

Disnea secundaria a ticagrelor posterior a arteriografía coronaria. Reporte de caso

Mario Montoya Jaramillo*
Alejandro Blanquicett**
Zulay Mondol-Almeida***
Orlando José González Macea****
Blanca Medrano-Almanza*****
María Cristina Martínez-Ávila*****

*Médico, especialista en Medicina Interna. Director de posgrado de Medicina Interna, Universidad del Sinú, sede Cartagena. Colombia.

**Médico, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

***Médico, residente de Medicina Interna, Universidad del Sinú, sede Cartagena. Colombia.

****Médico, especialista en Medicina Interna. Universidad de Cartagena, Coordinador Servicio de urgencias, Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

*****Médico, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

*****Médico, especialista en Epidemiología. Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Martínez Ávila, María Cristina. Nuevo Hospital Bocagrande. Correo electrónico: cristina.martinezavila@gmail.com

Resumen

Los antiagregantes plaquetarios son medicamentos ampliamente utilizados para la prevención y tratamiento de patologías aterotrombóticas, como lo es el síndrome coronario agudo. A pesar de tener un efecto benéfico, no están exentos de ocasionar múltiples alteraciones a nivel sistémico, como lo es la disnea en pacientes sometidos a manejo con ticagrelor. Se expone el caso de un paciente de 66 años con antecedente de cardiopatía isquémico-hipertensiva, tabaquismo pesado y alergia al ácido acetilsalicílico (ASA), con requerimiento de 2 arteriografías coronarias, quien presenta disnea en reposo en menos de 24 horas, posterior al inicio de manejo antiagregante trombotoproláctico con ticagrelor, que resuelve de forma satisfactoria tras la suspensión del medicamento. Al ser un efecto secundario relativamente frecuente en el marco del uso del ticagrelor, se hace relevante revisar los hallazgos en la literatura actual sobre la aparición de disnea en pacientes tratados con dicho fármaco, para así tener en cuenta posibles recomendaciones acerca del manejo de la disnea asociada a ticagrelor, basadas en el conocimiento actual. **MÉD.UIS.2022;35(1): 9-15.**

Palabras clave: Disnea. Ticagrelor. Inhibidores de Agregación Plaquetaria. Síndrome Coronario Agudo. Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos. Antagonistas del Receptor Purinérgico P2Y.

Dyspnea secondary to ticagrelor posterior to coronary arteriography. Case report

Abstract

Antiplatelet agents are widely used drugs for the prevention and treatment of atherothrombotic pathologies such as acute coronary syndrome, however, despite having a beneficial effect, they're not exempt from causing multiple systemic alterations, such as dyspnea in patients undergoing management with ticagrelor. We will now present the case of a 66-year-old patient with a history of hypertensive ischemic heart disease requiring 2 cardiac catheterizations, heavy smoking and allergic to Acetyl Salicylic Acid (ASA) who presented dyspnea at rest in less than 24 hours after the start of thrombotoprophylaxis management with ticagrelor, that resolves satisfactorily after

discontinuation of the drug. Because it is a frequent side effect in the framework of the use of ticagrelor, it's relevant to review the current literature on the appearance of dyspnea in patients treated with ticagrelor, to highlight recommendations for the management of dyspnea associated with ticagrelor based on current knowledge. *MÉD.UIS.2022;35(1): 9-15.*

Keywords: Dyspnea. Ticagrelor. Acute Coronary Syndrome, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Purinergic P2Y Receptor Antagonists.

¿Cómo citar este artículo? Montoya Jaramillo M, Blanquicett A, Mondol-Almeida Z, González Macea OJ, Medrano-Almanza B, Martínez-Ávila MC. Disnea secundaria a ticagrelor posterior a arteriografía coronaria. Reporte de caso. *MÉD.UIS.2022;35(1):9-15.* doi: 10.18273/revmed.v35n1-2022001

Introducción

Los antiagregantes plaquetarios son medicamentos ampliamente utilizados para la prevención y tratamiento de trombosis, en especial en el marco del síndrome coronario agudo (SCA)¹. Para este fin, existen medicamentos tradicionales como el ácido acetilsalicílico (ASA), el cual se ha venido usando desde hace varios años con buena evidencia en la práctica clínica actual para prevención secundaria de eventos trombóticos.

