

FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P2Y12.

P2Y12 antagonists.

AUTOR: Juan Franco Rodríguez^{1*}

RESUMEN

El grupo de antiagregantes que hasta el momento posee el mejor riesgo beneficio en relación a la prevención de eventos trombóticos/isquémicos y presentación de eventos hemorrágicos, son los antagonistas del receptor plaquetario P2Y12, tanto tienopiridínicos como no tienopiridínicos, de ahí surge la importancia de que se conozcan a fondo los principales fármacos que integran estas familias y sus indicaciones terapéuticas, buscando proporcionar una terapia individualizada que otorgue el mayor beneficio para los diferentes subgrupos de pacientes dentro de las dos principales patologías en los que se utilizan: el síndrome coronario agudo y el evento vascular cerebral. En esta revisión se aborda a los principales 4 medicamentos dentro de esta familia realizando una comparación farmacológica y clínica de los mismos.

Palabras Claves: Antagonistas P2Y12; Antiagregación; Tienopiridinas; Ticagrelor; Cangrelor

ABSTRACT

The group of antiplatelet drugs that so far has the best risk-benefit in relation to the prevention of thrombotic/ischaemic events and presentation of bleeding events, are the P2Y12 antagonists, both thienopidine and non-thienopidine, This is why it is important to have a thorough knowledge of the main drugs that make up these families and their therapeutic indications, seeking to provide individualized therapy that come up with the greatest benefit to the different subgroups of

patients within the two main pathologies in which they are used: acute coronary syndrome and cerebral vascular event. In this review the main 4 drugs within this family are approached making a pharmacological and clinical comparison of them.

Keywords: *P2Y12 Antagonists; Antiplatelet; Thienopyridines; Ticagrelor; Cangrelor*

“El Parkinson es un proceso lento e inevitable. Es difícil convivir con él porque nunca sabes si vas a poder o no hacer determinadas cosas en el día a día” – Helen Mirren

INTRODUCCIÓN

Dentro de los fármacos que antagonizan la agregación plaquetaria, existen al día de hoy 4 grupos principales, aprobados para su utilización clínica: Antagonistas del receptor P2Y12 tienopiridínicos, Antagonistas del receptor P2Y12 no tienopiridínicos, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa y el ácido acético salicílico como inhibidor de la ciclooxigenasa 1. Existen otros 3 grupos que se encuentran en diferentes etapas de evaluación clínica como los antagonistas del receptor de trombina (Receptor activado por proteasas 1), los antagonistas del receptor de tromboxanos y los aptámeros en contra del factor de Von Willebrand¹. El hecho de que se hayan desarrollado tantos grupos de fármacos con diferentes blancos farmacológicos, todos con la finalidad de bloquear la agregación plaquetaria, permite deducir el importante papel que juegan las plaquetas en la fisiopatología de diferentes desórdenes trombóticos/isquémicos y el avance tan importante en el tratamiento de

estos mismos que se alcanzará una vez que se logre producir un tipo de antiagregante que encuentre el equilibrio adecuado en la prevención de eventos trombóticos con un buen perfil de riesgo hemorrágico.

El grupo de antiagregantes que hasta el momento posee el mejor riesgo beneficio en relación a la prevención de eventos trombóticos/isquémicos y presentación de eventos hemorrágicos, son los antagonistas del receptor plaquetario P2Y12, tanto tienopiridínicos como no tienopiridínicos, de ahí surge la importancia de que se conozcan a fondo los principales fármacos que integran estas familias y sus indicaciones terapéuticas, buscando proporcionar una terapia individualizada que otorgue el mayor beneficio para los diferentes subgrupos de pacientes dentro de las dos principales patologías en los que se utilizan: el síndrome coronario agudo y el evento vascular cerebral^{2,3}.

