

TICAGRELOR EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. EXPLICANDO LO INEXPLICABLE

JUAN MARTÍN CRINITI, ARIEL IZCOVICH, FEDERICO POPOFF, JUAN IGNACIO RUIZ, HUGO N. CATALANO

Servicio de Clínica Médica, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

Resumen En el estudio PLATO se evaluó la utilidad del agregado de ticagrelor, en lugar de clopidogrel, a aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo, mostrando resultados sorprendentemente positivos que llevaron a que la droga sea aceptada por las agencias regulatorias y las sociedades especializadas de todo el mundo. Sin embargo, el análisis crítico de los informes presentados por el patrocinador reveló la existencia de distintos aspectos difíciles de explicar y que ponen en tela de juicio la veracidad de sus resultados. La pérdida de seguimiento no explicada, la tasa de mortalidad y los beneficios excesivos no comparables con estudios previos, y la inconsistencia de hallazgos de acuerdo al país, al ente adjudicador de eventos y al comité de monitoreo, son algunos de los puntos más controvertidos. La mayoría de las críticas a este artículo se basan en información que no se desprende del texto del estudio publicado. Esto supone un desafío al análisis crítico de la literatura y genera dudas sobre hasta qué punto el conflicto de interés económico influyó el desarrollo del estudio y la comunicación de sus resultados y, probablemente, la aceptación de la droga para su uso comercial.

Palabras clave: síndrome coronario agudo, ticagrelor, PLATO

Abstract *Ticagrelor in acute coronary syndrome. Explaining the inexplicable.* The PLATO study evaluated the efficacy of adding ticagrelor, instead of clopidogrel, to aspirin in patients with acute coronary syndrome, which showed surprisingly positive results making the drug acceptable to regulatory agencies and specialty societies worldwide. Notwithstanding the aforementioned success, contradictory information supplied by critical analysis was submitted by the sponsor. The controversial findings revealed several aspects that are difficult to explain, threatening the veracity of the study's conclusions. Mortality rate pattern, excessive benefit not comparable to prior studies, unexplained loss of follow-up development and inconsistency in findings in accordance with the country, the type of events arbitrator and monitoring committee are some of the most questionable issues. Dubious reaction to this trial is based on the fact that the information could not be found in published articles. This complex situation poses a challenge to the critical analysis of the text and raises questions as to how far the conflicts of financial interest influenced the development of the study, the communication of its results and probably, acceptance of the drug for commercial use.

Key words: acute coronary syndrome, ticagrelor, PLATO

El tratamiento antiagregante es uno de los ejes sobre los que se sustenta el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) desde que, en el año 1988, el estudio ISIS-2¹ demostró que la recomendación de aspirina (AAS) reducía la muerte de causa vascular a corto plazo. Dos estudios posteriores evaluaron el agregado de clopidogrel a AAS en pacientes con SCA: el CURE², publicado en 2001, incluyó pacientes sin supradesnivel del ST-T y mostró una disminución significativa en el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) (16 eventos menos cada 1000 pacientes tratados) sin efectos significativos sobre la mortalidad cardiovascular con un aumento sig-

nificativo en el riesgo de sangrado mayor extracraneal (11 sangrados más cada 1000 pacientes tratados), y el COMMIT³ que, publicado en 2005, incluyó pacientes con supra desnivel de ST-T mostrando una disminución en la mortalidad de cualquier causa sin aumentos significativos en el riesgo de sangrado (6 eventos menos cada 1000 pacientes tratados).

Guías de prácticas cardiológicas: recomendaciones de expertos

Basándose en estos resultados, las más importantes sociedades de expertos recomendaron la combinación de AAS y clopidogrel como estándar de cuidado en todos los pacientes con SCA^{4, 5}. Aunque la posibilidad de nuevas intervenciones sobre la agregación plaquetaria, que generasen beneficios adicionales, parecía improbable⁶ en

Recibido: 19-XI-2013

Aceptado: 21-IV-2014

Dirección postal: Dr. Juan Martín Criniti, Servicio de Clínica Médica, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4827-7014 e-mail: jmcrcriniti@gmail.com

