

Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂¹ Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso

Platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. Part 1 of 2: Scenario of action, pharmacology, clinical application, and limitations of its use

Germán Campuzano-Maya MD¹

Resumen: las enfermedades cardiovasculares, incluidas las afecciones del corazón, del cerebro y de los vasos sanguíneos en general, representan la primera causa de muerte a nivel mundial, con diecisiete millones y medio de muertes cada año. La prevención primaria y secundaria de las enfermedades aterotrombóticas, como el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular y las enfermedades trombóticas, además de las medidas generales para el control de los factores de riesgo tales como la obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes, se han centrado en el control de la agregación plaquetaria. El antiagregante plaquetario por excelencia o universal, sobre todo en la prevención primaria, es la aspirina y la terapia dual con la combinación de aspirina y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂¹, principalmente el clopidogrel, es usada en la prevención secundaria y en los casos de resistencia a la aspirina. En el momento, se dispone para uso clínico de seis inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂¹: la ticlopidina, el clopidogrel, el prasugrel, el ticagrelor, el cangrelor y el elinogrel. En este primer módulo, de dos que serán presentados, se abordará el uso de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂¹ en la práctica del día a día en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades aterotrombóticas, enfocado en el análisis del papel de las plaquetas en la fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica y la descripción de los seis inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂¹ disponibles ahora y en el futuro. En un segundo módulo se hará una aproximación al concepto de la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂¹, su diagnóstico desde el punto de vista del laboratorio y las diferentes alternativas de manejo cuando se presenta resistencia a uno de estos medicamentos.

Palabras clave: activación plaquetaria, agregación plaquetaria, receptores purinérgicos P2Y₁₂¹, antagonistas del receptor purinérgico P2Y, inhibidores de agregación plaquetaria, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel.

Campuzano-Maya G. Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂¹. Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 13-44.

¹ Médico, especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Grupo de Investigación en Patología Clínica. Medellín, Colombia.

Correo electrónico: gcm@lch.co

Conflicto de intereses: el autor declara que no tiene conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2016; 22: 13-44

Módulo 1 (La Clínica y el Laboratorio), número 119. Editora Médica Colombiana S.A. 2016®
Recibido el 21 de enero de 2017; aceptado el 7 de febrero de 2017

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), y otros órganos afines, las enfermedades cardiovasculares, incluidas las afecciones del corazón, del cerebro y de los vasos sanguíneos en general, representan la principal causa de muerte a nivel mundial con 17.500.000 personas que pierden la vida por esta causa, lo que representa un 31% de todas las muertes por año, 80% de ellas relacionadas con el corazón y el cerebro, y lo más grave, que el 75% de todas estas se presentan en países pobres y en vía de desarrollo, a excepción de África [1]. Se estima que el 1% de la población mundial puede presentar un evento cardiovascular o cerebrovascular por año y cerca del 50% de estos eventos se presentan en pacientes con enfermedad vascular preexistente [2, 3], en la mayoría no diagnosticada previamente, los cuales se pudieron haber prevenido con medidas tan simples como la antiagregación plaquetaria. Colombia no es ajena a esta problemática; la principal causa de morbimortalidad en el país está relacionada con las complicaciones cardiovasculares, con una tasa de mortalidad estimada de 124,2 y 122,9 por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente [4, 5], y con un aumento del 2,4% por año, lo que lo constituye, por lo tanto, en un problema prioritario de salud pública [6]. Lo más grave de esta situación es que en Colombia no hay cultura de antiagregación plaquetaria [7], como sí existe en la mayoría de los países desarrollados [8].

Los enfoques para la reducción del riesgo cardiovascular, tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares, universalmente, se han centrado en cambios del comportamiento, por ejemplo, en la dieta [9], en la actividad física [10] y en dejar de fumar [11], al igual que en mejorar la gestión de los fac-

tores de riesgo, por ejemplo, el buen control de la diabetes [12], de la hipertensión arterial [13], de la obesidad [14] y de los lípidos [15], entre otras medidas. Además de estas intervenciones existe suficiente evidencia científica de que la antiagregación plaquetaria es la piedra angular en la prevención primaria mediante el uso de la aspirina a pequeñas dosis [16] y que la terapia combinada, usualmente dual con un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ como el clopidogrel, lo es en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares, orientada a evitar eventos isquémicos como el infarto agudo de miocardio y la trombosis de las endoprótesis vasculares (más conocida como «estent»), así como los puentes coronarios, la enfermedad trombótica cerebrovascular [17-19] y la enfermedad arterial periférica [20].