PAPEL DE LA PLAQUETA EN LA HEMOSTASIA

La agregación plaquetaria es un mecanismo fundamental dentro del proceso hemostático, da lugar a la hemostasis primaria creando una cubierta inicial para la lesión vascular, donde se depositarán los polímeros de fibrina una vez sea transformado el fibrinógeno por la trombina dando lugar al coágulo. Dentro del modelo celular de la coagulación, las plaquetas juegan un papel protagónico en las 3 fases. Durante la fase de iniciación, el factor de Von Willebrand que previamente se unió al colágeno de la matriz extracelular, provoca que las plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo desaceleren y se adhieran al área de lesión de forma reversible por medio

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, México.

Autor de correspondencia: *Juan Franco Rodríguez
Correo electrónico: juan.franco84@anahuac.mx

del complejo proteico transmembranaral al que pertenece el receptor GPIIb, posteriormente esta unión se estabiliza por los receptores de colágeno GPVI. El complejo del receptor GPIIb se encuentra acoplado a una proteína G que desencadena una cascada de señalización intracelular que finaliza con la movilización de calcio desde el sistema denso tubular hacia el citoplasma plaquetario, esto da lugar al cambio morfológico adoptando una forma más plana y pediculada^{5,6} (Figura 1). Una vez que se encuentran adheridas al endotelio, se lleva a cabo la activación plaquetaria, éste es el momento en el que entra en juego el receptor dependiente de ADP P2Y₁₂, este es también un receptor acoplado a proteína G, en este caso una proteína G_i que disminuye la acción de la adenilato ciclasa, provocando que se reduzca la concentración de AMP cíclico (AMPc) dentro de la plaqueta, liberando una mayor cantidad de calcio por la vía del inositol trifosfato, que se encontraba inhibida por el AMPc (Figura 2). La finalidad de estas cascadas de señalización y de esta enorme liberación de calcio al citoplasma plaquetario es provocar la exteriorización de los receptores de fibrinógeno GP IIb/IIIa, que en la plaqueta inactiva se encuentran en vesículas intracitoplasmáticas. Posterior a la activación plaquetaria, la formación del tapón hemostático continúa con la fase de amplificación y propagación, en estas fases las plaquetas que iniciaron el trombo liberan sus gránulos para reclutar más de estas células y proporcionar una base a la red de fibrina que se está formando de forma simultánea participando activamente en la localización, control y generación de trombina^{6,7}. Esto se consigue mediante la secreción de calcio, Tromboxano A₂, ATP, ADP, 5-HT, factor de Von Willebrand que se encuentran en las células endoteliales y fosfolípidos presentes en su membrana^{6,8}.

Las plaquetas poseen 3 tipos de gránulos: gránulos densos, que contienen ATP, ADP, 5-HT y epinefrina; gránulos alfa, en los que se pueden encontrar moléculas más grandes, principalmente proteínas como el factor de Von

