasiva durante el estudio — n° (%)			
ICP	5978 (64,1)	5999 (64,6)	0,46
Colocación de un stent	5640 (60,4)	5649 (60,8)	0,61
Stent convencional	3921 (42,0)	3892 (41,9)	0,87
Con más de un stent fármaco activo	1719 (18,4)	1757 (18,9)	0,40
Bypass aortocoronario	931 (10,0)	968 (10,4)	0,32
Tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la ICP — h			0,78
Pacientes con IM con elevación de ST			
Mediana	0,25	0,25	
Rango intercuartil	0,05–0,75	0,05–0,72	
Pacientes con IM sin elevación de ST			
Mediana	3,93	3,65	
Rango intercuartil	0,48–46,9	0,45–50,8	

\* ECA significa enzima convertidora de la angiotensina, bypass aortocoronario, rango intercuartil e ICP. intervención coronaria percutánea.

$\dagger$  La  $p$  se calculó con el test exacto de Fisher.

$\ddagger$  Se definió el cumplimiento del tratamiento del estudio como la toma de más del 80% de la medicación del estudio durante cada intervalo entre visitas, valorado por el investigador del centro.

§ Los pacientes tratados con clopidogrel antes del estudio no eran aptos para una dosis de carga del fármaco al entrar en el estudio.

medicación del estudio en una mediana de 11,3 horas (rango intercuartil, de 4,8 a 19,8) tras el inicio del dolor torácico. En el grupo de clopidogrel, teniendo en cuenta tanto el tratamiento sin enmascarar como el aleatorizado, el 79,1% de los pacientes recibieron al menos 300 mg de clopidogrel, y el 19,6% al menos con 600 mg de clopidogrel, entre el momento del episodio índice y 24 horas después de la aleatorización. La interrupción prematura de la medicación del estudio fue ligeramente más habitual en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (23,4% de los pacientes, frente al 21,5%). La tasa total de cumplimiento del tratamiento con la medicación del estudio, valorada por los investigadores de cada centro, fue del 82,8% y la mediana de duración de la exposición a los fármacos del

estudio fue de 277 días (rango intercuartil, de 179 a 365).

#### EFICACIA

El criterio principal de valoración ocurrió significativamente con menor frecuencia en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (9,8% de los pacientes, frente a 11,7% a los 12 meses; razón de riesgo 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, de 0,77 a 0,92;  $p < 0,001$ ) (tabla 3 y figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento apareció durante los primeros 30 días de tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo del estudio. Como se observa en la tabla 3 (y en la figura 1 del apéndice complementario, disponible con el texto íntegro de este artículo en NEJM.org), las pruebas jerarquiza-