Con el advenimiento de los tiempos se han podido crear nuevas moléculas utilizadas como antiagregantes plaquetarios como lo son el clopidogrel, prasugrel, cangrelor y ticagrelor^{1,2}. Este último pertenece al nuevo grupo de medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) desde julio de 2011, cuya acción consiste en un efecto antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y₁₂, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y₁₂ mediada por el ADP³. El ticagrelor no previene la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y₁₂ previene la transmisión de señales inducida por el ADP³. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte, infarto del miocardio o ictus). El ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1)³.

El ticagrelor, a pesar de cumplir un papel importante en la prevención de eventos tromboembólicos, no está exento de generar efectos secundarios, los cuales fácilmente llevan a mala adherencia y

suspensión de la terapia por parte del paciente o por indicación médica⁴. Entre los múltiples efectos secundarios de este medicamento se destacan hemorragias, cefalea, elevación de la creatinina y urea en sangre, bradicardia y disnea hasta en un 13,8% de los pacientes⁵. El mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla la disnea aún no se encuentra muy bien establecido. Sin embargo, este efecto no siempre está asociado al uso del medicamento, por lo que siempre se deben descartar patologías de tipo cardiovascular, pulmonar, renal, metabólico, entre otros⁶.

A continuación, se expone el caso clínico de un paciente cardiópata, portador de stent coronarios de reciente implantación, con disnea relacionada al uso de ticagrelor que mejoró tras su retiro. Asimismo, se hace énfasis en los diagnósticos diferenciales, tales como acidosis, síndrome anémico y disfunción cardiopulmonar, que deben descartarse con la realización de estudios según la anamnesis del paciente, antes de atribuir la disnea al ticagrelor.

Presentación de caso

Paciente masculino de 66 años, quien ingresó remitido de segundo nivel de atención por un cuadro de disnea persistente en reposo asociado a criodiaforesis de 10 días de evolución, que relacionó con el inicio de ticagrelor, con sospecha de falla cardíaca agudamente descompensada. Al ingreso se encontraba consciente, orientado, con tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 54 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y saturación 93% de oxígeno ambiente. Al examen físico, no se evidenció ingurgitación yugular, los pulsos carotídeos estaban presentes con buena intensidad y amplitud, auscultación cardiopulmonar con ruidos cardíacos R1 y R2 adecuados, rítmicos y bien timbrados, sin soplos, tórax simétrico expansible, pulmones bien ventilados en ambos

campos, sin ruidos agregados y extremidades sin edema. Como antecedentes de importancia se destaca cardiopatía isquémica hipertensiva conocida, siendo portador de 2 stent hace 15 años, y realización de nueva cinecoronariografía 10 días previos al ingreso, con colocación de 2 stent en arteria descendente anterior proximal a medial y en circunfleja proximal, con indicación de ticagrelor post procedimiento, sedentarismo, consumo de alcohol ocasional y tabaquismo pesado (50 cigarrillos/día por 45 años) hasta 2005. Como antecedentes farmacológicos, se encuentran la eplerenona 50 mg/día, ticagrelor 90 mg/12 horas, clozapina 5 mg/día, furosemida 40 mg/día, carvedilol 6.25 mg/12 horas y sacubitril-valsartán 50 mg/12 horas, junto a su antecedente alérgico al ASA.

Se realizaron paraclínicos (tabla 1) sin alteraciones en hemoleucograma, química sanguínea normal, función renal conservada, sin alteraciones hidroelectrolíticas, cardioenzimas negativas y dímero D negativo. La radiografía de tórax se encontró sin evidencia de consolidaciones, congestión pulmonar ni cardiomegalia. La gasometría arterial arrojó un resultado en equilibrio ácido base, con trastorno de la oxigenación leve, PaFi 295. El electrocardiograma, en ritmo sinusal, no presentó signos isquémicos agudos, no alteraciones del segmento ST/T, sin bloqueos ni otras alteraciones. (tabla 1)