los años subsiguientes se publicaron ensayos clínicos que desafiaron la anterior afirmación⁷⁻⁹. El estudio PLATO fue el más resonante debido a los beneficios comunicados comparando ticagrelor + AAS versus clopidogrel + AAS en pacientes con SCA. Los resultados fueron sorprendentes: reducción de infarto agudo de miocardio (IAM) a un año de seguimiento (11 eventos menos cada 1000 pacientes tratados) y de la mortalidad cardiovascular (10 eventos menos cada 1000 pacientes tratados) sin aumentos significativos en el riesgo de sangrado. Estos hallazgos podrían describirse como notablemente positivos, ya que se lograron beneficios frente a un comparador activo (clopidogrel) similares a los obtenidos por clopidogrel frente a placebo. Ticagrelor además demostró beneficios en cuanto a mortalidad global, resultado sin precedentes, ya que las dos intervenciones asociadas a antiagregación plaquetaria en pacientes con SCA que habían mostrado este tipo de beneficios lo habían hecho contra placebo^{1,3}. Los resultados mencionados generaron cambios contundentes en las recomendaciones de las principales organizaciones involucradas en el manejo de esta enfermedad cardiovascular^{10,11}.

Con el objetivo de conseguir la aprobación para comercializar ticagrelor para el tratamiento de pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST y que vayan a ser tratados médicamente o con una estrategia invasiva (angioplastia coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica) en EE.UU., el fabricante presentó la información obtenida en ensayos clínicos llevados a cabo con esa droga a mediados de 2010. Entre ellos, el más importante era el PLATO, ya que los otros eran estudios más pequeños de fase II¹²⁻¹⁵.

Alertas de las agencias reguladoras

A partir de la información presentada por el fabricante en primera instancia y, de datos adicionales solicitados por el comité asesor en drogas cardiovasculares y renales (CADCR) de la *Food and Drug Administration* (FDA), se realizó un informe pormenorizado de los ítems que mayor controversia generaron durante el proceso de evaluación de la droga^{16,17}. Allí se llamó la atención sobre distintos puntos relacionados con el diseño del estudio, su realización, sus resultados y la forma en que se comunicaron los mismos. También se publicaron las explicaciones aportadas por el fabricante y distintos análisis estadísticos accesorios. Cabe aclarar que no todas las inquietudes pudieron ser satisfactoriamente explicadas por el *sponsor*¹⁶. Finalmente, a estos informes les siguieron otros, de carácter no oficial, realizados por investigadores independientes que criticaron múltiples fenómenos observados en el estudio, y que generaron dudas sobre la influencia de conflictos de interés económico en el diseño, desarrollo y comunicación de los resultados del PLATO¹⁸⁻²⁰.

Finalmente, en julio de 2011 la FDA aprobó la comercialización de ticagrelor para las indicaciones solicitadas. Como consecuencia de algunas de estas críticas decidió colocar una advertencia sobre la pérdida de efectividad en presencia de dosis de aspirina mayores a 100 mg²¹.

Calidad de evidencia y estudio PLATO

Si se analiza la información publicada del estudio PLATO en forma aislada del resto de la bibliografía existente, los resultados serían: adecuado diseño (randomización, enmascaramiento, ciegos), ausencia de pérdida significativa de seguimiento, pacientes analizados según fueron randomizados, sin detención temprana por beneficios⁸ (Tabla 1). Podría entonces concluirse que la información aportada por dicho estudio tiene bajo riesgo de sesgo y por lo tanto es altamente confiable²². Sin embargo, la confiabilidad de los resultados debe analizarse en el marco de toda la información existente y considerando otros múltiples aspectos además de la posibilidad de riesgo de sesgo ya mencionada²³: la aplicabilidad de los resultados a nuestra población (información indirecta²⁴), la precisión de los resultados²⁵, su reproducibilidad²⁶ y la posibilidad de existencia de información no considerada en el análisis²⁷.

El análisis de los resultados informados por el estudio PLATO utilizando la información publicada en el estudio original se resume en la Tabla 2:

Información directa: no existen diferencias considerables entre la población incluida y la que recibirá la intervención en nuestro medio, y los desenlaces evaluados pueden considerarse adecuados (mortalidad, eventos vasculares mayores).

Resultados precisos: intervalos de confianza que solo incluyen la posibilidad de beneficios significativos.

Inconsistencia: diferencias no explicables en relación al otro estudio que evaluó la misma intervención. El estudio de Fase II DISPERSE-2¹³ fue monitoreado por el grupo de investigadores TIMI y mostró **resultados desfavorables** con un aumento no significativo en la muerte cardiovascular (OR 1.46 IC95% 0.48 – 4.65). Teniendo en cuenta que dicho estudio fue de fase II y con un poder significativamente menor al del PLATO, este punto podría considerarse como una llamada de atención pero no una amenaza importante a la credibilidad de los resultados del PLATO.

