

REVISIÓN PRÁCTICA DEL CÓMO Y CUÁNDO INTERCAMBIAR AGENTES ANTIPLAQUETARIOS ORALES

PRACTICAL REVIEW ON HOW AND WHEN TO EXCHANGE ORAL ANTIPLATELET AGENTS

JUAN G. CHIABRANDO¹, LUIS A. GUZMÁN²

RESUMEN

Los antiplaquetarios orales son el grupo de fármacos cardiovasculares más prescritos actualmente. A pesar de que los esquemas terapéuticos están estandarizados para todos los pacientes, es importante recalcar que los mismos se deben adaptar a las características individuales de cada uno de ellos. Es por esto que no es infrecuente la necesidad de realizar cambios entre las distintas drogas una vez iniciada la terapéutica. Sin embargo, la seguridad, la dosis y/o el momento clínico óptimo para realizarlos no están claramente determinados.

Las consideraciones individuales del paciente, los intercambios entre distintas familias de drogas y la temporalidad en la cual se realiza el cambio en relación al evento índice son variables clave a la hora de elegir el mejor esquema terapéutico. Revisaremos los esquemas terapéuticos disponibles, los esquemas de intercambio propuestos y la evidencia que sustenta este tipo de accionar.

Palabras clave: inhibidores de la agregación plaquetaria, ticagrelor, prasugrel, clopidogrel.

ABSTRACT

Oral antiplatelet agents are the most commonly prescribed group of cardiovascular drugs. Although therapeutic schemes are standardized for all patients, it is important to emphasize that they must be adapted to the individual characteristics of one of them. This is why the need to make changes between the different drugs once the therapy has begun is not uncommon. However, the safety, dose and / or optimal clinical time to perform it are not clearly determined.

The individual considerations of the patient, the exchanges between different drug families and the time in which the change is made in relation to the index event are key variables when choosing the best therapeutic scheme.

We will review the available therapeutic schemes, the proposed exchange schemes and the evidence that supports this type of action.

Keywords: platelet aggregation inhibitors, ticagrelor, prasugrel, clopidogrel.

REVISTA CONAREC 2019;34(150):134-140 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2019150/0134-0140](https://doi.org/10.32407/RCON/2019150/0134-0140)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular, en particular la enfermedad arterial coronaria, es la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial¹.

El principal mecanismo fisiopatológico involucrado en el síndrome coronario agudo es la erosión o ruptura de la placa de ateroma con la consecuente activación de la cascada de coagulación, formación de trombo y eventual oclusión total o subtotal del vaso².

Este mecanismo explica por qué la inhibición plaquetaria y la anticoagulación son el pilar del tratamiento de aquellos pacientes que presentan esta patología.

La terapia de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) se ha consolidado como el tratamiento estándar, ya sea por eventos clínicos (p. ej. síndromes coronarios agudos) o por procedimientos endovasculares programados (angioplastia coronaria, implante de val-

vula aórtica transcáteter o dispositivos oclusores intracardíacos, etc.), incrementando de esta manera el número de pacientes con requerimiento del mismo³⁻⁶.

Posterior al primer trabajo que demostró eficacia de doble antiagregación por sobre la anticoagulación oral en contexto de implante de *stents* hace más de 25 años⁷, los estudios CURE y PCI-Cure demostraron el beneficio contundente del clopidogrel en adición a la aspirina para aquellos pacientes con síndromes coronarios agudos tratados ya sea en forma invasiva o con tratamiento médico^{8,9}.

Desde entonces, con más de 35 trabajos randomizados al respecto, este grupo de fármacos se ha convertido en uno de los más estudiados en cuanto a farmacología cardiovascular.

Si bien en la mayoría de los estudios se evaluó una única dosis antiagregante, este enfoque no toma en cuenta las diferencias a nivel farmacocinético, farmacodinámico, individuales del paciente, así como las condiciones socioeconómicas de los mismos, por lo cual, no es infrecuente enfrentarse a la situación de tener que elegir un antiagregante por sobre otro y hacer el intercambio de fármacos una vez instaurada la terapéutica^{10,11}.

Hasta el momento, la seguridad de realizar dicho intercambio entre agentes antiplaquetarios proviene de estudios farmacodinámicos; la evidencia proveniente de estudios clínicos observacionales prospectivos es escasa.

Es motivo de esta revisión explicar el raciocinio de la selección de un antiagregante por sobre otro, el modo de realizar el cambio de antiagregación de forma segura y las precauciones que se deben tomar al respecto.