El mayor problema de los antiagregantes plaquetarios, como se ha observado en los últimos años, radica en que a pesar de que puedan estar bien indicados y que el paciente tenga buena adherencia a ellos no siempre son suficientes para controlar los eventos adversos de origen trombótico, lo que se ha denominado «resistencia» o «no respuesta» a los antiagregantes plaquetarios, como la aspirina y el clopidogrel, y que ha sido explicado por múltiples mecanismos en cada uno de los casos. Esta situación ha llevado a plantear que la antiagregación plaquetaria, muy similar a cómo se controla la anticoagulación con cumarínicos como la warfarina [21], debe ser evaluada periódicamente y ajustada con base en las pruebas de laboratorio, esto es, brindar al paciente un «tratamiento personalizado», como se ha venido proponiendo insistentemente y desde múltiples escenarios en los últimos diez años en la comunidad científica [22-43] y como ya lo establecen algunas guías de manejo [44-48] y textos especializados de hematología [49].

El objetivo de estos dos módulos es presentar el resultado de una revisión exhaustiva de la literatura médica mundial sobre los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular al clopidogrel, como el más representativo de este grupo, la resistencia a estos y el manejo clínico y del laboratorio, como complemento de un módulo anterior de **MEDICINA & LABORATORIO**, en donde se abordó la «resistencia a la aspirina» [50]. En el primer módulo, que se presentará a continuación en este número de **MEDICINA & LABORATORIO**, se incluyen aspectos relevantes para entender el papel de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ como antiagregante plaquetario, tales como el rol de las plaquetas en la trombosis, que abarca la fisiología de la adhesión y la agregación plaquetaria y los mecanismos para la formación del trombo, así como las principales características de los diferentes inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ disponibles actualmente para uso clínico, o en desarrollo, como antiagregantes plaquetarios, donde se exponen sus mecanismos de acción, la farmacodinámica y farmacocinética, su aplicación clínica, toxicidad y presentación comercial disponible a la fecha.

Un segundo módulo, que se presentará en el siguiente número de **MEDICINA & LABORATORIO**, comprende la resistencia a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, desde su definición y prevalencia hasta su etiología; además, el manejo clínico de la antiagregación plaquetaria con estos inhibidores y las pruebas de función plaquetarias disponibles para el seguimiento de los pacientes bajo esta terapia y la detección de la resistencia a los antiagregantes. Finalmente, se presentarán algunas pautas para el manejo personalizado de la antiagregación plaquetaria, en general, y de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂, en particular.

Papel de las plaquetas en la trombosis

Para comprender cómo funcionan los antiagregantes plaquetarios, cómo utilizarlos y cómo evaluar su respuesta, es indispensable conocer algunos aspectos básicos de las plaquetas y de la coagulación sanguínea en general, los cuales se describen a continuación.

La plaqueta como elemento forme de la sangre

Las plaquetas, uno de los tres elementos formes de la sangre, son pequeños fragmentos del citoplasma de los megacariocitos, producidos a nivel de la medula ósea, que han sido liberadas a la circulación sanguínea; tienen una forma plana y discoidea y miden 3 x 5 µm [51]. Tienen una vida media que oscila entre ocho y nueve días [52], y al final de esta, cuando no son utilizadas, son removidas de la circulación por el sistema reticuloendotelial, particularmente en el bazo [53]. En estado de normalidad, el recuento de plaquetas oscila entre 150.000 y 450.000 por µL, con un volumen corpuscular plaquetario (tamaño) de 6 a 10 femtolitros (fL) [51] y un ancho de distribución de las plaquetas (coeficiente de variación del tamaño) con una valor de referencia que oscila entre 9,6% y 13,1% [54]. Un nuevo parámetro plaquetario de interés clínico, aplicable a las enfermedades cardiovasculares [55, 56], disponible solo en los hemogramas de última tecnología (hemograma tipo VI [57]), es el conocido como índice de plaquetas inmaduras [54, 58], que presenta un valor de referencia que oscila entre el 0,8% y el 6,3% [54]. En la **figura 1** se muestran plaquetas en un extendido de sangre periférica y en la **figura 2** un megacariocito procedente de la medula ósea, en donde se observa la liberación de plaquetas.