Riesgo de sesgo de publicación: los dos ensayos aleatorizados que evaluaron ticagrelor para SCA fueron financiados por el laboratorio que lo produce, lo que deja abierta la posibilidad de la existencia de estudios realizados por el mismo *sponsor* con resultados negativos que no hayan sido publicados (cita GRADE sesgo publicación). Aunque posible, este punto también resulta una llamada de atención sin representar una amenaza importante a la credibilidad de los resultados.

TABLA 1.– *Riesgo de sesgo del estudio PLATO considerando la información publicada*

Aleatorización	Centralizada y en bloques según el centro
Enmascaramiento	Adecuado por aleatorización centralizada
Ciegos	Descrito como doble ciego. Se puede inferir que los únicos que no estaban ciegos eran los miembros del comité que realizaba el monitoreo
Pérdida de seguimiento	0.0002% de pérdida de seguimiento
Análisis realizado	Los pacientes fueron analizados según aleatorización
Detención temprana	No se detuvo tempranamente
Reporte de desenlaces	Se informaron los desenlaces que habían sido planeados

TABLA 2.– *Evaluación de la confianza en los resultados para el/los desenlaces muerte cardiovascular y eventos vasculares no fatales según la información considerada.*

Análisis	Riesgo de sesgo	Imprecisión	Inconsistencia	Información indirecta	Otros sesgos	Calidad de evidencia GRADE
Inform. publicada	Sin limit. serias	Sin limit. serias	Leve. El estudio DISPERSE-2 mostró un aumento no significativo en muerte cardiovascular.	Sin limit. serias	Posible sesgo de publicación. Los únicos estudios publicados tienen soporte del lab. que produce la droga	MODERADA*
Inform. publicada y no publicada (informe de FDA)	Alto riesgo. Pérdida de seguim. signif. Posible ausencia de ciegos en asignadores de eventos	Sin limitaciones serias	Importantes-Dif. signif., no explicables en los resultados informados según el país y el monitor	Sin limit. serias	Posible sesgo de publicación Posible reporte falaz de desenlaces	MUY BAJA*

Dif. signif.: diferencia significativa; Seguim. signif.: seguimiento significativo; limit: limitaciones; lab: laboratorio.
 * Los Grados de evidencia según el Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working son los siguientes: alta calidad indica que futuras investigaciones muy difícilmente cambien nuestra confianza en la estimación del efecto; moderada calidad indica que futuras investigaciones podrían cambiar nuestra confianza en la estimación del efecto; baja calidad indica que futuras investigaciones probablemente tengan un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y muy baja calidad indica que tenemos muy poca certidumbre en relación a la estimación del efecto.

Considerando entonces la presencia de inconsistencia y posible sesgo de publicación, la información existente (mayormente aportada por el estudio PLATO) podría definirse como moderadamente confiable, es decir que es posible pero improbable que los resultados informados no reflejen la verdadera efectividad y seguridad de ticagrelor en pacientes con SCA²⁵.

Más allá del análisis convencional

Pérdida de seguimiento

Todos los beneficios ganados por una adecuada randomización y enmascaramiento (equilibrio en riesgos basales) pueden verse amenazados cuando existe una

pérdida de seguimiento significativa. Por esta razón la información perdida debe ser incluida en el análisis mediante asunciones que permitan estimar lo que ocurrió con los pacientes perdidos²⁸. Dichas asunciones pueden crear escenarios extremos e implausibles (ejemplo: peor escenario donde todos los pacientes perdidos en la rama intervención sufren el desenlace y ninguno en la rama control lo hace) o plausibles (ejemplo: el riesgo de sufrir el desenlace fue el doble en los pacientes perdidos en la rama intervención y el mismo que el observado en los pacientes perdidos en la rama control). La credibilidad de los resultados estará sujeta entonces a la robustez de los mismos al ser desafiados a distintos escenarios en los que la información perdida es analizada asumiendo situaciones más o menos plausibles.

El artículo menciona una pérdida de seguimiento de solo 5 pacientes (asombroso 0.0002% del total). Al ser evaluado por un comité de la FDA, el *sponsor* admitió que en realidad, los autores no tuvieron información sobre el estado vital, al final del estudio, de 106 pacientes (0.6% del total, 54 de la rama ticagrelor, 52 de la rama clopidogrel). Lo que llama la atención es que 14.9% de los pacientes no completaron la visita final pautada para seguimiento de eventos cardiovasculares no fatales. Si se considera como válido el contacto telefónico como visita de fin de seguimiento, este número desciende a 8.9% (1658 pacientes)¹⁶. Un porcentaje aún inquietante si se tiene en cuenta que el promedio de pérdida de seguimiento en estudios similares publicados recientemente es de aproximadamente 0.15%¹⁸. Cabe mencionar que si se incluyen los pacientes perdidos al análisis del desenlace IAM utilizando una estrategia plausible²⁸ (doble de eventos en pacientes perdidos en el grupo intervención y la misma proporción de eventos observada en el grupo control) los resultados son: clopidogrel 6.9% vs. ticagrelor 6.4%, RR 0.9 IC95% 0.8 – 1, es decir que el beneficio observado sin la inclusión de los pacientes perdidos se diluye completamente.

