

Artículos de revisión

Tienopiridinas y su rol en el tratamiento del síndrome coronario agudo.

THIENOPYRIDINES AND THEIR ROLE IN THE MANAGEMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Yanier Coll Muñoz¹

¹ Hospital Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

Cómo citar este artículo:

Coll-Muñoz Y. Tienopiridinas y su rol en el tratamiento del síndrome coronario agudo.. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2011 [citado 2023 May 30]; 1(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/44>

Resumen

Gracias a la comprensión del síndrome coronario agudo como un proceso aterotrombótico, la plaqueta ha asumido un papel preponderante en la medicina cardiovascular. Actualmente, los esfuerzos se centran en la mejora de los tratamientos antiplaquetarios en uso, con el objetivo de mejorar su efectividad y su seguridad. Este artículo revisa el papel de las tienopiridinas en el tratamiento del síndrome coronario agudo, así como las diferencias en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos; además, se comentan las nuevas aproximaciones terapéuticas.

Palabras clave: tienopiridinas, agregación plaquetaria, síndrome coronario agudo

Abstract

Platelets are now regarded as playing a dominant role in cardiovascular medicine since our recent understanding of acute coronary syndrome as an atherothrombotic process. At present, research efforts are focused on improving current antiplatelet treatments with the aim of increasing their effectiveness and safety. This article presents a review on the role of thienopyridines in the management of acute coronary syndrome, as well as the differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. In addition, new therapeutic approaches are commented.

Key words: thienopyridines, platelet aggregation, acute coronary syndrome

Recibido: 2011-07-07 09:41:04

Aprobado: 2011-07-21 11:43:57

Correspondencia: Yanier Coll Muñoz. Hospital Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” yanier.coll@gal.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Las tienopiridinas constituyen una parte del tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA). El SCA es un término referido a las diferentes formas clínicas de isquemia cardiovascular, que incluye a la angina inestable, el infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), y el infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).¹

El manejo de los SCA depende en gran medida de la severidad de la enfermedad. En los pacientes con IAMCEST, la reperfusión puede ser mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o fibrinolisis. Las estrategias de tratamiento invasivo para la angina inestable/IAMSEST pueden incluir ICP, además de otras estrategias conservadoras en relación con el tratamiento médico.²

Generalmente, el SCA es el resultado de la progresión de la enfermedad arterial aterosclerótica y la subsecuente trombosis.¹ Las plaquetas juegan un rol fundamental en la patogénesis del evento trombótico,³ por lo que la terapia antiplaquetaria ha surgido como una parte esencial en el manejo de los SCA.

El disfosfato de adenosina (ADP) es un mediador potente de la agregación plaquetaria, que activa las plaquetas mediante tres receptores purinérgicos: P2Y1, P2Y12, y P2X1.⁴

Los receptores P2Y12 han sido un punto decisivo desde el punto de vista farmacológico debido a su localización predominante en la membrana plaquetaria y su significativo rol en la formación y estabilización del trombo. Las tienopiridinas inhiben la agregación plaquetaria a través del bloqueo irreversible del receptor disfosfato de adenosina P2Y12 en las plaquetas.⁵ Esta acción previene la activación de los receptores del complejo de glicoproteínas IIb/IIIa, que constituyen la llave en la agregación plaquetaria.⁶

DESARROLLO

Los resultados obtenidos con la inhibición plaquetaria han indicado una reducción de la incidencia de trombosis a menos del 2 % con el uso de estos agentes.⁷ No obstante, a pesar de la efectividad demostrada, no están exentas de riesgo la inhibición de la activación y agregación plaquetaria, que puede ocasionar sangramientos clínicamente significativos; sangramientos mayores se reportaron con una frecuencia de 2,8

%, en un estudio observacional y prospectivo.⁸

◦ Clopidogrel y prasugrel

Diversas diferencias existen en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las tienopiridinas.⁵ El prasugrel presenta una mayor absorción y es más potente que el clopidogrel. Además, el clopidogrel demora un mayor tiempo para alcanzar la máxima inhibición plaquetaria y presenta una mayor variabilidad de la respuesta individual.⁷