**Tabla 3.** Criterios principales de valoración de la eficacia a los 12 meses.\*

Criterio de valoración	Grupo de ticagrelor	Grupo de clopidogrel	Razón de riesgo del grupo de ticagrelor (IC 95%)	Valor de $p^{\dagger}$
Criterio principal de valoración: muerte por causas vasculares, IM o ictus — n°/n° total (%)	864/9333 (9,8)	1014/9291 (11,7)	0,84 (0,77–0,92)	< 0,001‡
Criterios secundarios de valoración — n°/n° total (%)				
Muerte por cualquier causa, IM o ictus	901/9333 (10,2)	1065/9291 (12,3)	0,84 (0,77–0,92)	< 0,001‡
Muerte por causas vasculares, IM, ictus, isquemia recurrente grave, isquemia recurrente, AIT u otro episodio trombótico arterial	1290/9333 (14,6)	1456/9291 (16,7)	0,88 (0,81–0,95)	< 0,001‡
IM	504/9333 (5,8)	593/9291 (6,9)	0,84 (0,75–0,95)	0,005‡
Muerte por causas vasculares	353/9333 (4,0)	442/9291 (5,1)	0,79 (0,69–0,91)	0,001‡
Ictus	125/9333 (1,5)	106/9291 (1,3)	1,17 (0,91–1,52)	0,22
Isquémico	96/9333 (1,1)	91/9291 (1,1)		0,74
Hemorrágico	23/9333 (0,2)	13/9291 (0,1)		0,10
Desconocido	10/9333 (0,1)	2/9291 (0,02)		0,04
Otros episodios — n°/n° total (%)				
Muerte por cualquier causa	399/9333 (4,5)	506/9291 (5,9)	0,78 (0,69–0,89)	< 0,001
Muerte por causas distintas de las vasculares	46/9333 (0,5)	64/9291 (0,8)	0,71 (0,49–1,04)	0,08
Isquemia recurrente grave	302/9333 (3,5)	345/9291 (4,0)	0,87 (0,74–1,01)	0,08
Isquemia recurrente	500/9333 (5,8)	536/9291 (6,2)	0,93 (0,82–1,05)	0,22
AIT	18/9333 (0,2)	23/9291 (0,3)	0,78 (0,42–1,44)	0,42
Otro episodio trombótico arterial	19/9333 (0,2)	31/9291 (0,4)	0,61 (0,34–1,08)	0,09
Muerte por causas vasculares, IM o ictus — n°/n° total (%)				
Tratamiento invasivo programado§	569/6732 (8,9)	668/6676 (10,6)	0,84 (0,75–0,94)	0,003‡
Tasa de episodios, días 1–30	443/9333 (4,8)	502/9291 (5,4)	0,88 (0,77–1,00)	0,045
Tasa de episodios, días 31–360¶	413/8763 (5,3)	510/8688 (6,6)	0,80 (0,70–0,91)	< 0,001
Trombosis del — n° de pacientes tratados con stent/n° total (%)				
Confirmada	71/5640 (1,3)	106/5649 (1,9)	0,67 (0,50–0,91)	0,009
Probable o confirmada	118/5640 (2,2)	158/5649 (2,9)	0,75 (0,59–0,95)	0,02
Posible, probable o confirmada	155/5640 (2,9)	202/5649 (3,8)	0,77 (0,62–0,95)	0,01

\* Los porcentajes son estimaciones de Kaplan-Meier de la tasa del criterio de valoración a los 12 meses. Los pacientes podían haber tenido más de un tipo de criterio de valoración. La muerte por causas vasculares incluía hemorragias mortales. De la categoría de muerte por causas vasculares solamente se excluyó la hemorragia traumática mortal. IM indica infarto de miocardio y AIT ataque isquémico transitorio.

† La  $p$  se calculó mediante el análisis de regresión de Cox.

‡ Se confirmó la significación estadística en la secuencia de pruebas jerarquizadas aplicada a los criterios de eficacia secundarios compuestos.

§ Se redactó un plan para el tratamiento invasivo o no invasivo (tratamiento farmacológico) antes de la aleatorización.

¶ Se excluyeron los pacientes con cualquier episodio primario durante los primeros 30 días.

das de los criterios secundarios de valoración mostraron reducciones significativas en el grupo de ticagrelor frente al grupo de clopidogrel, con respecto a las tasas del criterio de valoración combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus (10,2% frente al 12,3%,  $p < 0,001$ ); el criterio de valoración combinado de muerte por causas vasculares, infarto de miocar-

dio, ictus, isquemia recurrente grave, isquemia recurrente, ataque isquémico transitorio u otros episodios de trombosis arterial (14,6% frente al 16,7%,  $p < 0,001$ ); el infarto de miocardio solo (5,8% frente al 6,9%,  $p = 0,005$ ); y la muerte debida a causas vasculares (4,0% frente al 5,1%,  $p = 0,001$ ). Este patrón también se reflejó en la reducción de la tasa de muertes por cualquier