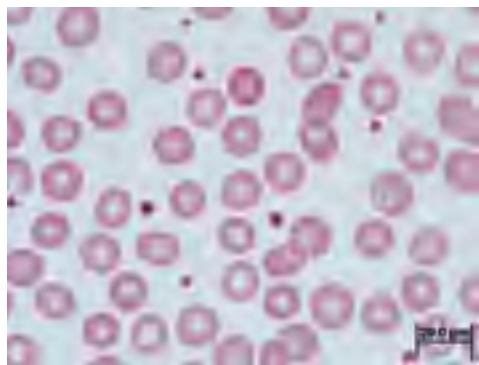


Figura 1. Extendido de sangre periférica. Se observan plaquetas en proporción y morfología normales. Coloración de Wright. 100X. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

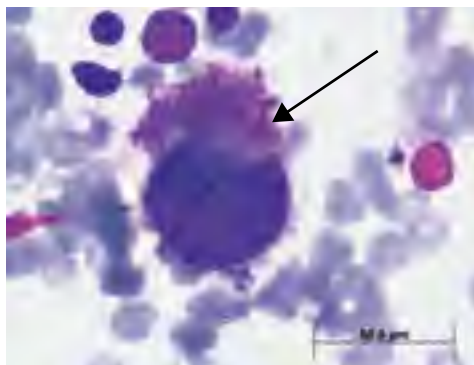


Figura 2. Megacariocito normal de médula ósea. Obsérvese (marcado con flecha) la producción de plaquetas. Coloración de Wright. 1000X. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

Fisiología de las plaquetas

La plaqueta, para lograr su desempeño tanto en los procesos normales como en los anormales para la formación de un trombo, depende de la ocurrencia de tres eventos: a) el enlace superficie-plaqueta o adhesión plaquetaria, b) la activación plaquetaria con cambio de la forma y c) el enlace plaqueta-plaqueta o agregación plaquetaria, como será analizado en los siguientes subtítulos. En la **figura 3** se esquematizan, de manera integral, las principales vías involucradas en los procesos de activación y agregación plaquetaria.

Adhesión plaquetaria

La adhesión inicial de la plaqueta a la superficie íntima vascular ocurre luego de la exposición del colágeno subendotelial debido a una lesión en la pared del vaso y es mediada por la fijación del factor von Willebrand (FvW) a su receptor en la membrana plaquetaria conocido como el complejo de la glicoproteína (GP) Ib-IX-V. De igual manera, las plaquetas se fijan al colágeno de la zona afectada a través del receptor GP VI, una glicoproteína que induce la activación de otros receptores de adhesión plaqueta-

ria al colágeno como la GP Ia/IIa (conocida como integrina $\alpha 2\beta 1$), que en conjunto van a promover una adhesión plaquetaria firme e irreversible [59], como se esquematiza en la **figura 3-A**. Otros componentes que interactúan con las plaquetas para su adhesión al endotelio vascular incluyen la fibronectina, la laminina, la vitronectina, la fibulina y la trombospondina [60].

Activación plaquetaria

La unión plaquetaria firme al endotelio inicia la activación plaquetaria en la que participan diversos receptores de superficie de las plaquetas que al interactuar con ciertas moléculas específicas activan diferentes vías de señalización intraplaquetaria, que proporcionan bucles de retroalimentación positivos importantes para inducir y mantener la activación de la GP IIb-IIIa (conocida como integrina $\alpha IIb\beta 3$), un receptor plaquetario clave en la agregación plaquetaria [59, 61, 62], en el cambio de la forma y en la liberación de los gránulos intraplaquetarios para la formación del trombo plaquetario [59] a través de diferentes vías que se describen a continuación.