Diferencias adicionales entre las diferentes tienopiridinas ocurren en relación a las diferentes vías metabólicas. Las tienopiridinas son metabolitos proactivos que requieren de la biotransformación a un metabolito activo mediante la vía del sistema del citocromo P450. Las múltiples enzimas del citocromo P450 en diferentes grados de responsabilidad e intensidad, juegan su papel en la conversión de la droga a su forma farmacológica activa.^{9,10} El clopidogrel necesita dos pasos para su activación, mientras que el prasugrel experimenta una rápida hidrólisis por esterasas, seguida de un único paso en la conversión por el citocromo P450; además, el 85 por ciento de la dosis inicial es metabolizada hacia una forma inactiva. Estos elementos han proporcionado la mejor explicación para las diferencias farmacodinámicas entre estos agentes.¹¹

Debido a la variabilidad en la respuesta con el clopidogrel, existe el riesgo con relación a los pacientes no respondedores, lo cual puede ocurrir hasta en un 34 % de los casos, después de ICP. La farmacocinética del medicamento, el polimorfismo genético en el CYP2C19, y factores celulares, son los mecanismos que explican esta variabilidad de la respuesta.¹² Otros factores que contribuyen a estas diferencias, están en relación con la absorción, variabilidad de la afinidad del receptor P2Y12, interacciones con drogas e hiperreactividad plaquetaria, aunque se requiere de mayores evidencias para determinar su implicación clínica.^{11,13}

Estudios que han evaluado el nivel de inhibición plaquetaria con clopidogrel, han mostrado el mayor riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con bajo nivel de respuesta. Cuando exista la sospecha de resistencia al clopidogrel, deben administrarse dosis de ataque mayores, y dosis de mantenimiento para garantizar una adecuada inhibición plaquetaria, lo cual está actualmente

bajo investigación.¹²

Se ha constatado un mayor y más rápido inicio de la inhibición plaquetaria con el prasugrel, principalmente debido a una mayor exposición al metabolito activo comparado con el clopidogrel, sugiriendo que los procesos metabólicos juegan un importante rol en las acciones farmacológicas de ambos medicamentos.¹⁴

Previo a la aprobación del prasugrel, los estudios controlados randomizados que han comparado clopidogrel y prasugrel han demostrado eficacia superior con el prasugrel, principalmente derivado de pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST, y pacientes con antecedentes de diabetes mellitus. Sin embargo, existe un aumento del riesgo de sangrado por lo que disminuye su indicación en pacientes ancianos, con bajo peso, y con historia de accidente cerebrovascular.⁷

Tres recientes estudios evalúan la seguridad y la eficacia del clopidogrel frente al prasugrel; solo uno de estos estudios investiga exclusivamente el rol del prasugrel y clopidogrel en el SCA.

En el primero de ellos, el JUMBO-TIMI 26 (*Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally-Thrombolysis in Myocardial Infarction 26*), el 40 % de pacientes presentaba un SCA sin elevación del segmento ST (SCA-EST); el PRINCIPLE-TIMI 44 (*Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44*), incluyó pacientes con posibilidad de ICP, pero no especifica el porcentaje de pacientes con SCA; y el tercero, TRITON-TIMI 38 (*The Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*), que incluyó pacientes con moderado a alto riesgo con SCA, randomizados, a doble ciego, controlado, con un total de 13,608 pacientes que se dividieron en dos grupos (prasugrel 60 mg dosis de carga y 10 mg de mantenimiento (6813), clopidogrel 300 mg de carga y 75 mg de mantenimiento (6795), por 15 meses).

En este último estudio, a pesar del incremento del riesgo de sangrado, se obtuvo un mayor beneficio clínico en relación a la muerte por otras causas, infarto miocárdico no fatal, infarto cerebral no fatal en pacientes menores de 75 años y de más de 60 KG de peso, y en quienes no tenían antecedentes de infarto cerebral o isquemia transitoria. Estos resultados

demuestran que el prasugrel no debe ser la elección en pacientes con historia de accidentes cerebrovasculares, ancianos y con peso disminuido.⁷ Estudios de diferentes subgrupos demostraron mayor efectividad del prasugrel con respecto al clopidogrel: se logró disminución de los eventos isquémicos en pacientes diabéticos, y en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP. Estos resultados deben ser interpretados cuidadosamente por las limitaciones en la selección de los subgrupos.¹⁵