1. Fellow de Hemodinamia, Hospital Italiano de Buenos Aires

2. Director del Servicio de Hemodinamia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia

✉ **Correspondencia:** Luis A Guzmán. Virginia Commonwealth University. loyuzman1705@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 12/05/2019 | Aceptado: 20/06/2019

Tabla 1. Diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los distintos antiagregantes.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Mecanismo de acción	Inhibición de sitio de unión de ADP	Inhibición de sitio de unión de ADP	Inhibidor alostérico
Bloqueo	Irreversible	Irreversible	Reversible
Prodroga	Sí	Sí	No
Vida media de prodroga	6 horas	<5 minutos	6-12 horas
Vida media de metabolito activo	30 minutos	Distribución: 30-60 minutos Eliminación: 2-15 horas	-
Vía de administración	Oral	Oral	Oral
Frecuencia de administración	Una vez al día	Una vez al día	Dos veces al día
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático
Tiempo a pico de acción	2-8 horas	30 minutos - 4 horas	30 minutos - 4 horas
Tiempo a eliminación del efecto	5-10 días	7-10 días	3-5 días
Interacción con CYP	2C19	No	3A4
Tiempo de interrupción previa a CABG	5 días	1 semana	5 días
Indicaciones aprobadas	SCA, ACE, ATC, EVP, ACV isquémico	SCA con manejo invasivo	SCA independiente del manejo

ADP: adenosina difosfato. CABG: cirugía de bypass coronario. SCA: síndrome coronario agudo. ACE: angina crónica estable. ATC: angioplastia transluminal coronaria. EVP: enfermedad vascular periférica. ACV: accidente cerebrovascular

INHIBIDORES DEL RECEPTOR PLAQUETARIO P2Y12

Clopidogrel. Tienopiridina de segunda generación, ha reemplazado a la ticlopidina dado su mejor perfil de seguridad y costo¹². Actúa al inhibir covalentemente el sitio de unión de la adenosina difosfato (ADP) en el receptor plaquetario P2Y12¹³.

El clopidogrel es una prodroga. Su cinética es errática dada la necesidad de metabolismo hepático en dos pasos para transformarse en su metabolito activo, el cual está sujeto además a polimorfismos del gen CYP2C19 que codifica la principal enzima encargada del metabolismo.

Esta particularidad del clopidogrel hace que la activación plaquetaria, medida por reactividad plaquetaria en estudios farmacodinámicos, sea menor y no tan predecible como la esperada, en comparación con los nuevos agentes antiagregantes¹⁴. Sin embargo, dado su bajo costo, posología en una toma diaria y la vasta evidencia publicada en trabajos randomizados, este fármaco se convierte en el antiplaquetario más frecuentemente utilizado asociado a la aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos o procedimientos programados, tanto endovasculares como quirúrgicos. Merece destacar que el clopidogrel es el único inhibidor del receptor P2Y12 indicado en el tratamiento posrevascularización de pacientes con enfermedad coronaria estable.

Prasugrel. Tienopiridina de tercera generación. Similar al clopidogrel, es un inhibidor irreversible de los receptores P2Y12, siendo también una prodroga. Si bien precisa metabolismo hepático para su activación, lo realiza en un paso y no requiere la enzima que codifica el gen CYP2C19, por lo cual no recibe influencia de este polimorfismo. Presenta dos diferencias fundamentales con el clopidogrel: la mayor predictibilidad y la mayor potencia para la inhibición plaquetaria.

El estudio randomizado TRITON-TIMI 38 (*Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*), que incluyó exclusivamente pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con angioplastia coronaria, demostró la superioridad del prasugrel comparado con clopidogrel en su *endpoint* combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovas-

cular (ACV) con una reducción del 19%, a predominio de su reducción del infarto y de la trombosis aguda y subaguda del *stent*, sin diferencias en la mortalidad. Sin embargo, se observó un incremento del sangrado espontáneo, sangrado que compromete la vida y sangrado fatal en aquellos tratados con prasugrel. Es importante destacar además que hubo un daño neto al recibir prasugrel en aquellos pacientes con antecedente de ACV previos, sin demostrarse beneficio clínico en aquellos mayores de 75 años y con un peso corporal menor a 60 kg, por lo que en estos pacientes el uso de prasugrel está contraindicado o no recomendado¹⁵. En pacientes con síndrome coronario agudo con tratamiento no invasivo, el prasugrel no demostró superioridad con respecto al clopidogrel, focalizando el beneficio en aquellos pacientes con tratamiento invasivo del evento isquémico inicial¹⁶. Con respecto al momento ideal para iniciar prasugrel, el estudio ACCOAST (*Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients With Non-ST Elevation Myocardial Infarction*) no encontró beneficio en el tratamiento previo con prasugrel, por lo que actualmente se recomienda su uso una vez conocida la anatomía coronaria y la decisión de realizar una angioplastia¹⁷. Esta indicación está principalmente relacionada con el aumento del sangrado con este agente en pacientes que deben ser sometidos a cirugía de *bypass*.