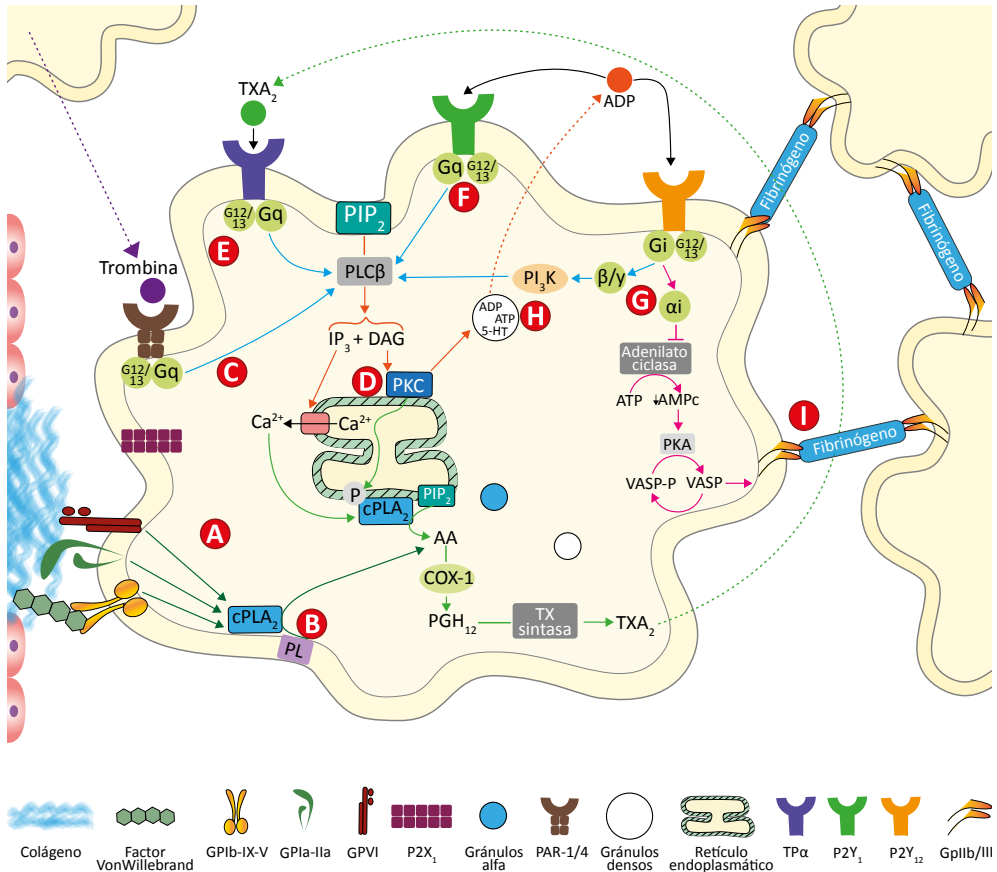


Figura 3. Principales vías de activación y agregación plaquetaria.

Vía del ácido araquidónico

La unión del colágeno a los receptores plaquetarios GP Ib-IX-V, GP VI y GP Ia/IIa activa a la fosfolipasa A₂ (cPLA₂) citoplasmática, una enzima que hidroliza los fosfolípidos de la membrana celular de la plaqueta para dar lugar a la liberación del ácido araquidónico (AA), el cual es convertido en la prostaglandina H₂ (PGH₂) y luego en tromboxano A₂ (TXA₂) por las reacciones catalizadas por las enzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y tromboxano sintasa (TX sintasa), respectivamente [60], como se esquematiza en la figura 3-B.

Vía de la trombina

La secreción de factores procoagulantes por parte de las plaquetas (p. ej. el factor V de la coagulación o factor tisular) y la interacción con los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, cargados negativamente, maximizan la síntesis de trombina, que fue iniciada por la exposición del factor tisular subendotelial durante la lesión vascular.

La trombina interactúa con dos receptores de superficie plaquetaria, los receptores activados por la proteasa-1 (PAR-1) y la proteasa-4 (PAR-4), acoplados a las pro-

teínas G del tipo Gq o G12/13. Una vez el receptor es activado por la trombina, las proteínas G del tipo Gq activan la fosfolipasa C beta (PLC β), que hidroliza el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂) para dar lugar a la formación de inositol trifosfato (IP₃), que induce la liberación de Ca²⁺ a partir de las reservas intracelulares (p. ej. el retículo endoplásmico), y diacilglicerol (DAG), que activa la proteína quinasa C (PKC) [61, 63], como se esquematiza en la **figura 3-C**. Las proteínas G del tipo G12/13, por su parte, activan las proteínas Rho que participan en la estabilización de las adhesiones focales, las cuales contribuyen al cambio de la forma de la plaqueta [63, 64].