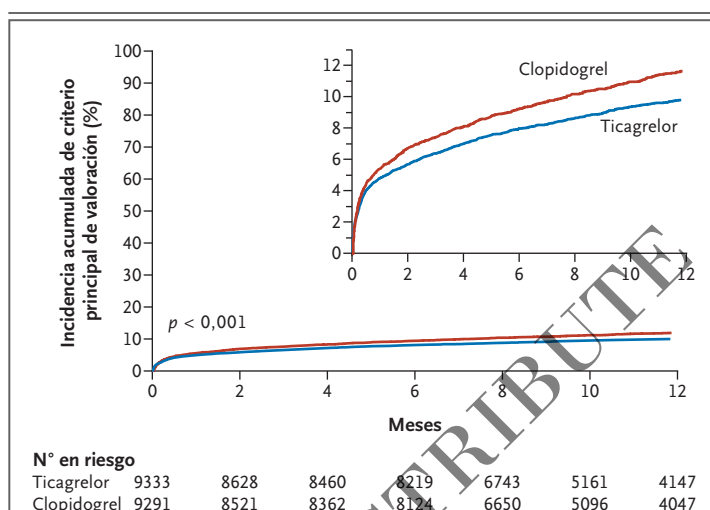


causa en el grupo de ticagrelor (4,5% frente a 5,9% con clopidogrel,  $p < 0,001$ ). La tasa de ictus no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento, aunque hubo más ictus hemorrágicos con ticagrelor que con clopidogrel (23 [0,2%] frente a 13 [0,1%],  $p$  nominal = 0,10). Con respecto a nuestro primer objetivo secundario de discernir el efecto en pacientes para los que se había planificado un tratamiento invasivo, la tasa del criterio de valoración primario también fue inferior con ticagrelor (8,9% frente a 10,6% con clopidogrel,  $p = 0,003$ ). Entre los pacientes tratados con stent durante el estudio, la tasa de trombosis del stent confirmadas fue inferior en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (1,3% frente al 1,9%,  $p = 0,009$ ).

Los resultados referentes al criterio principal de valoración no mostraron ninguna heterogeneidad significativa en los análisis de los 33 subgrupos, salvo en tres excepciones (figura 2 del apéndice complementario). El beneficio de ticagrelor parecía estar atenuado en pacientes con un peso inferior a la media de su sexo ( $p = 0,04$  para la interacción), los que en el momento de la aleatorización no estaban tomando fármacos hipolipemiantes ( $p = 0,04$  para la interacción) y los reclutados en Norteamérica ( $p = 0,045$  para la interacción).

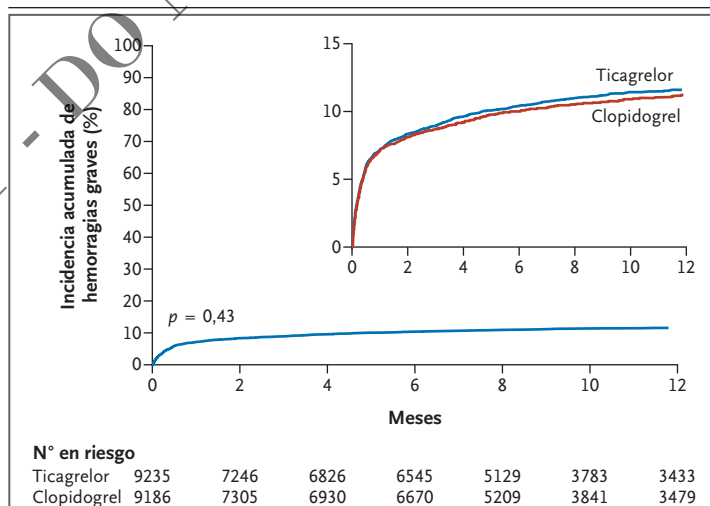
# HEMORRAGIAS

Los grupos de ticagrelor y de clopidogrel no difirieron significativamente con respecto a las tasas de hemorragias graves tal como estaban definidas en el estudio (11,6% y 11,2% respectivamente,  $p = 0,43$ ) (figura 2 y tabla 4). Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias graves según los criterios del grupo Trombólisis en el Infarto de Miocardio (TIMI, por sus siglas en inglés) (7,9% con ticagrelor y 7,7% con clopidogrel,  $p = 0,57$ ) ni en las hemorragias mortales o con riesgo de muerte (5,8% en ambos grupos,  $p = 0,70$ ). La ausencia de diferencias significativas en las hemorragias graves según la definición del estudio fue constante entre todos los subgrupos, sin ninguna heterogeneidad significativa, salvo por lo que respecta al índice de masa corporal ( $p = 0,05$  para la interacción) (figura 4, en el apéndice complementario). Los dos grupos de tratamiento no presentaron diferencias significativas en las tasas de hemorragias graves relacionadas con bypass aortocoronario ni de hemorragias que necesitasen una



**Figura 1.** Estimaciones acumuladas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer caso validado del criterio principal de eficacia.

El criterio principal de valoración – compuesto de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus – sucedió significativamente con menos frecuencia en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (9,8% frente al 11,7% a los 12 meses; razón de riesgo 0,84; intervalo de confianza del 95%, de 0,77 a 0,92;  $p < 0,001$ ).



**Figura 2.** Estimaciones acumuladas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer caso de hemorragia grave, según los criterios del estudio.