Ticagrelor. Ciclopentil triazolopirimidina que, a diferencia de las tienopiridinas, el ticagrelor es un inhibidor directo y reversible de la función plaquetaria, sin requerimiento de metabolismo hepático para actuar. Su mecanismo de acción radica en inhibir la activación del receptor de P2Y12 tras su unión a ADP, en un sitio de acción diferente de las tienopiridinas¹⁸. Esta diferencia farmacodinámica va a tener implicaciones importantes al momento de decidir intercambiar un agente sobre otro. El estudio randomizado PLATO (*Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), que evaluó pacientes en todo el espectro de síndromes coronarios agudos tratados ya sea con tratamiento invasivo y angioplastia o tratamiento médico conservador, evidenció beneficio con respecto al clopidogrel en su *endpoint* combinado de muerte de causas vasculares, IAM o ACV (RRR=16%), con beneficio

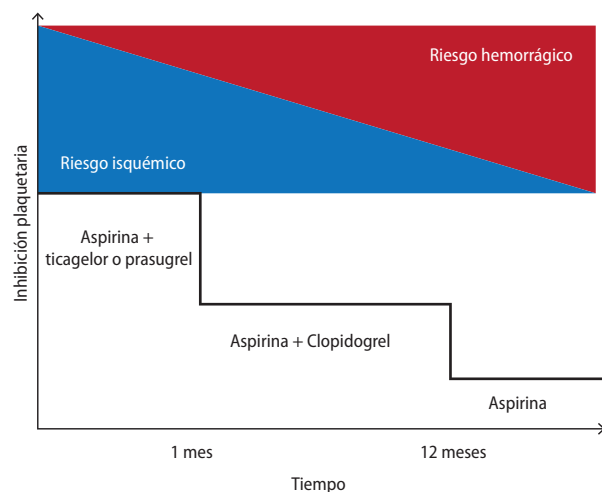


Figura 1. Balance entre el riesgo isquémico/hemorrágico y esquema terapéutico propuesto.

en cuanto a eventos trombóticos, IAM y muerte por causas cardiovasculares. Si bien no hubo diferencias entre ambos grupos de sangrado mayor, se observó mayor riesgo de sangrado no relacionado con cirugía de *bypass* y mayores episodios de sangrado intracranial fatal. Es importante destacar que no hubo diferencias entre pacientes con bajo peso, ACV previo y edad, por lo cual el ticagrelor es el fármaco de elección en estos pacientes cuando un tratamiento antiplaquetario más agresivo es considerado. El estudio ATLANTIC (*Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery*) comparó la administración temprana de ticagrelor comparada con la administración en la sala de cateterismo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias, lo cual sugiere que al igual que con el prasugrel, la iniciación del fármaco luego de conocida la anatomía coronaria sería la práctica más elegida. Es importante aclarar que los pacientes en este estudio recibieron una terapéutica invasiva precoz, por lo cual estos datos no se deben trasladar a pacientes en los que la angiografía se va a realizar más de 24-48 horas de su presentación, en quienes la doble antiagregación precoz estaría indicada¹⁹.

En la **Tabla 1** resumimos las diferencias más importantes, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, entre los antiagregantes orales a disposición para la práctica actual.

De la distinción entre antiagregantes cabe destacar que se considera al clopidogrel un antiagregante más débil respecto del prasugrel y el ticagrelor, por lo que cuando se rota de clopidogrel a alguno de ellos se habla de *escalar* el esquema terapéutico; y cuando se hace a la inversa, es decir cuando de prasugrel o ticagrelor se pasa a clopidogrel, el término utilizado es *desescalar*.

UTILIZACIÓN ACTUAL DE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES

Resulta fundamental conocer la magnitud de la problemática, ya que, si bien el antiplaquetario más frecuentemente prescrito a nivel mundial sigue siendo el clopidogrel, la utilización de ticagrelor y prasugrel ha aumentado considerablemente en los últimos años.

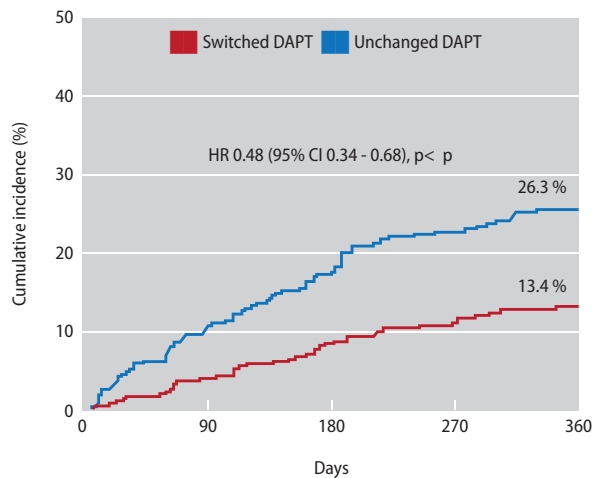


Figura 2. Tasa de sangrado acorde a Clasificación BARC>2 en el estudio TOPIC. Extraído de Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: The TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3070-8.

Registros internacionales evidencian un incremento de la prescripción de prasugrel de un 3% a un 18% en el intervalo 2009-2012; 5-30% en síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST); 2-10% en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST)²⁰.