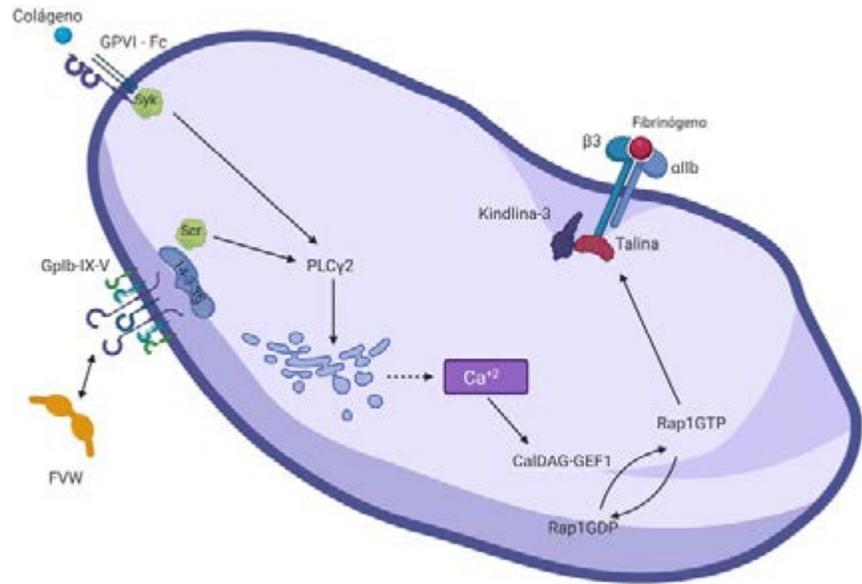


FIGURA 1. Receptores participantes en la activación plaquetaria movilizando calcio para la externalización de la glucoproteína IIb/IIIa (αIIbβ3).

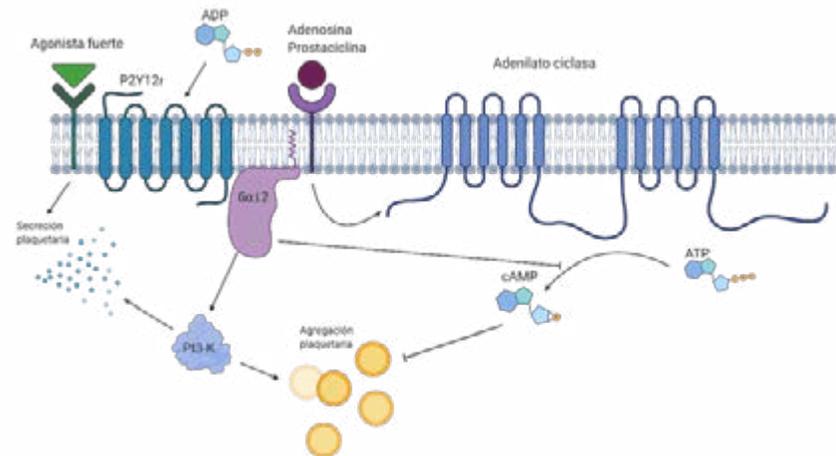


FIGURA 2. Esquema simplificado de los mecanismos intracelulares desencadenados por el receptor P2Y₁₂.

Willebrand y P-selectina; gránulos lisosomales, quienes se encargan como en muchas otras células de degradar proteínas^{4,5,9}. En conjunto, el contenido de todos los tipos de gránulos permite la activación, reclutamiento y agregación de otras plaquetas circulantes⁸.

Como es de esperar, para el organismo sería perjudicial si se activaran todas las plaquetas y factores de coagulación existentes en la circulación, por lo que existen mediadores proteicos que se encargan de que la reacción sea localizada únicamente al lugar del

insulto vascular, como la trombomodulina y antitrombina¹⁰.

Por esta acción tan amplia dentro del proceso hemostático, es que bloquear la acción plaquetaria es un blanco farmacológico ideal y eficaz al intentar evitar la aparición de eventos trombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio de alto riesgo y demás patologías con elevado riesgo trombótico⁷.



CLOPIDOGREL

Los primeros fármacos antagonistas del receptor P2Y12 que surgieron son las tienopiridinas, la Teicoplidina en la primera generación y el Clopidogrel en la segunda, ambos son profármacos que se transforman por el citocromo p450 a su metabolito activo, estos forman enlaces disulfuro con los residuos de cisteína del receptor, inhibiendo la unión del ADP de forma irreversible. Actualmente la Teicoplidina no se utiliza en la práctica clínica por sus importantes efectos adversos, sobre todo causante de neutropenia¹¹ y el principal inconveniente del Clopidogrel es su inicio de acción tan lento, ya que se debe transformar en su metabolito activo por el hígado para que pueda ejercer su función, esto dimana en pacientes hiporrespondedores o no respondedores al fármaco, debido a que gran parte del fármaco es desactivado durante su metabolismo, provocando que existan menos moléculas disponibles al momento de antagonizar la agregación plaquetaria. Se han dilucidado diferentes mecanismos por los cuales el Clopidogrel genera esta respuesta poco consistente y tan variable entre pacientes, se han dividido en 3 grandes categorías: factores genéticos, principalmente asociados a polimorfismos en genes que participan en la absorción del fármaco o en la estructura del receptor; factores celulares, relacionado a la tasa de recambio plaquetario propia de cada individuo; factores clínicos, presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad y el mismo síndrome coronario agudo (SCA) pueden causar variabilidad en la respuesta al Clopidogrel, dentro de estos el más importante y modificable tiene que ver con un adecuado apego al tratamiento^{1,8,11}.