El tiempo se estimó desde la primera dosis del fármaco del estudio en la población de seguridad. El cociente de riesgos instantáneos de hemorragias graves, definido según los criterios del estudio, del grupo de ticagrelor comparado con el del grupo de clopidogrel fue de 1,04 (intervalo de confianza del 95%, de 0,95 a 1,13).

transfusión de hemáties. Sin embargo, en el grupo de ticagrelor se observó una tasa más elevada de hemorragias graves no relacionadas con bypass, según los criterios del estudio (4,5% frente al 3,8%,  $p = 0,03$ ) y los criterios del TIMI

(2,8% frente al 2,2%,  $p = 0,03$ ) (figura 3 en el apéndice complementario). Con ticagrelor hubo más episodios de hemorragia intracraneal que con clopidogrel (26 [0,3%] frente a 14 [0,2%],  $p = 0,06$ ), incluidas las hemorragias intracraneales mortales (11 [0,1%] frente a 1 [0,01%],  $p = 0,02$ ). Sin embargo, en el grupo de ticagrelor hubo menos episodios de otros tipos de hemo-

**Tabla 4. Seguridad de los fármacos del estudio.\***

Criterio de valoración	Grupo de ticagrelor	Grupo de clopidogrel	Razón de riesgo o razón de posibilidades, del grupo de ticagrelor (IC 95%) <sup>†</sup>	Valor de $p$
Criterios de seguridad principales — n°/n° total (%)				
Hemorragia grave, criterios del estudio	961/9235 (11,6)	929/9186 (11,2)	1,04 (0,95–1,13)	0,43
Hemorragia grave, criterios del TIMI <sup>‡</sup>	657/9235 (7,9)	638/9186 (7,7)	1,03 (0,93–1,15)	0,57
Hemorragia que exigió una transfusión de concentrado hematíes	818/9235 (8,9)	809/9186 (8,9)	1,00 (0,91–1,11)	0,96
Hemorragia con riesgo de muerte o mortal, criterios del estudio	491/9235 (5,8)	480/9186 (5,8)	1,03 (0,90–1,16)	0,70
Hemorragia mortal	20/9235 (0,3)	23/9186 (0,3)	0,87 (0,48–1,59)	0,66
Hemorragia mortal no intracraneal	9/9235 (0,1)	21/9186 (0,3)		0,03
Hemorragia intracraneal	26/9235 (0,3)	14/9186 (0,2)	1,87 (0,98–3,58)	0,06
Mortal	11/9235 (0,1)	1/9186 (0,01)		0,02
No mortal	15/9235 (0,2)	13/9186 (0,2)		0,69
Criterios de seguridad secundarios — n°/n° total (%)				
Hemorragia grave no relacionada con bypass aortocoronario, criterios del estudio	362/9235 (4,5)	306/9186 (3,8)	1,19 (1,02–1,38)	0,03
Hemorragia grave no relacionada con bypass aortocoronario, criterios del TIMI	221/9235 (2,8)	177/9186 (2,2)	1,25 (1,03, 1,53)	0,03
Hemorragia grave relacionada con bypass aortocoronario, criterios del estudio	619/9235 (7,4)	654/9186 (7,9)	0,95 (0,85–1,06)	0,32
Hemorragia grave relacionada con bypass aortocoronario, criterios del TIMI	446/9235 (5,3)	476/9186 (5,8)	0,94 (0,82–1,07)	0,32
Hemorragia grave o leve, criterios del estudio	1339/9235 (16,1)	1215/9186 (14,6)	1,11 (1,03–1,20)	0,008
Hemorragia grave o leve, criterios del TIMI <sup>‡</sup>	946/9235 (11,4)	906/9186 (10,9)	1,05 (0,96–1,15)	0,33
Disnea — n°/n° total (%)				
De cualquier tipo	1270/9235 (13,8)	721/9186 (7,8)	1,84 (1,68–2,02)	< 0,001
Que exigió la interrupción del tratamiento del estudio	79/9235 (0,9)	13/9186 (0,1)	6,12 (3,41–11,01)	< 0,001
Bradicardia — n°/n° total (%)				
Implantación de marcapasos	82/9235 (0,9)	79/9186 (0,9)		0,87
Síncope	100/9235 (1,1)	76/9186 (0,8)		0,08
Bradicardia	409/9235 (4,4)	372/9186 (4,0)		0,21
Bloqueo cardíaco	67/9235 (0,7)	66/9186 (0,7)		1,00
Monitorización Holter — n°/n° total (%)				
Primera semana				
Pausas ventriculares ≥ 3 seg.	84/1451 (5,8)	51/1415 (3,6)		0,01
Pausas ventriculares ≥ 5 seg.	29/1451 (2,0)	17/1415 (1,2)		0,10
A los 30 días				
Pausas ventriculares ≥ 3 seg.	21/985 (2,1)	17/1006 (1,7)		0,52
Pausas ventriculares ≥ 5 seg.	8/985 (0,8)	6/1006 (0,6)		0,60