En cuanto al ticagrelor, siguiendo la misma tendencia, un registro sueco reveló que en los pacientes internados por SCA, tanto SCACEST como SCASEST, la proporción de externados con doble antiagregación con ticagrelor ha aumentado de 33 a 55% desde 2012 a 2013²¹. Este incremento responde a los cambios en el nivel de recomendación para el ticagrelor y prasugrel (Indicación IA) en las guías de las sociedades de Cardiología tanto Europea como Americana para pacientes con SCACEST y SCASEST, por sobre el uso del clopidogrel (actualmente Indicación Ib.)²²⁻²⁴.

CAUSAS DE NECESIDAD DE CAMBIO (SWITCHING) DE ANTIAGREGANTES

Una indicación razonable de cambio de la droga antiplaquetaria sería en aquellos pacientes que hayan presentado una trombosis aguda del *stent*, en contexto de tratamiento previo con clopidogrel. Un 25-30% de los pacientes presentan mutaciones en CYP2C19, que motivan una menor inhibición plaquetaria e incrementan el riesgo isquémico del paciente. Sin embargo, la medición de presencia de dicho polimorfismo no está recomendada en la actualidad, prefiriendo en estos casos el cambio a un antiplaquetario más potente dado el "fracaso terapéutico" del clopidogrel²⁵.

Otro punto clave a considerar es el económico. El clopidogrel presenta una ventaja en ese aspecto al poseer genérico, y es el de elección para aquellos pacientes que no tienen disponibilidad económica para obtener un fármaco más caro. Este tópico queda revelado en un trabajo publicado Motovska et al.²⁶.

Las sociedades Americana y Europea recomiendan el uso de DAPT por 12 meses posterior a un evento isquémico agudo, independientemente de la terapia recibida (es decir, invasiva o tratamiento médico óptimo). En cuanto a la selección del antiagregante, se recomienda al pra-

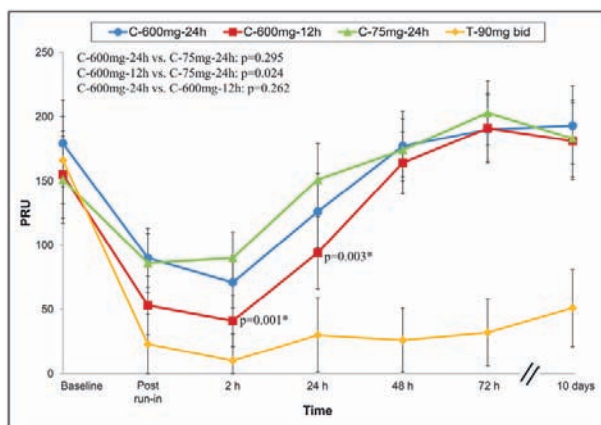


Figura 3. Modificaciones de los niveles de reactividad plaquetaria en función del tiempo acorde a los esquemas terapéuticos indicados, presentado en el estudio SWAP-4. Extraído de Franchi F, Rollini F, Rivas Rios J, et al. Pharmacodynamic effects of switching from ticagrelor to clopidogrel in patients with coronary artery disease: Results of the SWAP-4 Study. *Circulation*. 2018;137(23):2450-62.

sugrel o ticagrelor por sobre el clopidogrel, por lo cual es preciso hacer un correcto balance del riesgo trombótico/hemorrágico del paciente. Este balance se inclina hacia un incremento en el riesgo de sangrado cuanto más nos alejamos de este evento isquémico inicial (Figura 1). Es por ello que estudios recientes parecen desafiar el concepto de tratamiento prolongado con doble antiagregación o al menos con uno de los dos inhibidores de P2Y₁₂ más potentes²⁷⁻²⁹. Temporalmente hablamos de intercambio en el momento agudo al realizado en menos de 24 horas del evento inicial, temprano de 1 a 30 días, tardío de 30 días a 1 año y muy tardío a aquel intercambio realizado posterior al año. Si bien basadas en estudios randomizados las guías iniciales de tratamiento antiplaquetario recomendaban el concepto de *one size fits all* (el mismo tratamiento para todos los pacientes), evidencias actuales parecerían demostrar que la mejor estrategia es individualizar a los pacientes de acuerdo al riesgo isquémico y hemorrágico, estratificando y definiendo la mejor estrategia para cada uno¹.

DESESCALAMIENTO DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO (TICAGRELOR O PRASUGREL A CLOPIDOGREL)

Si bien las guías sugieren el uso de doble antiagregación, registros internacionales indican una prevalencia de intercambio baja en la práctica diaria, del 5 al 14% a nivel intrahospitalario y del 5 al 8% posterior a la externación del paciente. Evaluando las características de estos pacientes, tienden a tener una peor cobertura médica y a presentar mayores factores de riesgo para sangrado, por ejemplo, ser pacientes más añosos, con menor peso corporal, eventos isquémicos transitorios o ACV previos, cirugía de *bypass* coronaria previa, fibrilación auricular o el uso de anticoagulantes orales³⁰⁻³³.