El PRINCIPLE - TIMI 44 fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado, que incluyó un diseño de entrecruzamiento, fue diseñado con el objetivo de comparar la capacidad de inhibición plaquetaria del prasugrel frente al clopidogrel a altas dosis, en pacientes sometidos a una coronariografía en plan de angioplastia coronaria por angina de pecho, asociada al menos a una de las siguientes condiciones: coronariografía en los últimos 14 días con al menos una lesión factible de ser tratada por angioplastia coronaria, estudio funcional en las últimas 8 semanas con evidencia de isquemia, o angioplastia coronaria o cirugía de revascularización coronaria previa. Los autores concluyeron que en pacientes sometidos a una coronariografía para la realización de una angioplastia coronaria, una dosis de carga de 60 mg de prasugrel administrada 30 minutos antes del procedimiento, permite lograr una inhibición más potente, rápida y estable de la agregación plaquetaria, que con 600 mg de clopidogrel. De la misma forma, durante la fase de mantenimiento, el prasugrel 10 mg día, ejerce un efecto antiagregante superior a 150 mg/día de clopidogrel. Esto resulta de particular utilidad en el contexto de un paciente con alta posibilidad de ser sometido a angioplastia coronaria, como los incluidos en este ensayo.^{5,16}

- Interacción con inhibidores de la bomba de protones.

Ha sido estudiado el nivel de interacciones del clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones, medicamentos comúnmente indicados en pacientes con doble antiagregación para minimizar el riesgo de ulceración gastrointestinal y sangramiento. Todos los inhibidores de la bomba de protones son metabolizados por enzimas del complejo CYP2C19, constituyendo un punto crítico para la formación del metabolito activo del clopidogrel, y algunos de ellos pueden inhibir esta vía. La severidad de la interacción con este complejo enzimático está bajo

investigación.¹⁷

Ha sido demostrado que el omeprazol reduce significativamente el efecto antiplaquetario del clopidogrel, pero en los diferentes estudios no se evidencian desventajas en el uso de clopidogrel o prasugrel y los inhibidores de la bomba de protones en términos de resultados clínicos.¹⁸ Más recientemente, en el COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*), se demostró que no existieron diferencias desde el punto de vista cardiovascular.¹⁹ Otros estudios han evaluado el uso de otros inhibidores de la bomba de protones (lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol),⁷ negando un efecto de clase.

En el estudio PRINCIPLE TIMI 44, 201 pacientes a los que se les realizó una angioplastia coronaria fueron aleatorizados a la toma de clopidogrel a dosis alta (n=99) o prasugrel (n=102). Tras la administración de 600 mg de clopidogrel, la inhibición de la agregación plaquetaria a las 6 horas fue inferior en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones comparados con los no tratados. Esta diferencia fue más modesta en pacientes tratados con prasugrel.¹⁶

En el TRITON TIMI 38, el 33 % de los pacientes tomaba de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones. No existió ninguna asociación entre la aparición del objetivo combinado del estudio ni la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel o prasugrel. Los autores del estudio concluyeron que, a la luz del análisis realizado, estos resultados no soportan la necesidad de retirar los inhibidores de la bomba de protones en pacientes a los que se les administra de forma concomitante clopidogrel o prasugrel si están indicados. El hallazgo principal del estudio es que en un gran número de pacientes con SCA, a los que se realizó una angioplastia coronaria, la administración de inhibidores de la bomba de protones no se asoció a un aumento de la incidencia de eventos adversos en pacientes tratados con clopidogrel o prasugrel. Este hallazgo es contradictorio con respecto a estudios publicados previamente.⁷

La disparidad entre los resultados de estos estudios puede deberse a que no son aleatorizados y que existen diferencias entre las características basales de los pacientes incluidos en ellos. La importancia de las diferencias encontradas en la inhibición de la agregación (in vitro) en pacientes tratados con

clopidogrel/prasugrel y con inhibidores de la bomba de protones, deberá estudiarse en futuros ensayos clínicos aleatorizados.¹⁸

Dadas las inconsistencias en los resultados, parece prudente sugerir que los médicos deben considerar cuidadosamente el riesgo y beneficio del uso combinado de estos medicamentos, considerando el uso de otros agentes como los antiH2, o separar la administración por más de 12 horas.²⁰