Tabla 4. (Continuación)

Criterio de valoración	Grupo de ticagrelor	Grupo de clopidogrel	Cociente de riesgos instantáneos o razón de posibilidades, del grupo de ticagrelor (IC 95%) <sup>†</sup>	Valor de <i>p</i>
Neoplasia que surgió durante el tratamiento — n° de pacientes /n° total (%)				
De cualquier tipo	132/9235 (1,4)	155/9186 (1,7)		0,17
Maligna	115/9235 (1,2)	121/9186 (1,3)		0,69
Benigna	18/9235 (0,2)	35/9186 (0,4)		0,02
Incremento del ácido úrico en suero respecto del valor inicial — %				
1 <sup>er</sup> mes	14±46	7±44		< 0,001
A los 12 meses	15±52	7±31		< 0,001
1 mes tras el final del tratamiento	7±43	8±48		0,56
Incremento de la creatinina en suero respecto del valor inicial — %				
1 <sup>er</sup> mes	10±22	8±21		< 0,001
A los 12 meses	11±22	9±22		< 0,001
1 mes tras el final del tratamiento	10±22	10±22		0,59

\* Los valores más – menos son medias ±DE. Se muestran datos de pacientes que recibieron por lo menos una dosis del fármaco del estudio, sobre episodios sucedidos hasta 7 días después de la interrupción permanente de la medicación del estudio. Los porcentajes de criterios principales y secundarios de seguridad son estimaciones de Kaplan-Meier de la tasa de cada criterio a los 12 meses. Los pacientes podían tener más de un tipo de criterio de valoración.

<sup>†</sup> Se muestran la razón de riesgo de todos los criterios de seguridad, excepto las hemorragias que requirieron una transfusión de concentrados de eritrocitos, para las que se muestran los cocientes de probabilidad. La *p* de los cocientes de probabilidad se calculó con el test exacto de Fisher.

<sup>‡</sup> Una hemorragia grave y una hemorragia grave o leve, según los criterios del grupo Trombólisis en el infarto de miocardio (TIMI), son episodios no validados, analizados con un análisis programado estadísticamente según las definiciones usadas con anterioridad<sup>10</sup>.

rragias mortales (9 [0,1%] frente a 21 [0,3%] en el grupo de clopidogrel, *p* = 0,03) (tabla 4).

#### OTROS EFECTOS ADVERSOS

La disnea fue más habitual en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (en el 13,8% de los pacientes, frente al 7,8%) (tabla 4). Algunos pacientes interrumpieron el tratamiento con la medicación del estudio a causa de la disnea (0,9% de pacientes del grupo de ticagrelor y 0,1% de pacientes del grupo de clopidogrel).

En 2.866 pacientes se hizo una monitorización Holter en una mediana de 6 días durante la primera semana, que se repitió a los 30 días en 1.991 pacientes. Hubo una mayor incidencia de pausas ventriculares durante la primera semana, pero no en el día 30, en el grupo de ticagrelor, frente al de clopidogrel (tabla 4). Las pausas raramente se acompañaron de síntomas, no hubo diferencias significativas de incidencia de síncope ni de implantación de marcapasos entre ambos grupos (tabla 4).

La interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio a causa de los efectos adversos fue más frecuente con ticagrelor que con clopidogrel (en el 7,4% de los pacientes, frente al 6,0%, *p* < 0,001) (tabla 2). Las concentraciones de creatinina y de ácido úrico aumentaron ligeramente más durante el periodo de tratamiento con ticagrelor que con clopidogrel (tabla 4).