PRASUGREL

Prasugrel es una tienopiridina de 3era generación, de igual forma es un antagonista irreversible del receptor P2Y12, la principal ventaja de este fármaco sobre el Clopidogrel es que, al no necesitar de un metabolismo hepático de dos pasos, sino únicamente una reacción enzimática mediada por citocromos, otorga un inicio de acción más rápido, una menor variabilidad de respuesta entre pacientes y una mejor biodisponibilidad de su metabolito activo. El pico de concentración del metabolito activo se alcanza aproximadamente a los 30 minutos y a las 2 a 4 horas se logra un máximo de inhibición plaquetaria del 60-80%. Existen múltiples ensayos clínicos que han buscado comprobar la eficacia del Prasugrel, dentro de los más importantes se encuentra el PRINCIPIO TIMI 44, donde se comparó con Clopidogrel y se confirmó su mayor acción antiplaquetaria, además de la respuesta más firme entre pacientes. En lo que concierne a los eventos hemorrágicos, se evaluó de mejor manera en el TRITON TIMI 38, comparando la presencia de sangrado mayor y menor incluyendo hemorragia fatal según los criterios TIMI, presentándose sangrado mayor en un 2.4% en el grupo de Prasugrel, comparado con 1.8% en el de Clopidogrel. En el análisis de beneficio clínico neto, comparando la presencia de eventos isquémicos con la de sangrado mayor y hemorragia fatal, se mostró a favor de la utilización de Prasugrel^{1,3,12}.

TICAGRELOR

Ticagrelor fue el primer antagonista no competitivo reversible del receptor P2Y12 y no pertenece a la familia de las tienopiridinas, fue categorizado como una ciclopentiltriazolopirimidina. Es altamente específico y funciona como un modulador alostérico que una vez se une al receptor, provoca un cambio conformacional de la proteína, no impide que se una su ligando, sino que bloquea la señalización intracelular que se genera una vez se une el ADP. Tiene un inicio de acción incluso más rápido que el Prasugrel debido a que no requiere activación metabólica, se puede administrar vía oral y cuando así se realiza, alcanza su pico máximo de concentración plasmática dentro de 1 a 3 horas. Una de las ventajas de este medicamento es su vida media más corta y por consecuencia un retorno más rápido a la actividad plaquetaria normal en caso de que así se necesite. El ensayo clínico más importante para evaluar y comparar la reducción de eventos isquémico/trombóticos y la presencia de complicaciones hemorrágicas fue el estudio PLATO, en donde se comparó con Clopidogrel y se encontró que Ticagrelor disminuyó la tasa de eventos isquémico/trombóticos con una tasa de sangrado mayor similar entre los dos grupos. En el estudio DISPERSE 2 se compararon a pacientes con SCASEST en tratamiento con Clopidogrel con AAS, Ticagrelor 90 mg con



AAS y Ticagrelor 180 mg con AAS. Se evaluó como resultado primario la presencia de sangrado mayor y menor a las 4 semanas. Respectivamente presentaron sangrado en el 8.1%, 9.8%(P=0.43) y 8.0% (P=0.96), mostrando resultados que no pueden sustentar sólidamente que el Ticagrelor presente un riesgo significativamente mayor al Clopidogrel en pacientes con SCASEST¹²⁻¹⁴.