Tabla 1. paraclínicos

Valores de paraclínicos		
Parámetros	Valor	Referencia
Hematología		
Hemoglobina	13,7 g/dl	13 - 14
Hematocrito	31,10%	30 - 36%
Leucocitos	9.400/mm ³	4.500 - 12.000/mm ³
Plaquetas	274.000/mm ³	150.000 - 450.000/mm ³
Dímero D	0,3 mcg/ml	< 5 mcg/ml
Química sanguínea		
Creatinina	1,15 mg/dl	0,6 - 1,2 mg/dl
BUN	18 mg/dl	20 mg/dl
Glicemia	87 mg/dl	80 - 100 mg/dl
Electrolitos Séricos		
Sodio	136 mEq/l	135 - 145 mEq/L
Potasio	4 mEq/L	3,5 - 4,5 mEq/L
Cloro	97 mEq/L	95 - 110 mEq/L
Cardioenzimas		
CPK	52 u/l	<94 u/l
CPK - MB	1 ng/dl	<10 ng/dl
Troponina ultrasensible	0,017 ng/dl	0,0260 ng/dl

Fuente: autores.

La valoración por medicina interna excluyó síndrome anémico como etiología de la disnea, indicó oxígeno por dispositivo de bajo flujo y realizar estudios para valorar la estructuralidad y funcionalidad miocárdica por antecedente de síndrome coronario hace menos de 30 días. El ecocardiograma reportó cardiomiopatía isquémica hipertensiva excéntrica dilatada con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida 33%, movilidad global y segmentaria con acinesia anterolateral y en el septum, insuficiencia mitral moderada y crecimiento auricular izquierdo. No se evidenciaron trombos ni masas intracavitarias. Tampoco hubo cambios con respecto al ecocardiograma previo que explicaran disnea. El Holter electrocardiográfico indicó extrasístole auricular y extrasístole ventricular, sin otras alteraciones. Siendo así, se sospechó efecto secundario del inhibidor de P2Y₁₂ de tercera generación, se ofreció iniciar protocolo de desensibilización, empero, ante negativa del paciente, se suspendió el medicamento y se inició clopidogrel a dosis de carga 24 horas después de la última dosis de ticagrelor.

Al cuarto día de hospitalización se realizó gasometría de control con corrección de hipoxemia, por lo que se suspendió suplemento de oxígeno, con buena tolerancia (SatO₂ ambiente: 96%). El paciente presentó mejoría de disnea NYHA I, sin signos clínicos de falla cardíaca, dolor torácico ni equivalentes anginosos, por lo que, al determinarse estabilidad clínica y hemodinámica, se consideró dar de alta después de 5 días de hospitalización, con clopidogrel 75 mg/día, y carvedilol 6.25 mg/12 horas, sacubitril-valsartán, eplerenona y control con medicina interna ambulatorio en 10 días.

Discusión

Al entender el síndrome coronario agudo (SCA) como un proceso aterotrombótico, las plaquetas poseen un papel más importante en la comprensión de dicha enfermedad cardiovascular¹. Recientemente se han investigado nuevos fármacos antiagregantes más potentes, eficaces y seguros como el prasugrel, ticagrelor y cangrelor², que han contribuido a modificaciones en la terapia farmacológica de estos pacientes. En relación a las recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico para pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), las guías actuales indican que la terapia antiplaquetaria dual con ASA y un inhibidor potente del P2Y₁₂

(ticagrelor o prasugrel) es el tratamiento estándar². El clopidogrel, al ser un inhibidor plaquetario menos potente y más variable, solo debe usarse cuando el prasugrel o el ticagrelor estén contraindicados, no estén disponibles o no se toleren por un riesgo hemorrágico excesivamente alto^{1,7,8}.

El ticagrelor es un antagonista selectivo, ciclopentiltriazolopirimidinas, no competitivo, que proporciona un bloqueo reversible de los receptores del ADP en la superficie de las plaquetas, y a diferencia del prasugrel o el clopidogrel, utiliza un lugar de unión al receptor diferente que no requiere activación metabólica³. Se absorbe rápidamente y exhibe un rápido efecto antiplaquetario (inicio de efecto a los 30 minutos), con niveles más altos y consistentes de inhibición de la agregación plaquetaria manteniéndose a través del intervalo de dosificación³.