Beneficio en la mortalidad

Solo dos estudios sobre antiagregación habían demostrado beneficio en mortalidad antes del PLATO, el ISIS-2¹ y el COMMIT³, ambos comparando contra placebo. Lo que llama la atención en este punto es la forma en que se presentó dicho beneficio con el agregado de ticagrelor. En los dos estudios previos la reducción en la mortalidad fue discreta, se observó tempranamente, y lo que es más importante, nunca continuó más allá del período agudo del evento coronario que motivó el ingreso del paciente al estudio (aun en el ISIS-2 con cuatro años de seguimiento). En el PLATO el beneficio fue mayor, se presentó contra una droga efectiva (clopidogrel), y con un patrón atípico ya que durante los dos primeros meses no hubo diferencias entre ambas ramas, la que se manifestó a partir del tercer

mes y progresó durante el resto del seguimiento. Todos estos hallazgos, únicos en la literatura cardiovascular, se presentaron a pesar de que el PLATO fue un estudio de corta duración (12 meses de seguimiento), con pérdida de seguimiento importante y con contaminación (todos los pacientes en la rama ticagrelor recibieron alguna dosis de clopidogrel, 34.3% recibieron dosis de carga de 300 mg o más)^{8, 19}. Por último, esta falta de beneficio temprano, pero con excesiva mejoría tardía jamás vista con ninguna droga en ningún estudio de pacientes con SCA, es también completamente distinta a la observada en el contemporáneo estudio TRITON⁷ en el que se evidenció un beneficio inicial pero que se neutralizó al final del seguimiento. Considerando que PLATO tuvo mayor tamaño muestral e incluyó pacientes más graves, la diferencia observada resulta alarmante y hasta el momento carente de explicación biológicamente plausible.

Diferencia de resultados de acuerdo al país y al monitor

Haremos referencia a dos situaciones que llaman la atención. En primer lugar el caso de Polonia y Hungría, dos países que juntos aportaron 21% del total de pacientes y también el 46% de los eventos favorables a ticagrelor^{16, 17}, siendo los únicos dos países donde el beneficio de la droga en estudio fue estadísticamente significativo. De manera opuesta EE.UU., que fue el segundo país en cantidad de pacientes incluidos, mostró una estimación del efecto a favor de clopidogrel (RR 1.27 IC95% 0.92 – 1.75). Al ser interrogado por la inconsistencia de los hallazgos de acuerdo al país analizado, el *sponsor* propuso distintas hipótesis que no lograron explicar claramente lo sucedido (el azar, el tratamiento más frecuente con dosis más altas de AAS en EE.UU.). Una inquietante y posible explicación de lo sucedido puede estar relacionada con la forma en la cual los eventos fueron adjudicados en el estudio PLATO: en una decisión difícil de entender, el *sponsor* decidió auto monitorear los desenlaces de todos los países a excepción de tres (EE.UU., Georgia y Rusia)¹⁹, mostrando estos últimos estimaciones de efecto a favor de clopidogrel y por lo tanto inconsistentes con el resultado global del estudio. Esta situación genera más sospechas si se tiene en cuenta el siguiente análisis: si se comparan los eventos adjudicados por el comité central del estudio con los informados localmente, se observa que no hay diferencias en la rama ticagrelor, mientras que en la rama clopidogrel el comité central adjudicó cuarenta y cinco infartos agudos de miocardio (IAM) más. Solo resta hacer dos aclaraciones: si se omite ese "exceso" de IAM adjudicado por el comité central, se anula el beneficio de ticagrelor, y si tenemos en cuenta que el comité central está ciego a la rama a la cual pertenece el paciente, la probabilidad de que todos esos eventos pertenezcan a la rama clopidogrel es de uno en cinco billones²⁰.