El sangrado activo es una de las principales causas de *switch* del esquema terapéutico. Otras causas menos frecuentes son la disnea generada por el ticagrelor, la posología cada 12 hs del mismo y las consideraciones sobre el peso y la edad de los pacientes que están en tratamiento con prasugrel.

El costo de los antiplaquetarios más potentes es una problemática muy frecuente ya que, a diferencia de ticagrelor o prasugrel,

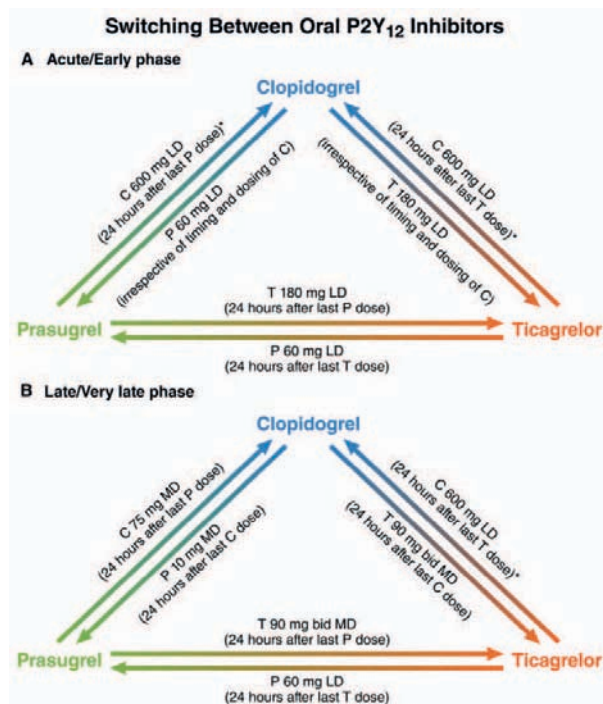


Figura 4. Recomendación de guía de expertos para realizar el intercambio entre antiagregantes. Extraído de Angiillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-75.

el clopidogrel presenta genérico, disminuyendo sensiblemente el precio. En el trabajo TRANSLATE-ACS (*Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome*), el 13% de los 12.365 pacientes luego de presentar un evento coronario agudo, realizaron el *switch* a clopidogrel citando al costo como el principal factor causante del mismo³³.

Recientemente, dos estudios randomizados evaluaron el concepto de *switch* en pacientes admitidos con SCA a un tratamiento antiplaquetario más agresivo inicial seguido por un esquema menos agresivo a largo plazo. El estudio TOPIC (*Timing of Optimal Platelet Inhibition After ACS*) comparó de forma randomizada 646 pacientes tratados con terapéutica invasiva en SCA a *switch* un mes posterior al evento isquémico agudo, es decir aspirina y clopidogrel, *versus* tratamiento estándar de aspirina y ticagrelor o prasugrel por un año. Se excluyeron a aquellos pacientes que hayan presentado un evento isquémico o hemorrágico en el primer mes. Con un año de seguimiento, evidenció una menor tasa de sangrado menor (en las clasificaciones TIMI de sangrado y BARC >2, Figura 2) en aquellos tratados con el esquema de intercambio, sin diferencia significativa en la tasa de eventos isquémicos³⁴.

El estudio TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for ACS*) evidenció no inferioridad en aquellos pacientes en los que se intercambió 2 semanas luego del evento isquémico, comparado con pacientes que mantuvieron el tratamiento estándar con prasugrel a un año. Este estudio utilizó pruebas de reactividad plaquetaria para guiar el tratamiento, indicando el *switch* solamente a aquellos pacientes que no respondían al clopidogrel. Esta no inferioridad se demostró tanto en eventos isquémicos como de sangrado. Como particularidad, el 37% de los pacientes inicialmente ran-