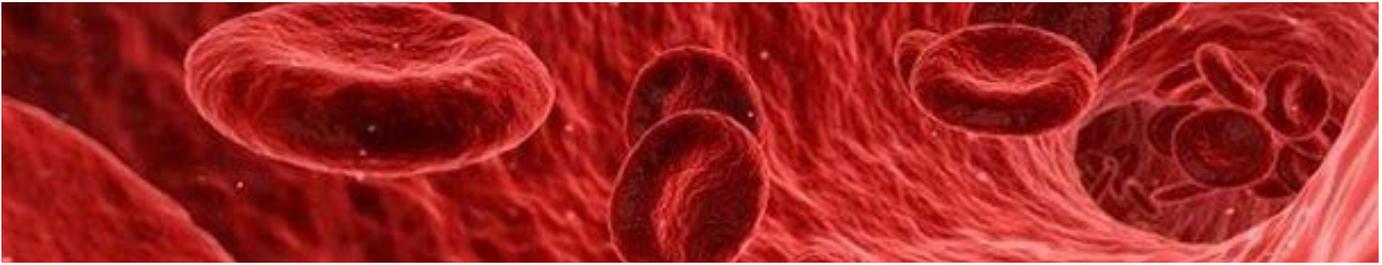
clínico, se pueda recomendar su utilización en el resto de pacientes con SCA previo a la reperfusión por ICP. Los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad de Cangrelor en el SCA fue la serie CHAMPION, se encontró que los pacientes con IAM previo, se encontraban en mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos durante y después de la realización de la angioplastia coronaria (ICP), en este grupo de riesgo, la terapia con Cangrelor comparado con Clopidogrel, redujo la aparición del resultado primario de eventos isquémicos y muerte por causa cardiovascular hasta 48 horas tras ICP, sin elevar considerablemente la aparición de sangrado mayor ni la necesidad de transfusión^{1,12,14,15}.

CANGRELOR

Cangrelor es otro de los antagonistas no competitivos reversibles del receptor P2Y₁₂, es el único de esta familia que se puede administrar de forma intravenosa y funciona de una manera muy similar al Ticagrelor, tiene una vida media aún más corta, de aproximadamente 9 minutos, esta vida media tan corta le otorga la ventaja de que puede ser administrado sin conocer la anatomía coronaria. Anteriormente se utilizaban los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa para los pacientes que presentaban SCA durante el evento agudo, posteriormente se dejó de recomendar por los resultados negativos que se observaban en pacientes que no presentaban infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) de alto riesgo, y solo se recomienda en este subgrupo de pacientes, con el advenimiento de la utilización cada vez más común de Cangrelor, puede ser que una vez que se realicen los ensayos clínicos pertinentes en ese escenario

TABLE 1. Comparación de perfiles farmacológicos de los inhibidores de P2Y₁₂. DC dosis de carga, DM dosis de mantenimiento

GRADO	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR	CANGRELOR
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	Intravenoso
Pico de efecto máximo	2 - 6 h	2 - 4 h	2 h	2 min
Tiempo para concentración máximo	0.5 - 1 h	30 min	2 - 3 h	NA
Vida media	30 min	7 h	9 -12 horas	3 - 5 min
Tipo de unión al receptor	Competitiva irreversible	Competitiva irreversible	No Competitiva reversible	No determinada reversible
Profármaco	Sí	Sí	No	No
Cese de efecto	5 - 10 días	7 - 10 días	3 - 5 días	1 h
Dosis	300 - 600 mg (DC) 75 mg/día (DM)	60 mg (DC) 10 mg/día (DM)	180 mg (DC) 90 mg/12 horas (DM)	15-30 µg/kg (bolo IV) 2-4 µg/kg/min (infusión)



DISCUSIÓN

Referente a la elección del fármaco a utilizar en el caso de los pacientes con un IAMCEST que van a recibir ICP, está indicado efectuar doble antiagregación plaquetaria con AAS y un inhibidor de P2Y12, los preferidos en estos casos son Prasugrel o Ticagrelor, a estos se les debe de añadir un anticoagulante parenteral, como el Ribaroxabán, posterior a la ICP se debe de continuar durante 12 meses. Se aconseja el inicio temprano de la terapia antiagregante para conseguir alcanzar la eficacia del tratamiento de forma precoz, esto es particularmente importante en los casos donde puedan existir retrasos largos.