Recientemente, en un documento de consenso de los colegios americanos de cardiología y gastroenterología y la asociación americana del corazón, en relación al uso de tienopiridinas y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), se plantean los siguientes aspectos:²¹

1. El clopidogrel reduce eventos cardiovasculares mayores comparado con placebo o aspirina.
2. La doble terapia antiplaquetaria con clopidogrel y aspirina, comparado con aspirina sola, reduce eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad isquémica estable, así como las trombosis de endoprótesis vascular, pero no es recomendada para pacientes con infarto cerebral previo, debido al riesgo de sangramiento.
3. El clopidogrel, la aspirina, y su combinación, están asociados con incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal.
4. Pacientes con sangramiento gastrointestinal previo tienen alto riesgo de sangramiento recurrente bajo terapia antiplaquetaria. Otras características asociadas que incrementan el riesgo de sangrado incluyen: edad avanzada, uso concurrente de anticoagulante, esteroides o antiinflamatorios no esteroideos, y la infección por *Helicobacter pylori*.
5. EL uso de IBP o antagonistas de los receptores de histamina H2 (H2RA), reducen el riesgo de sangramiento gastrointestinal mayor.
6. Los IBP son recomendados para reducir

el sangramiento gastrointestinal en pacientes con historia de sangramiento gastrointestinal, que requieren terapia antiplaquetaria.

7. El uso rutinario de IBP o H2RA no está recomendado para pacientes con bajo riesgo de sangramiento digestivo alto.
8. La decisión clínica para el uso concomitante de IBP y tienopiridinas debe establecerse según riesgo-beneficio, considerando ambos grupos de complicaciones.
9. El uso concomitante de clopidogrel y los IBP reducen el efecto antiplaquetario del clopidogrel. Las fuertes evidencias de interacción son entre omeprazol y clopidogrel, aunque no se han establecido las influencias clínicas de estas interacciones.

- Papel en el manejo actual del síndrome coronario agudo

En la terapia antiagregante plaquetaria, en el manejo de la angina inestable, y en el IAMSEST, se considera indicación clase I de las tienopiridinas en las siguientes situaciones:²²

- a) Pacientes con contraindicación a la aspirina.
- b) Pacientes con moderado y alto riesgo según escalas de riesgo; y en los que se decide una terapia invasiva, como doble terapia (asociada a la aspirina) antes del ICP o al momento de este con clopidogrel, si no se había iniciado, o prasugrel.
- c) Si estrategia conservadora, se recomienda el clopidogrel asociado a la aspirina y a la terapia anticoagulante, y debe mantenerse al menos por un mes, o hasta el año, como estrategia ideal.
- d) Si estrategia invasiva (ICP planeada), indicar clopidogrel o prasugrel lo antes posible.
- e) En el caso de los pacientes tratados con endoprótesis vascular (*stent*), ya sean convencionales (metálicos) o liberadores de fármacos, debe mantenerse el tratamiento con clopidogrel o prasugrel a dosis de mantenimiento por 12-15 meses, excepto en pacientes con alto riesgo de sangrado, en los que debe considerarse según riesgo-beneficio.

El clopidogrel se utiliza con una dosis de carga de 300 mg, seguida por dosis de mantenimiento de 75 mg; en el caso del prasugrel se utilizan dosis

de carga de 60 mg y dosis de mantenimiento de 10 mg.

En el manejo del IAMCEST se considera indicada (clase I) tanto en la estrategia de reperfusión con terapia fibrinolítica o sin ella, como en la estrategia invasiva primaria, con mantenimiento de la doble terapia antiplaquetaria hasta los 12 meses posteriores, independientemente del tratamiento de fase aguda.²

Se ha demostrado la efectividad de una dosis de carga de clopidogrel (300 mg) previo al ICP electivo al menos 6 horas antes del procedimiento, o al menos dos horas antes del ICP (600 mg). En el ICP del IAMCEST, está indicado el uso del prasugrel con dosis de carga y de mantenimiento; o el clopidogrel con dosis de carga mayor (600 mg) seguida de dosis de mantenimiento, si los antagonistas más efectivos del receptor ADP están contraindicados o no están disponibles.²³

- Otros antiagregantes en desarrollo.