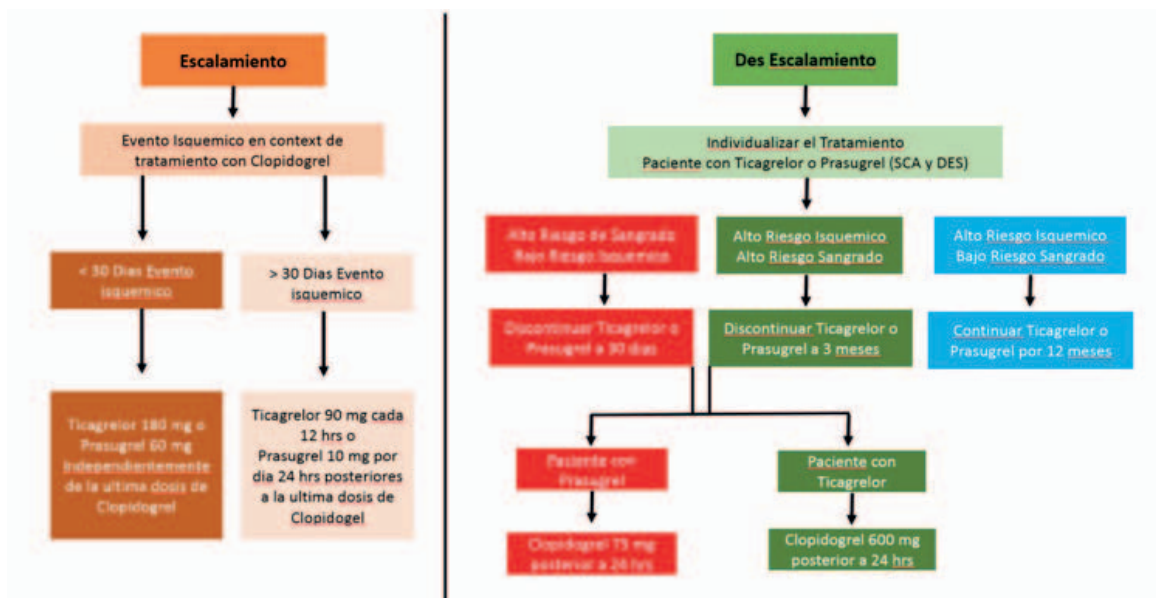


Figura 5. Recomendación de los autores para el manejo terapéutico en contexto de intercambio entre antiagregantes.

domizados a *switch* a clopidogrel, debieron retornar a prasugrel dado el aumento en la reactividad plaquetaria; sin embargo, tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo tuvieron resultados similares. Por otra parte, es el único trabajo randomizado que utiliza test de función plaquetaria para guiar la terapéutica, práctica que si bien no está avalada en la actualidad, es utilizada frecuentemente en algunas prácticas clínicas, mostrando por primera vez en un estudio con un número adecuado de pacientes el potencial beneficio de la identificación de pacientes que podrían beneficiarse con la terapéutica individualizada³⁵. Datos a favor de la terapia guiada para realizar el *switch* se evidencian también en el estudio TOPIC-VASC. Este fue un subanálisis preespecificado de medición de función plaquetaria en forma ciega para los investigadores del estudio TOPIC³⁶. El estudio muestra que en aquellos pacientes con muy bajo nivel de antiagregación con la terapia más agresiva que fueron intercambiados a una terapia con clopidogrel, se evidenció una incidencia de eventos clínicos muy inferior al año, en comparación con aquellos pacientes con un nivel de antiagregación muy bajo que mantuvieron la terapéutica más agresiva (20,1 vs. 33,1%, respectivamente; $p=0,01$). Estos resultados sugieren que el beneficio no estaría relacionado solo a eventos isquémicos no prevenidos, sino también a un incremento del sangrado si no se realiza el *switch* en estos pacientes.

CÓMO REALIZAR EL SWITCH

Dadas las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas con diferentes tasas de desaparición de droga en biofase, las interacciones entre drogas, particularmente al momento de la administración de la nueva dosis de clopidogrel, son de particular importancia. El estudio SWAP-4 (*Switching Antiplatelet Therapy-4*) evaluó la modificación en los niveles de reactividad plaquetaria posterior al *switch* de ticagrelor a clopidogrel en 4 grupos: carga de clopidogrel 600 mg posterior a 24 horas del ticagrelor, 600 mg posterior a 12 hs del ticagrelor, 75 mg posterior a 24 horas del ticagrelor y el mantenimiento de la misma dosis de ticagrelor. En el mismo, se demostró que la reactividad plaquetaria fue menor en el grupo de ticagrelor, funcionando como control en

este caso. Con respecto a los grupos, hubo una diferencia significativa a favor de la carga de clopidogrel con respecto al mantenimiento. Se evidenció interacción desfavorable entre clopidogrel 75 mg y ticagrelor, al aumentar el nivel de reactividad plaquetaria con respecto al momento previo al inicio de ticagrelor. En la **Figura 3** se evidencia la variación de los niveles de reactividad plaquetaria acorde al esquema terapéutico recibido.

De los estudios de reactividad plaquetaria se desprende que al momento de realizar el *switch* de ticagrelor a clopidogrel, dada la veloz tasa de desaparición del efecto del ticagrelor, la dosis de mantenimiento del clopidogrel (75 mg día) no permite que el clopidogrel alcance una dosis óptima en biofase³⁷. Es por este motivo que se recomienda una dosis de carga de clopidogrel al momento de realizar el cambio de ticagrelor tanto en la fase aguda como en la crónica³⁸⁻⁴¹.

En cuanto a la relación prasugrel-clopidogrel, al ser de la misma familia farmacológica, se recomienda la carga de clopidogrel al momento de realizar el *switch* si este se indica en la fase aguda, permitiendo el continuar con la dosis de mantenimiento del clopidogrel si el *switch* es en la fase crónica⁴² (**Figura 4**).

Angiolillo et al. han propuesto un esquema de *switch* basado en la evidencia, la cual está representada en la **Figura 4**⁴³.