En el caso de que el diagnóstico de IAMCEST no esté muy claro, se puede esperar hasta conocer la anatomía coronaria para iniciar el tratamiento con inhibidores de P2Y12. Tanto

el Prasugrel como el Ticagrelor se encuentra contraindicado en los pacientes con EVC o ataque isquémico transitorio, anticoagulados previamente o con insuficiencia hepática moderada o grave, el Prasugrel tampoco es la terapia óptima en los pacientes mayores de 75 años con un peso corporal bajo (<60 kg), si se tiene que utilizar se debe de hacer con una dosis reducida de 5 mg. Cuando estos fármacos no están disponibles, se recomienda la utilización de Clopidogrel. El Cangrelor puede ser utilizado al momento de la ICP en los pacientes que no hayan recibido pretratamiento con otro inhibidor de P2Y12 o en quienes no toleren la vía oral¹⁶

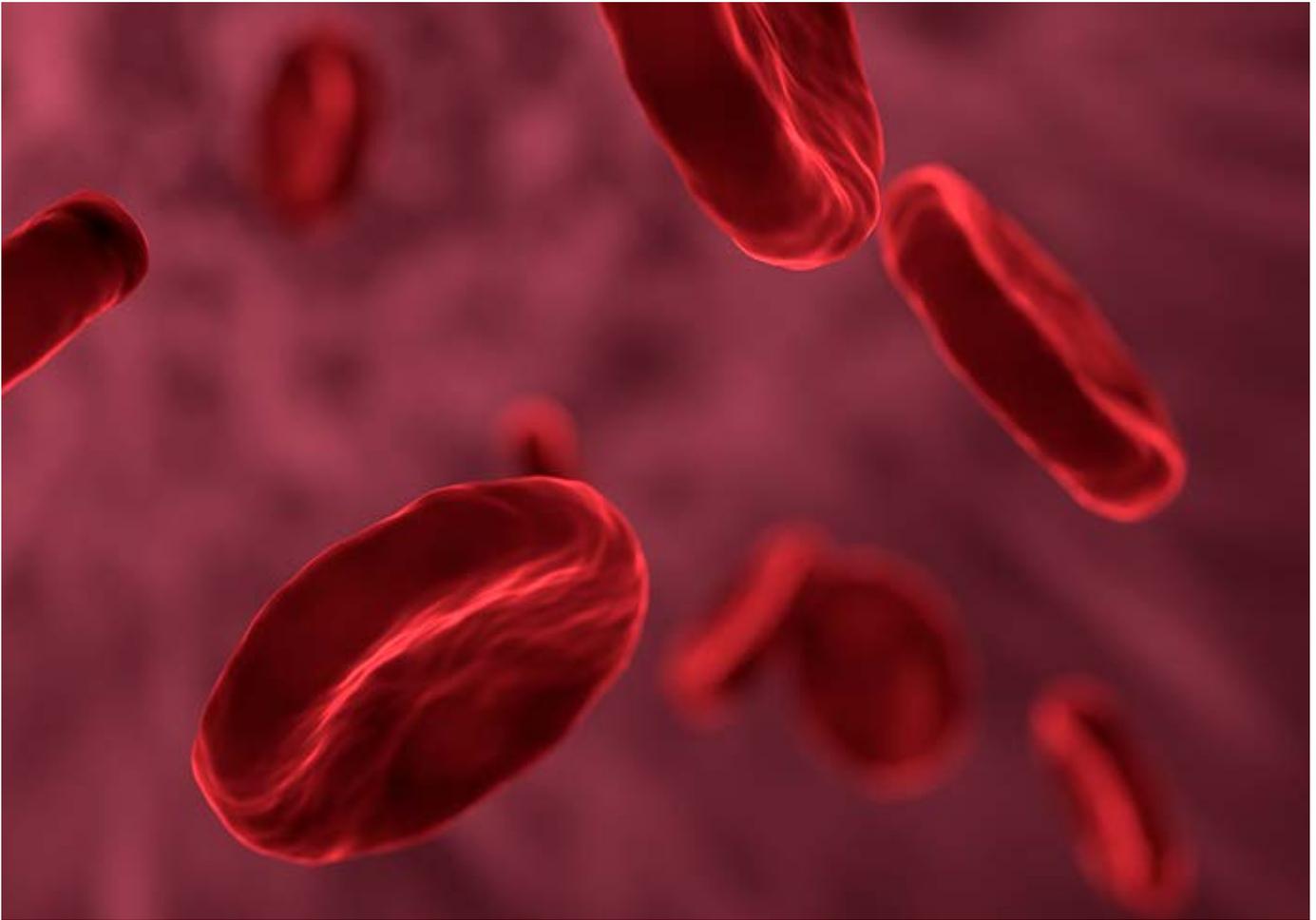
CONCLUSIÓN

Dentro del proceso de hemostasis, las plaquetas se pueden considerar uno de los pilares de soporte al proporcionar tanto

mediadores moleculares para la iniciación y amplificación de la coagulación, como por brindar la superficie en donde se llevará a cabo la hemostasia secundaria durante la fase de propagación. La adecuada antiagregación plaquetaria individualizada, buscando utilizar el mejor fármaco para el tipo de paciente con el que se enfrente proporciona un marcado beneficio al reducir la mortalidad en pacientes con eventos isquémicos. Si bien aún nos encontramos lejos de contar con el antiagregante perfecto, los disponibles hasta el momento cuentan con un buen perfil de seguridad y de prevención secundaria, y son capaces de brindar un beneficio sustancial al paciente.

REFERENCIAS

- ¹ Sellers MB, Tricoci P, Harrington RA. A new generation of antiplatelet agents. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(4):307-12.
- ² Liu F, Tantry US, Gurbel PA. P2Y12 receptor inhibitors for secondary prevention of ischemic stroke. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(8):1149-65.