Se han realizado múltiples estudios que evalúan la efectividad y seguridad del ticagrelor. El principal es el estudio Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial, un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, enmascarado, randomizado, fase III en el que se compara ticagrelor con clopidogrel, demostró una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) en pacientes con SCA, con un Riesgo Atribuible del 1,9% anual frente a clopidogrel (HR=0,84; [IC 95% 0,77 a 0,92]; p=0,0003) con un Número Necesario a Tratar de 53 (IC 95% 36 a 100)⁹. Igualmente el estudio PEGASUS, que realizó el seguimiento por 33 meses a 21.162 pacientes, a quienes se les administró ticagrelor 90 mg/12 horas y luego de al menos un año del primer evento cardíaco 60 mg/12 horas, demostró una mayor disminución de la mortalidad cardíaca, nuevos eventos miocárdicos y cerebrovasculares que clopidogrel¹⁰.

A pesar de los múltiples beneficios y de ser considerado un medicamento seguro¹¹, la disnea ha sido reportada como el evento adverso más frecuente⁵, que en ocasiones lleva al retiro de la medicación^{4,6,12}. Debido a esto, merece ser tenida en cuenta como diagnóstico diferencial de nuevo síndrome coronario agudo, edema agudo de pulmón, tromboembolismo pulmonar, síndrome anémico y trastornos metabólicos⁶.

Existen diferentes teorías que intentan explicar el mecanismo a través del cual el ticagrelor produce

disnea⁶. La primera se relaciona con el aumento de la concentración extracelular de ADP¹³. El ADP es un nucleósido de purina que está presente en todas las células, dentro de los efectos biológicos se incluyen la modulación de la respuesta inflamatoria, la inhibición de la agregación plaquetaria, la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales aferentes de las vías respiratorias y la inducción de la contracción de las células del músculo liso bronquial¹⁴. El ticagrelor bloquea los ENT-1 y la captación de adenosina por las células¹³. Como resultado, aumenta la vida media de la ADP extracelular y su concentración tisular, estimulando las fibras vagales C en la pared bronquial y causando broncoconstricción y sensación de disnea^{6,15}. El aumento de la expresión de ADP se asocia a los síntomas adversos más frecuentes del ticagrelor tales como efecto neuromodulador a nivel cerebral, vasodilatación coronaria y broncoconstricción¹³.

El segundo mecanismo se encuentra relacionado con los receptores P2Y12⁶ expresados en células diferentes a las plaquetas, tales como células endoteliales, del músculo liso, neuronales y en la microglía del sistema nervioso central¹⁶. La activación de los receptores P2Y12 disminuye la señalización neuronal inhibiendo la activación de la adenilciclasa y, por lo tanto, disminuyendo los niveles de cAMP¹⁶. Cuando se bloquean los receptores P2Y12, aumenta la señalización, que finalmente puede afectar a las fibras C vagales o las células gliales. Las células gliales tienen potencial para estimular el sistema quimio reflejo central y provocar la respiración de Cheyne-Stokes¹⁷.

Hay evidencia suficiente que establece que el ticagrelor no induce cambios estructurales cardiopulmonares que puedan causar disnea crónica en pacientes con síndrome coronario crónico^{4,18}. Sin embargo, no existen estudios respecto a disnea asociada a ticagrelor superiores a 12 meses.

Las plaquetas no tienen núcleo y no pueden producir nuevos receptores P2Y12, por lo que incluso una sola administración diaria de clopidogrel es suficiente para inhibir permanentemente las plaquetas¹⁹. Por el contrario, las neuronas y las células gliales, que tienen núcleos, pueden producir nuevos receptores. Cuando un fármaco irreversible, como el clopidogrel, se une a los receptores P2Y12, estos son reemplazados por los recién producidos, por lo que las neuronas y las células gliales no se inhiben durante la mayor parte del día⁸. El ticagrelor, como inhibidor reversible, se administra dos veces al día, esto conduce a una alta

concentración constante del fármaco, lo que asegura la inhibición de las plaquetas, pero también se une a los receptores recién producidos en las neuronas o células gliales, que permanecen bloqueados permanentemente^{11,13,20}