Ticagrelor es un nuevo antagonista reversible del P2Y12, en formulación oral, actualmente bajo revisión para su aplicación como agente antiplaquetario en el SCA, aunque en las guías más actuales de revascularización miocárdica están indicados como clase I y nivel de evidencia B. Los resultados existentes provienen del estudio PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), que comparó ticagrelor (180 mg como dosis de ataque, 90 mg como dosis de mantenimiento) con clopidogrel (300-600 mg como dosis de ataque y 75 mg como dosis de mantenimiento), en pacientes con SCA (IAMCEST y IAMSEST).²⁴

El elinogrel es otro agente antiplaquetario en desarrollo para el tratamiento de los SCA, antagonista reversible del P2Y12, ha sido desarrollado en formulación oral y endovenosa, lo cual lo hace muy atractivo para el tratamiento de pacientes con SCA. Datos de la fase 2, en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP, han demostrado similar pronóstico y frecuencia de similar al placebo. Otros resultados del estudio no han sido publicados todavía.²⁵

CONCLUSIONES

Los médicos deben enfrentarse a la decisión de balancear el riesgo de sangramiento y el de presentación de los eventos isquémicos, cuando tratan pacientes con SCA. Los beneficios

obtenidos con el prasugrel específicamente en pacientes con diabetes y con IAMCEST, principalmente los pacientes sometidos a ICP, se beben al rápido inicio de su acción y al requerimiento en estos pacientes de una inhibición plaquetaria rápida por el intervencionismo.

Dado el incremento del riesgo de sangrado con el prasugrel, este debe evitarse en pacientes con historia de ACV y en pacientes en espera de cirugía de revascularización coronaria. El clopidogrel es preferible en aquellos pacientes ancianos y con bajo peso corporal.

No obstante, debido a las dificultades de acceso a estos nuevos medicamentos en muchas instituciones de salud que atienden pacientes con SCA, sería importante individualizar el tratamiento antiplaquetario según la disponibilidad, teniendo en cuenta que la doble antiagregación plaquetaria, ya sea con clopidogrel o prasugrel, mejora el pronóstico de estos pacientes, en espera de nuevos fármacos que pudieran evitar los riesgos existentes con el uso de ambos medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):e1-e157
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(3):e1-e47
3. Raju NC, Eikelboom JW, Hirsh J. Platelet ADP-receptor antagonists for cardiovascular disease: past, present and future. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(12):766-80
4. Murugappa S, Kunapuli SP. The role of ADP receptors in platelet function. *Front Biosci*. 2006;11:1977-86
5. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(2):126-42

6. Tan JW, Guo KW. Management of antiplatelet therapy during acute percutaneous coronary intervention: new strategies and therapeutics. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39(3):221-9
7. Goodwin MM, Desilets RA, Willet CK. Thienopyridines in Acute Coronary Syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(2):207-17
8. Stiles MK, Dabbous OH, Fox KA. Bleeding events with antithrombotic therapy in patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction; insights from a large clinical practice registry (GRACE). *Heart Lung Circ*. 2008;17(1):5-8
9. Nishiya Y, Hagihara K, Kurihara A, Okudaira N, Farid NA, Okazaki O, et al. Comparison of mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 2C19 by ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel. *Xenobiotica*. 2009;39(11):836-43
10. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(4):475-84
11. Michelson AD, Frelinger AL, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009;30(14):1753-63
12. Cuisset T, Cayla G. Aspirin and clopidogrel resistance: should we worry about?. *Minerva Med*. 2010;101(10):35-47
13. Cairns JA, Eikelboom J. Clopidogrel resistance: more grist for the mill. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(20):1935-7
14. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153(1):66.e9-16
15. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): doubleblind, randomised controlled trial.

Lancet. 2009;373(9665):723-31

16. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation*. 2007;116(25):2923-32

17. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1502-17

18. O Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Sabina AM, Bates ER, Yoseph Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989-97

19. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17

20. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction?. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):34-41

21. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Furberg CD. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines. *Circulation*. 2010;122:2619-33

22. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1920-59

23. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1485.e1-e76

24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2009;361(11):1045-57

25. Berger JS, Roe MT, Gibson CM. Safety and feasibility of adjunctive antiplatelet therapy with intravenous elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y12 ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2009;158(6):998-1004.e1