#### DISCUSIÓN

El estudio PLATO demuestra que, comparado con clopidogrel, el tratamiento con ticagrelor en pacientes con síndromes coronarios agudos redujo la tasa de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus. Se observó un beneficio similar en los componentes individuales de muerte por causas vasculares e infarto de miocardio, pero no de ictus. Los efectos beneficiosos de ticagrelor se consiguieron sin ningún incremento significativo de la tasa de hemorragias graves.

Los beneficios de ticagrelor con respecto a clopidogrel aparecieron en pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST. Otros ensayos anteriores habían demostrado los beneficios de clopidogrel en condiciones clínicas similares<sup>8,17-19</sup>. Las ventajas aparecieron independientemente de si los pacientes habían recibido un inicio apropiado del tratamiento con la dosis mayor de carga de clopidogrel recomendada actualmente, e independientemente de si se había programado un tratamiento invasivo o no invasivo<sup>20-25</sup>. Los efectos del tratamiento fueron los mismos a corto (días 0 a 30) y a largo plazo (días 31 a 360). Esta duración del beneficio del tratamiento también se demostró con clopidogrel<sup>26</sup>. Por tanto, se observa que ticagrelor amplía los beneficios ya demostrados de clopidogrel en todo el espectro del síndrome coronario agudo.

La mayor reducción del riesgo de episodios de trombosis coronaria (e. d., infarto de miocardio y trombosis por el stent) gracias a la inhibición más intensa del P2Y<sub>12</sub> con ticagrelor es coherente con los efectos similares del prasugrel<sup>10</sup>. Como se ha observado antes, los beneficios con ticagrelor se apreciaron independientemente de si se había programado un tratamiento invasivo o no invasivo, pero este tema no se ha investigado con otros inhibidores del P2Y<sub>12</sub>. El tratamiento con ticagrelor también se acompañó de una reducción absoluta de 1,4 puntos porcentuales y una reducción relativa del 22% de la tasa de muertes por cualquier causa a 1 año. Este beneficio sobre la supervivencia gracias a una inhibición más intensa de la agregación plaquetaria con ticagrelor es coherente con las reducciones de la tasa de mortalidad conseguidas mediante la inhibición de la agregación de plaquetas con ácido acetilsalicílico en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>27,28</sup> y con clopidogrel en pacientes con un infarto de miocardio con elevación del segmento ST<sup>22</sup>. Por el contrario, otros estudios actuales con pacientes con síndrome coronario agudo no han mostrado ninguna reducción significativa de la tasa de mortalidad con la administración de clopidogrel<sup>8</sup>, prasugrel<sup>10</sup> o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa<sup>29</sup>. El incremento de la tasa de supervivencia con ticagrelor puede ser debido a la reducción del riesgo de episodios trombóticos sin que simultáneamente se produzca un incremento del riesgo de hemorragias graves, como se observa

con otros tratamientos antitrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>30-32</sup>.

Puesto que la inhibición del P2Y<sub>12</sub> con ticagrelor es reversible, el efecto antiplaquetario se disipa más rápidamente que con las tienopiridinas, que son inhibidores irreversibles del P2Y<sub>12</sub>. Por lo tanto, cabe esperar menos hemorragias relacionadas con el tratamiento. Aunque las tasas de hemorragias graves no fueron menores con ticagrelor que con clopidogrel, la inhibición plaquetaria más intensa obtenida con ticagrelor no se acompañó de un incremento de la tasa de ningún tipo de hemorragia grave. Al contrario que la experiencia con prasugrel<sup>10</sup>, que también es un inhibidor más eficaz de la agregación plaquetaria que el clopidogrel pero es irreversible, con ticagrelor no hubo un incremento del riesgo de hemorragias relacionadas con los bypass aortocoronarios. Igual que con prasugrel<sup>10</sup>, con ticagrelor fueron más frecuentes las hemorragias no relacionadas con la intervención (hemorragias espontáneas), incluidas las gastrointestinales y las intracraneales, que con clopidogrel. Aunque los raros episodios de hemorragia intracraneal a menudo fueron mortales, las tasas de hemorragias no intracraneales mortales, muerte por causas vasculares y muerte por cualquier otra causa fueron menores en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel, lo que dio lugar a una reducción global de la tasa de mortalidad con ticagrelor.