Es de mencionar que, en los ensayos clínicos que comparan ticagrelor y clopidogrel, la disnea se produjo con más frecuencia en la cohorte de ticagrelor que en su contraparte. En el estudio PLATO el ticagrelor presentó mayor prevalencia que el clopidogrel (13,8% vs 7,8%) ($p < 0,001$)⁹, en un 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor la disnea se consideró relacionada con el tratamiento, frente a un 0,6% en el grupo de clopidogrel, siendo la etiología de mayor porcentaje de abandono por efectos adversos con ticagrelor con respecto a clopidogrel (0,9% vs 0,1%; $p < 0,001$)⁹.

La disnea medicamentosa es un diagnóstico de exclusión. La adecuada realización de una historia clínica, un examen físico completo es útil y en la mayoría de los casos suficiente a la hora de establecer un diagnóstico. No obstante, se pueden realizar pruebas adicionales en búsqueda de diagnósticos diferenciales, causas orgánicas, infecciosas y/o metabólicas de la disnea siendo éstos: hemograma en búsqueda de anemia severa, cardienzimas, dímero D, prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), ECG, gasometría arterial, ecocardiografía y radiografía²¹.

Es fundamental buscar la asociación entre el inicio de la sintomatología y el comienzo del ticagrelor^{6,22}. Si no existe relación, la disnea como efecto adverso se vuelve poco probable y es necesario buscar otras causas. Las causas más frecuentes de disnea en pacientes con SCA son exacerbación de la insuficiencia cardíaca, neumonía o bronquitis aguda, empeoramiento de la enfermedad pulmonar crónica preexistente, isquemia recurrente, tromboembolismo pulmonar, anemia o efectos secundarios de los betabloqueantes o ticagrelor²¹. Asimismo, es muy importante evaluar las características de la disnea²².

La disnea drogoinducida aparece de forma repentina aproximadamente 2 horas después de la dosis de carga (180 mg) o 7 días después del inicio del tratamiento, con una duración corta alrededor de uno o dos minutos con cese espontáneo^{6,22}. Por lo general, es referida por los pacientes como difusa, su intensidad aumenta a un pico y luego comienza

a disminuir, recordando la respiración de Cheyne-Stokes, pudiendo coexistir con estados de miedo y ansiedad¹⁷. No está asociada a sibilancias, ortopnea, ingurgitación yugular o dolor en el pecho, suele ocurrir en reposo, sin variación con el esfuerzo físico y no limita la capacidad de ejercicio^{12,15}. La desaparición de la disnea en la mayoría de los casos se da forma espontánea entre el 3-4 día sin parar la terapia farmacológica, al iniciar manejo con teofilinas o posterior a la suspensión del medicamento en pacientes con síntomas más insidiosos^{6,22}.

La disnea observada en nuestro paciente probablemente fue causada por ticagrelor, por la instauración en las primeras 24 horas tras el inicio del fármaco, la ausencia de otros hallazgos clínicos, paraclínicos e imagenológicos que explicaran la disnea, se descartó congestión pulmonar, falla cardíaca descompensada, síndrome anémico, bronconeumonía, tromboembolismo pulmonar, empeoramiento de enfermedades crónicas preexistentes y todas las causas plausibles a la disnea previo a atribuirle al medicamento en sí. A pesar de que no se realizó NT-proBNP (por no tener disponibilidad en la institución), el paciente no contaba con otros hallazgos sugestivos de falla cardíaca descompensada, como galope S3, estertores crepitantes, ingurgitación yugular y edema en miembros inferiores, además de la disnea. Se realizó ecocardiograma transtorácico sin cambios comparado con el previo. Finalmente, la disnea resolvió tras la suspensión del ticagrelor.

En caso de dudas diagnósticas sobre la relación de causalidad entre la sospecha de reacciones adversas y los tratamientos farmacológicos es de utilidad clínica calcular la escala de probabilidad de reacciones adversas al fármaco de Naranjo²³. Para el paciente del caso clínico se obtuvo una puntuación de 7 puntos, dados por notificaciones científicas sobre esta reacción, desarrollo de la reacción después de administrar el fármaco sospechoso, mejoría tras la suspensión, descartar otras causas que expliquen reacción adversa y disminución de la severidad sintomática al disminuir dosis, todo esto es indicativo de que la asociación entre la reacción adversa (disnea) y ticagrelor era probable.