ESCALAMIENTO DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO (CLOPIDOGREL A TICAGRELOR O A PRASUGREL)

Los motivos principales al momento de elegir un esquema terapéutico más agresivo son una anatomía coronaria compleja (gran carga trombótica, lesiones largas y en bifurcaciones), infarto con elevación del ST, pacientes más jóvenes, el sexo masculino y pacientes con mayor superficie corporal. Registros internacionales demuestran que 15,6% de los pacientes escalaron tratamiento antiagregante hacia ticagrelor en las primeras 24 horas del evento isquémico⁴⁴. Sería razonable, y se realiza frecuentemente en la práctica diaria, escalar el esquema terapéutico ante la presencia de nuevos eventos isquémicos agudos en aquellos pacientes que están recibiendo tra-

tamiento crónico con clopidogrel. El estudio TRANSLATE-ACS previamente mencionado muestra que el *switch* a un antiplaquetario más potente fue realizado en el 18,5% de los pacientes que padecieron un evento cardiovascular y en el 5,6% de *stent* trombosis³³. La seguridad de esta terapéutica más agresiva proviene de subanálisis de los estudios TRITÓN y PLATO, con una significativa reducción en la incidencia de eventos isquémicos mayores, reducción de la trombosis aguda y subaguda del *stent* a favor de los antiagregantes más potentes⁴⁵. Sin embargo, cabe aclarar que el eventual beneficio a favor de eventos isquémicos debe balancearse con el reconocido incremento en riesgos de sangrado con estos agentes más potentes. Un metaanálisis publicado por Cerrato et al., con 22.500 pacientes de 14 estudios incluidos, evidenció una incidencia similar de eventos isquémicos en ambos grupos, pero un mayor riesgo de sangrado en aquellos pacientes que realizaban un escalamiento del tratamiento antiagregante en la fase aguda postsíndrome coronario agudo. Por lo tanto, es incuestionable que el riesgo individual de cada paciente debe ser evaluado previo al incremento de la potencia antiagregante, manteniendo un seguimiento cercano en aquellos pacientes que reciben terapéutica más agresiva.

CÓMO REALIZAR LA ESCALACIÓN

En aquellos pacientes en los cuales consideramos que un esquema antiplaquetario más agresivo es el tratamiento más adecuado, debemos considerar el tiempo entre el evento índice. Si realizamos el intercambio dentro de los 30 días de ocurrido el evento isquémico inicial, debemos realizar cargas de ticagrelor (180 mg) y de prasugrel (60 mg) 24 horas posteriores a la última dosis de clopidogrel.

En el caso de un intercambio en el momento crónico, es decir más de 30 días, entonces podremos inicial los nuevos antiplaquetarios con la dosis de mantenimiento (90 mg cada 12 horas en caso de ticagrelor y 10 mg día para el prasugrel).

RESUMEN Y CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

¿A quién le indicamos intercambiar antiplaquetarios? ¿Cómo seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarán de un esquema de desescalamiento/escalamiento?

Para contestar estas preguntas, se debe realizar la selección acorde a sus riesgos tanto isquémicos como hemorrágicos. En un paciente de alto riesgo isquémico por el tipo de cuadro clínico y por características anatómicas y/o con bajo riesgo hemorrágico, la selección de pra-

sgrel o ticagrelor sería lo recomendado. En el perfil opuesto, es decir, bajo/moderado riesgo isquémico con alto riesgo hemorrágico, la selección de clopidogrel resulta la opción más apropiada.

Sin embargo, no es infrecuente tanto el escalamiento del esquema antiplaquetario como su desescalamiento luego de haber decidido el tratamiento inicial.

En el caso del desescalamiento, es decir, de ticagrelor o prasugrel inicial a clopidogrel, sería adecuado pensar en un tratamiento más agresivo por 30-90 días en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico pero también alto riesgo de sangrado. Por el contrario, en pacientes en quienes se optó por un tratamiento menos agresivo inicial pero desarrollan un nuevo evento isquémico en el corto o mediano plazo, la escalación del tratamiento sería indicada.

Si bien se necesita más información confirmatoria, se podrían utilizar los tests de respuesta a la activación plaquetaria para decidir la desescalación. En este aspecto, pacientes con niveles altos de agregación con clopidogrel (no respondedores) podrían perjudicarse con el *switch* y, salvo aquellos con un muy alto riesgo de sangrado, deberían continuar la DAPT con agentes más potentes. Por el contrario, en aquellos con niveles muy bajos de agregación en fase crónica (muy respondedores), debería considerarse el cambio a clopidogrel.

La escalación se realiza siempre con una dosis de carga de cualquiera de los agentes siempre que sea cerca del evento isquémico índice (fase aguda).

En cuanto al escalamiento en la fase crónica, realizar el *switch* a antiplaquetarios más potentes con la dosis de mantenimiento sin dosis de carga. En la **Figura 5** se muestra en forma resumida el manejo del intercambio entre antiagregantes.

En este trabajo no se hace mención de aquellos pacientes con sangrado activo, por lo cual, en este escenario, lo más recomendable es individualizar la terapéutica.

CONCLUSIÓN

Las indicaciones de cambio de un antiagregante a otro son múltiples, y generalmente responden a necesidades individuales del paciente. Existe evidencia suficiente para realizar el intercambio de una manera segura.