Hubo más casos de disnea con ticagrelor que con clopidogrel<sup>13</sup>. La mayoría de episodios duraron menos de una semana. El 0,9% de los pacientes del grupo de ticagrelor tuvieron que abandonar el tratamiento con el fármaco del estudio a causa de la disnea. La monitorización Holter detectó más pausas ventriculares durante la primera semana en el grupo de ticagrelor que en el grupo de clopidogrel<sup>13</sup>, pero esos episodios fueron infrecuentes a los 30 días y raramente se acompañaban de síntomas. No hubo diferencias significativas en la tasa de manifestaciones clínicas de bradiarritmia entre los dos grupos de tratamiento.

La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel con respecto al criterio principal de valoración y en cuanto a la similitud de tasas de hemorragia grave fue constante en 62 de los 66 subgrupos. En los otros 4 subgrupos las diferencias fueron significativas ( $p < 0,005$  para la heterogeneidad). Estos resultados pueden haber sido

debidos al azar, dado el gran número de pruebas realizadas. Las diferencias de resultados entre los pacientes reclutados en Norteamérica y los reclutados en los demás países plantean la cuestión de si existen diferencias geográficas entre poblaciones de pacientes o si los patrones de práctica clínica han podido influir sobre los efectos de los tratamientos aleatorizados, aunque no se ha encontrado ninguna explicación aparente.

En conclusión, en pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, comparado con el tratamiento con clopidogrel, el tratamiento con ticagrelor redujo significativamente la tasa de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus, sin incrementar la tasa total de hemorragias graves, aunque con un incremento de las hemorragias no relacionadas con la intervención.

Financiado por AstraZeneca.

El Dr. Wallentin comunica que recibe honorarios como consultor de Regado Biosciences y Athera Biotechnologies; honorarios como conferenciante de Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, y Eli Lilly, y recibió financiación de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, y Schering-Plough; el Dr. Becker, honorarios como consultor de Regado Biosciences, AstraZeneca, Eli Lilly, y Bristol-Myers Squibb y recibió financiación de Momenta Pharmaceuticals, the Medicines Company, y Bristol-Myers Squibb; el Dr. Budaj, honorarios como consultor de Sanofi-Aventis y Eli Lilly y honorarios como conferenciante de Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, y GlaxoSmithKline. El Dr. Cannon comunica que posee acciones de Automedics Medical Systems y recibió financiación de Accumetrics, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, Merck, Intekrin Therapeutics, Sche-

ring-Plough, Novartis, y Takeda. Los Dres. Emanuelsson y Horrow comunican que son empleados de AstraZeneca y poseen acciones de AstraZeneca; el Dr. Horrow también comunica que recibe honorarios como conferenciante de the Pharmaceutical Education and Research Institute. el Dr. Husted comunica que recibe honorarios como consultor de AstraZeneca, Sanofi-Aventis, y Eli Lilly y honorarios como conferenciante de AstraZeneca, Sanofi-Aventis, y Bristol-Myers Squibb; el Dr. Katus, honorarios como consultor y como conferenciante de AstraZeneca; el Dr. Mahaffey, honorarios como consultor de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson and Johnson, Eli Lilly, Pfizer, y Schering-Plough, honorarios como conferenciante de Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, y Sanofi-Aventis, y recibió financiación de AstraZeneca, Portola Pharmaceuticals, Schering-Plough, the Medicines Company, Johnson and Johnson, Eli Lilly, y Bayer; el Dr. Scirica, honorarios como consultor de AstraZeneca, Cogentus Pharmaceuticals, y Novartis, honorarios como conferenciante de Eli Lilly, Daiichi Sankyo, y Sanofi-Aventis, y recibió financiación de AstraZeneca, Daiichi Sankyo, y Novartis. El Dr. Steg comunica que recibe honorarios como consultor de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Endotis Pharma, GlaxoSmithKline, Medtronic, Merck Sharp and Dohme, Nycomed, Servier, the Medicines Company, Daiichi Sankyo, y Sanofi-Aventis, honorarios como conferenciante de the Medicines Company, Servier, Menarini, Pierre Fabre, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Medtronic, Nycomed, y Sanofi-Aventis, y recibió financiación de Sanofi-Aventis y posee acciones de Aterovax. El Dr. Storey comunica que recibe honorarios como consultor de AstraZeneca, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Teva, y Schering-Plough, honorarios como conferenciante de Eli Lilly, Daiichi Sankyo, y AstraZeneca, y recibió financiación de AstraZeneca, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, y Schering-Plough; y el Dr. Harrington, honorarios como consultor de Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, Portola Pharmaceuticals, Schering-Plough, y AstraZeneca, honorarios como conferenciante de Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, y Eli Lilly, y recibió financiación de Millenium Pharmaceuticals, Schering-Plough, the Medicines Company, Portola Pharmaceuticals, AstraZeneca, y Bristol-Myers Squibb. No se ha comunicado ningún otro conflicto de interés relevante para este artículo.