Tasa de mortalidad

Describiremos en este punto uno de los aspectos más llamativos del PLATO y, tal vez, uno de los que generaron más controversia. La tasa de mortalidad por cualquier causa en la rama clopidogrel (5.9%) es la más alta jamás informada en los grandes estudios publicados recientemente en pacientes con síndrome coronario agudo. Esto se dio a pesar de que el 95% tomaba aspirina, 46% recibió tratamiento previo con clopidogrel, hubo una pérdida de seguimiento de casi 15% y el seguimiento en general fue corto (6 – 12 meses). El único estudio que se le aproxima es el CURE (5.7%), donde los pacientes tenían mayor tasa de tabaquismo, menor control de la tensión arterial y del colesterol, menos uso de aspirina y, más importante, no utilizaban clopidogrel¹⁹. Otro aspecto destacable es que la mortalidad en EE.UU. fue casi 2% menor que en el resto de los países donde el *sponsor* adjudicaba los eventos. Estas 200 a 250 muertes más, muy cuestionables, nunca vistas en ensayos similares, fueron fundamentales para demostrar una reducción significativa en la mortalidad y, al mismo tiempo, para compensar un débil perfil de seguridad del ticagrelor²⁹.

Monitoreo

No queda claro el motivo por el cual antes de realizar el PLATO se decidió cambiar a un sistema monitorizado principalmente por el financiador.

Alertas y propuesta

Los beneficios informados por el estudio PLATO resultan prácticamente incuestionables si se analizan considerando solo la calidad metodológica de dicho estudio y en forma aislada de la bibliografía existente. Sin embargo, un análisis más profundo deja en evidencia la presencia de ciertos aspectos (inconsistencia, **pérdida de seguimiento** llamativamente baja, resultados llamativamente favorables en relación a estudios que evaluaron intervenciones similares y ausencia de estudios realizados por organizaciones sin conflictos de interés) que encienden una tenue luz de alarma, la que se intensifica considerablemente cuando se tienen en cuenta los resultados del informe de la FDA que analizó información no publicada y desplegó un **manto de dudas sobre el adecuado cumplimiento** de aspectos protocolares fundamentales como el mantenimiento de los ciegos en aquellos encargados de asignar los eventos o el reporte falaz de desenlaces entre otros (Tabla 2).

De esta forma planteamos la fundamental importancia de considerar otros aspectos distintos al análisis crítico de la calidad metodológica de los estudios, como la consistencia (existencia de múltiples estudios que de-

muestran estimaciones de efecto similares)²⁶ o el sesgo de publicación (posibilidad de estudios con resultados negativos que no hayan sido publicados)²⁷ a la hora de determinar la confiabilidad de los resultados informados. Especialmente en situaciones como esta en las que la única información proviene de estudios diseñados, llevados a cabo y monitoreados por investigadores con claros conflictos de interés.

El tiempo y futuros ensayos clínicos, preferentemente realizados por agentes independientes de los laboratorios que producen la droga, dirán si lo expuesto fue todo producto del azar o si las agencias regulatorias y las sociedades de expertos cometieron un error de incommensurable magnitud al apresurarse a adoptar esta nueva droga y modificar las recomendaciones en base a este único ensayo clínico, cuyos asombrosos resultados resultan en gran medida inexplicables.

Conflictos de interés: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. 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.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
4. 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). *Circulation* 2007; 116: e148-304
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2008; 117: 296-329.
6. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3) Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119: 1933-40.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.

8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
9. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-43.
10. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
11. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-140.
12. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 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.
14. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120: 2577-85.
15. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188-99.
16. Gaglia MA Jr, Waksman R. Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation* 2011; 123: 451-6.
17. Ticagrelor Secondary Review. En: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM220192.pdf>; consultado el 13/10/2013.
18. DiNicolantonio JJ, Can MM, Serebruany VL. Lost in follow-up rates in TRACER, ATLAS ACS 2, TRITON and TRA 2P trials: Challenging PLATO mortality rates. *Int J Cardiol* 2013; 164: 255-8.
19. Serebruany VL. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thromb Haemost* 2011; 105: 752-9.
20. Serebruany VL, Atar D. Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials-common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost* 2012; 108: 412-4.
21. FDA approves blood-thinning drug Brilinta to treat acute coronary syndromes. En: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm263964.htm>; consultado el 14/10/2013.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 407-15.
23. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1303-10.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1283-93.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1294-302.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1277-82.
28. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, et al. Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 2013; 8: 57132.
29. Serebruany VL. Dyspnea after AZD6140: safety first? *Eur Heart J* 2006; 27: 1505.

Volví a la Argentina porque, no considerándome un científico descollante que iba a descubrir algo fundamental, me daba cuenta que en EE.UU. era un simple tornillito de un gran engranaje que marchaba casi a la perfección, mientras que en la Argentina podría modificar algo de lo que me pareciera que andaba mal, o que podría andar mejor.

Alfredo Lanari (1910-1985)