Respecto al tratamiento, la literatura hace referencia al uso de teofilina y suspensión del medicamento^{6,24}. Hoy en día, se abre una nueva diana terapéutica en referencia a la ingesta del ticagrelor con café. La cafeína es un antagonista de la adenosina, éste puede mejorar potencialmente la tolerabilidad

del fármaco con respecto a la disnea²⁴. El estudio Trial of Caffeine to Alleviate Dyspnea Related to Ticagrelor (TROCADERO) evaluó el efecto de la cafeína versus placebo sobre la disnea asociada al ticagrelor, en pacientes con tratamiento continuo con ticagrelor después de un evento de SCA encontrando que la cafeína parecía ser segura en esta población, sin un aumento aparente de los eventos aterotrombóticos o arritmias clínicamente significativas²⁶.

La disnea por ticagrelor generalmente es transitoria y está asociada con un desbalance neurológico con el aumento de sensibilidad central a la hipercapnia, por lo que, tras la suspensión farmacológica hay reversión del efecto adverso compatible con el tiempo de eliminación del ticagrelor^{6,12,22}. En el caso de disnea permanente como efecto secundario de ticagrelor, se debe evaluar el riesgo – beneficio en términos de reducción del riesgo de mortalidad y la tolerancia del paciente a las molestias asociadas con la disnea en aras de que el paciente continúe tomando el medicamento, sin dejar de tener una estrategia de prevención secundaria óptima. Si la disnea es grave o persiste la intolerancia se debe discontinuar el fármaco y buscar otra alternativa medicamentosa como las mencionadas previamente^{11,27}.

Un detalle para resaltar es que no existen estudios relacionados con el uso de ticagrelor vs clopidogrel sin el uso de ASA, como ocurre en el caso reportado que usaba solo ticagrelor por alergia al ASA. Según las guías de cardiopatía isquémica actuales, en los pacientes alérgicos en los que es necesario el uso de ASA debe llevarse a cabo un protocolo de desensibilización rápida, particularmente en pacientes con urticaria y angioedema facial, que consiste en administrar dosis crecientes hasta conseguir tolerancia²⁸. En el caso clínico expuesto no se realizó porque el paciente y su familia no consintieron dicho protocolo.

Conclusiones

Es pertinente que el personal de salud conozca esta reacción adversa y ante qué indicios se debe sospechar la misma, ya que con el aumento progresivo del uso del ticagrelor se verá con mayor frecuencia. Se debe realizar una valoración periódica rutinaria a los pacientes que reciben ticagrelor, evaluando adherencia, con el objetivo de distinguir este efecto adverso, tratar los síntomas y saber cuándo cambiar a otro antiagregante plaquetario. El

caso expuesto contrasta de manera significativa con otros casos publicados a nivel internacional. Como objetivo, además del reporte de caso, se pretende generar conciencia en la población colombiana y a nivel mundial sobre estos efectos secundarios, ya que el manejo con ticagrelor y aspirina ha tomado un papel preponderante en la prevención secundaria del SCA.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias bibliográficas