## APÉNDICE

Los miembros de los comités seleccionados del estudio PLATO son los siguientes (en el apéndice complementario se incluye la lista de los investigadores principales de los centros participantes y los miembros de otros comités): **Comité ejecutivo** — Suecia: L. Wallentin (copresidente), S. James, I. Ekman; H. Emanuelsson, A. Freij, M. Thorsen; *Estados Unidos*: R.A. Harrington (copresidente), R. Becker, C. Cannon, J. Horrow; *Dinamarca*: S. Husted; *Alemania*: H. Katus; *Reino Unido*: A. Skene (estadístico), R.F. Storey; *Francia*: P.G. Steg; **Steering Committee** — Italia: D. Ardissino; *Australia*: P. Aylward; *Filipinas*: N. Babilonia; *Francia*: J.-P. Bassand; *Polonia*: A. Budaj; *Georgia*: Z. Chapi-chadze; *Bélgica*: M.J. Claeys; *Sudáfrica*: P. Commerford; *Holanda*: J.H. Cornel, F. Verheugt; *República Eslovaca*: T. Duris; *China*: R. Gao; *México*: G.C. Armando; *Alemania*: E. Giannitsis; *Estados Unidos*: P. Gurbel, R. Harrington, N. Kleiman, M. Sabatine, D. Weaver; *España*: M. Heras; *Dinamarca*: S. Husted; *Suecia*: S. James; *Hungría*: M. Keltai; *Noruega*: F. Kontny; *Grecia*: D. Kremastinos; *Finlandia*: R. Lassila; *Israel*: B.S. Lewis; *España*: J.L. Sendon; *Hong Kong*: C. Man Yu; *Austria*: G. Maurer; *Suiza*: B. Meier; *Portugal*: J. Morais; *Brasil*: J. Nicolau; *Ucrania*: A. Nikolaevich Parkhomenko; *Turquía*: A. Oto; *India*: P. Pais; *Argentina*: E. Paolasso; *Bulgaria*: D. Raev; *Malasia*: D.S. Robaayah Zambahari; *Rusia*: M. Ruda; *Indonesia*: A. Santoso; *Corea del sur*: K.-B. Seung; *Singapur*: L. Soo Teik; *República Checa*: J. Spinar; *Tailandia*: P. Sritara; *Reino Unido*: R. Storey; *Canadá*: P. Thérioux; *Rumania*: M. Vintila; *Taiwan*: D.W. Wu; **Data Monitoring Committee** — *Estados Unidos*: J.L. Anderson (presidente), D. DeMets (estadístico); *Holanda*: M. Simoons; *Reino Unido*: R. Wilcox; *Bélgica*: F. Van de Werf.

## REFERENCIAS

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for



- Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116(7):e148-e304. [Erratum, *Circulation* 2008;117(9):e180.]
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636. [Erratum, *Circulation* 2005;111:2013.]
  3. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
  4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
  5. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
  6. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21-30.
  7. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-8.
  8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502. [Errata, *N Engl J Med* 2001;345:1506, 1716.]
  9. Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:426-35.
  10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
  11. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-6.
  12. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47.
  13. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844-51. [Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2196.]
  14. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009;157:599-605.
  15. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53.
  16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.
  17. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
  18. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
  19. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
  20. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
  21. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
  22. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5-10.
  23. Collet JP, Silvain J, Landivier A, et al. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with Clopidogrel Before Coronary Angioplasty in Subjects Treated Long Term with Dual Antiplatelet Therapy (RELOAD) study. *Circulation* 2008;118:1225-33.
  24. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:1199-206.
  25. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
  26. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
  27. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
  28. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. [Erratum, *BMJ* 2002;324:141.]
  29. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98. [Erratum, *Lancet* 2002;359:2120.]
  30. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux, on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomised trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
  31. *Idem*. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
  32. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.

Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society.