- ³ Sabouret P, Taiel-Sartral M. New antiplatelet agents in the treatment of acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(3):178-87.
- ⁴ Broos K, Feys H, De Meyer S, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev*. 2011;25(4):155-67.
- ⁵ Sangkuhl K, Shuldiner AR, Klein TE, Altman RB. Platelet aggregation pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(8):516-21.
- ⁶ Rauch A, Paris C. Hemostasis primaria. *EMC Tratado de medicina*. 2018;22(1):1-12.
- ⁷ Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32 Suppl 1:32-8.
- ⁸ Cattaneo M. P2Y12 receptors: structure and function. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S10-6.
- ⁹ Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):195-8.
- ¹⁰ Carrillo-Esper R, Antigua-Bretón YY, Carrillo-Córdova JR. Modelo celular de la hemostasia y utilidad del factor VII recombinante activado en la práctica clínica. *Acta médica grupo ángeles*. 2007;5(1):27-34.
- ¹¹ Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y 12 de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):60-76.
- ¹² 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.
- ¹³ Capodanno D, Angiolillo DJ. Reviewing the controversy surrounding pre-treatment with P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(7):811-20.



REFERENCIAS

- ¹⁴ Trenk D, Hille L, Leggewie S, Stratz C, Nührenberg TG, Aradi D, et al. Antagonizing P2Y12 Receptor Inhibitors: Current and Future Options. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1606-16.
- ¹⁵ Tang XF, Fan JY, Meng J, Jin C, Yuan JQ, Yang YJ. Impact of new oral or intravenous P2Y12 inhibitors and clopidogrel on major ischemic and bleeding events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):568-78.
- ¹⁶ Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Duchi C. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(12):1082.e1-.e61.