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–367.
2. Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R, Waksman R. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(2):79-85.
3. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor : The First Reversibly Binding Oral P2Y12 Receptor Antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009;27(4):259-74.
4. Lombardi N, Lucenteforte E, Torrini M, Balzi D, Barchielli A, Mugelli A, et al. Ticagrelor-related late-onset dyspnea as cause of emergency department visit: a 3-year outpatient study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(6):284-9.
5. Giannoni A, Borrelli C, Gentile F, Mirizzi G, Coceani M, Paradossi U, et al. Central apnoeas and ticagrelor-related dyspnoea in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(3):180-8.
6. Krakowiak A, Kuleta J, Plech I, Zarębiński M, Wojciechowska M, Wretowski D, et al. Ticagrelor-Related Severe Dyspnoea: Mechanisms, Characteristic Features, Differential Diagnosis and Treatment. *Clin Med Insights Case Rep*. 2020 Oct 8;13:1179547620956634. doi: 10.1177/1179547620956634. PMID: 33100831; PMCID: PMC7550933.
7. You SC, Rho Y, Bikdeli B, Kim J, Siapos A, Weaver J, et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel with Net Adverse Clinical Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2020;324(16):1640-50.
8. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther*. 2020 Mar 16;2020:8703627. doi: 10.1155/2020/8703627. PMID: 32284734; PMCID: PMC7140149.
9. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2945-53.
10. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, Bhatt DL, Cohen MC, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1368-75.
11. Al-Salama ZT, Keating GM, Keam SJ. Ticagrelor: A Review in Long Term Secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Drugs*. 2017;77(18):2025-36.
12. Ariotti M, Sirianni G, Laudisa ML, De Cesare NB. A rare but serious complication of ticagrelor therapy: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(5):1-5.
13. Akkaif MA, Ng ML, Sk Abdul Kader MA, Daud NAA, Sha'aban A, Ibrahim B. A review of the effects of ticagrelor on adenosine concentration and its clinical significance. *Pharmacol Rep*. 2021;73(6):1551-64.
14. Antonioli L, Fornai M, Blandizzi C, Pacher P, Haskó G. Adenosine

- signaling and the immune system. *Immunol Lett.* 2019;205:9-15.
15. Zhang N, Xu W, Li O, Zhang B. The risk of dyspnea in patients treated with third-generation P2Y12 inhibitors compared with clopidogrel: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):140.
 16. Sumaya W, Storey RF. Ticagrelor: Effects Beyond the P2Y12 Receptor. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(1):49-55.
 17. Lamberts V, Baele P, Kahn D, Liistro G. Dyspnea or Cheyne-Stokes respiration associated with Ticagrelor? *Sleep Med.* 2018;43:4-6.
 18. Levin LÅ, Wallentin L, Bernfort L, Andersson D, Storey RF, Bergström G, et al. Health-related quality of life of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes-results from the PLATO trial. *Value Health.* 2013;16(4):574-80.
 19. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166-79.
 20. Li X, Wang Q, Xue Y, Chen J, Lv Q. Ticagrelor Compared with Clopidogrel Increased Adenosine and Cyclic Adenosine Monophosphate Plasma Concentration in Acute Coronary Syndrome Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120(6):610-4.
 21. Hauswaldt J, Blaschke S. Dyspnoe [Dyspnea]. *Internist (Berl).* 2017;58(9):925-36.
 22. Unverdorben M, Parodi G, Pistolesi M, Storey RF. Dyspnea related to reversibly-binding P2Y12 inhibitors: A review of the pathophysiology, clinical presentation and diagnostics. *Int J Cardiol.* 2016;202:167-73.
 23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
 24. Sanmartin-Fernandez M, Zamorano JL. Theophylline for Attenuating Ticagrelor-Related Dyspnea. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):146-8.
 25. Furtado RHM, Venkateswaran RV, Nicolau JC, Gurmu Y, Bhatt DL, Storey RF, et al. Caffeinated Beverage Intake, Dyspnea With Ticagrelor, and Cardiovascular Outcomes: Insights From the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(10):e015785. doi: 10.1161/JAHA.119.015785. PMID: 32410485; PMCID: PMC7660882.
 26. Lindholm D, Storey RF, Christersson C, Halvorsen S, Grove EL, Braun OO, et al. Design and rationale of TROCADERO: A TRIal Of Caffeine to Alleviate Dyspnea Related to ticagrelor. *Am Heart J.* 2015;170(3):465-70.
 27. Guerbaai RA, Mahata I, Maréchaux S, Le Jemtel TH, Ennezat PV. Is ticagrelor worth its high cost and side-effects? *Acta Cardiol.* 2019;74(2):93-8.
 28. Fuertes Ferre G, Ferrer Gracia MC, Calvo Cebollero I. Acetylsalicylic acid desensitization in the new era of percutaneous coronary intervention. *Med Clin (Barc).* 2015;145(6):253-7.