El enfoque paciente a paciente, tomando en consideración los desbalances isquémicos/hemorrágicos acorde a la temporalidad del evento índice, es decir, predominancia de riesgo isquémico inicial (1-3 meses) y hemorrágico a nivel tardío (>3 meses), es un aspecto clave para poder ofrecer la mejor terapéutica antiagregante a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603.
2. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med* 2013;368(21):2004-13.
3. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med* 2015;372(14):1333-41.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, 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(7):494-502.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.

6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179-89.
7. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 1996;334(17):1084-9.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, 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(9281):527-33.
9. Suzuki N, Angiolillo DJ, Kawaguchi R, Futamatsu H, Bass TA, Costa MA. Percutaneous coronary intervention of bifurcation coronary disease. *Minerva Cardioangiologia* 2007;55(1):57-71.
10. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):11-27.
11. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
12. Farid NA, Kurihara A, Wright SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(2):126-142.
13. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, et al. Poor Responsiveness to Clopidogrel: Drug-Specific or Class-Effect Mechanism? Evidence From a Clopidogrel-to-Ticlopidine Crossover Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1132-7.
14. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. for the A trial investigators. Abstract. *N Engl J Med* 2017;1315-1323.
15. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297-1309.
16. Gilles Montalescot, Leonardo Bolognese, Dariusz Dudek, Patrick Goldstein, Christian Hamm, Jean-Francois Tanguay, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013;369(11):999-1010.
17. Husted S, Van Giezen JJJ. Ticagrelor: The first reversibly binding oral p2y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009;27(4):259-74.
18. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):1016-27.
19. Sherwood MW, Wiviott SD, Peng SA, Roe MT, Delemos J, Peterson ED, et al. Early clopidogrel versus prasugrel use among contemporary STEMI and NSTEMI patients in the US: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):1-9.
20. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Wallentin L, James SK, et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: Insights from Swedish web system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (SWEDE-HEART). *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(1):5-12.
21. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
22. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
23. Rodriguez-Granillo G, Valgimigli M, Ong ATL, Aoki J, van Mieghem CA, Hoyer A, et al. Paclitaxel eluting stents for the treatment of angiographically non-significant atherosclerotic lesions. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2005;7(2):68-71.
24. Bauer T, Bouman HJ, Van Werkum JW, Ford NF, Ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343(7819):1-18.
25. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M4, Knot JS, Varvarovsky I, et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):371-381.
26. Hermiller J, Rinaldi MJ, Cutlip DE, Driscoll-Shemp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-2166.
27. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:1-12.
28. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1298-1310.
29. Kupka D, Sibbing D. De-Escalation of P2Y12 receptor inhibitor therapy after acute coronary syndromes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. 2018;48(10):863-872.
30. Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):585-593.
31. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*. 2014;167(1):68-76.
32. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after. *Am Heart J*. 2017;183:62-68.
33. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: The TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3070-3078.
34. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1747-1757.
35. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, Johnson TW, Bassez C, Bonnet G, et al. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(24):2560-2570.
36. Storey RF. More transparency for a therapeutic window in platelet P2Y₁₂ inhibition? *Eur Heart J*. 2015;36(27):1714-1717.
37. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, 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(25):2577-2585.
38. Lupi A, Bona RD, Meliga E, Capodanno D, Schaffer A, Bongo AS, et al. Early P2Y12 Inhibitors Escalation in Primary PCI Patients: Insights from the RENOVAMI Registry. *ThrombHaemost*. 2018;118(5):852-863.
39. Capodanno D, Angiolillo DJ. Pretreatment with Antiplatelet Drugs in Invasively Managed Patients with Coronary Artery Disease in the Contemporary Era: Review of the Evidence and Practice Guidelines. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(3):1-17.
40. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260.
41. Motovská Z, Varvařovský I, Ošťádal P. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*. 2017;59(6):e592-e612.
42. Franchi F, Rollini F, Rios JR, Rivas A, Agarwal M, Kureti M, et al. Pharmacodynamic effects of switching from ticagrelor to clopidogrel in patients with coronary artery disease results of the SWAP-4 study. *Circulation*. 2018;137(23):2450-2462.
43. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-1975.
44. Puymirat E, Caudron J, Steg PG, Lemesle G, Cottin Y, Coste P, et al. Prognostic impact of non-compliance with guidelines-recommended times to reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. The FAST-MI 2010 registry. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(1):26-33.
45. Yadav, J. S.; Wholey, M. H.; Kuntz, R. E., Fayad, Pierre; Katzen, B. T., et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-1501.
46. Cerrato E, Bianco M, Bagai A, De Luca, Biscaglia S, Luciano A, et al. Short term outcome following acute phase switch among P2Y12 inhibitors in patients presenting with acute coronary syndrome treated with PCI: A systematic review and meta-analysis including 22,500 patients from 14 studies. *IJC Hear Vasc*. 2019;22:39-45.