El calcio intracelular liberado, igual a como sucede tras la unión del colágeno a las plaquetas, activa la fosfolipasa A₂ (cPLA₂) para dar lugar a la liberación de ácido araquidónico que, a su vez, conduce a un aumento en la producción y posterior liberación del tromboxano A₂ (TXA₂). La proteína quinasa C (PKC), entre sus muchos efectos, produce la fosforilación y activación de la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK-P), una enzima que induce la liberación del contenido de los gránulos plaquetarios incluyendo el adenosín difosfato (ADP) [64], como se esquematiza en la **figura 3-D**.

Vía del tromboxano A₂

El tromboxano A₂ (TXA₂), formado a partir del ácido araquidónico por la enzima COX-1 plaquetaria, se libera a la circulación en donde se une a su receptor en la superficie plaquetaria, el receptor prostanoide de tromboxano alfa (TP α), el cual se encuentra acoplado a proteínas G tipo Gq. Esta unión da lugar a la activación de la vía de la fosfolipasa C beta (PLC β), cuyas acciones corriente abajo fueron previamente descritas, lo que permite que se amplifique el

proceso de activación plaquetaria iniciado por otras vías [60], como se esquematiza en la **figura 3-E**.

Vía del ADP

El ADP, liberado a la circulación a partir de los gránulos densos plaquetarios, activa los receptores purinérgicos, también conocidos como purinoreceptores (P2X₁, P2Y₁ y P2Y₁₂), situados en la superficie de las plaquetas. Estos receptores actúan de forma sinérgica en la activación de la célula: el receptor P2X₁ participa en el cambio de la forma de la plaqueta, mientras que el P2Y₁ es responsable de la activación reversible inicial de la plaqueta y el P2Y₁₂ de la activación prolongada y de la agregación definitiva e irreversible de las plaquetas [65].

Específicamente, la unión del ADP al receptor P2Y₁, por medio de las proteínas G del tipo Gq acopladas, activa la fosfolipasa C beta (PLC β) para generar diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃), cuyas acciones ya fueron descritas, y a través de las proteínas G del tipo G12/13, también acopladas, activa la proteína Rho que da lugar al cambio de forma de la plaqueta, la secreción de los gránulos y la activación del receptor GP IIb/IIIa [63, 64], como se esquematiza en la **figura 3-F**.

Por su parte, la unión del ADP al receptor P2Y₁₂, el cual se encuentra acoplado a proteínas G del tipo Gi, induce la liberación de las subunidades α i y β/γ de la proteína Gi. La subunidad α i inhibe la adenilato ciclasa, lo que evita la formación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) a partir del adenosín trifosfato (ATP) y, por lo tanto, reduce sus concentraciones. A su vez, esto reduce la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP; del inglés, *Vasodilator-Stimulated Phospho-*

protein) por la proteína quinasa A (PKA) a través de la acción del AMPc, lo que estimula la activación del receptor plaquetario GP IIb/IIIa [63, 64]. Es importante resaltar que la proteína VASP en su estado fosforilado (VASP-P) inhibe la activación de este receptor de glicoproteína. Finalmente, la subunidad β/γ activa a la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI₃K), que a su vez activa la fosfolipasa C beta (PLC β) y las señalizaciones celulares posteriores ya descritas [64], como se esquematiza en la **figura 3-G**.

Liberación del contenido de los gránulos plaquetarios

En respuesta a diferentes estímulos las plaquetas activadas liberan el ADP, el ATP, la serotonina (5-HT; hidroxitriptamina) y el calcio de los gránulos densos para favorecer el reclutamiento de nuevas plaquetas y amplificar el proceso de activación plaquetaria como se esquematiza en la **figura 3-H**. Por su parte, la liberación de factores de crecimiento de los gránulos alfa inicia la reparación vascular mientras que las citoquinas provenientes de estos mismos gránulos, al igual que las enzimas lisosomales, activan la respuesta inmune [60].

Agregación plaquetaria

Independientemente del estímulo que conduzca a la activación plaquetaria, su vía final se centra en la activación del receptor plaquetario GP IIb/IIIa, el cual media la unión de plaqueta a plaqueta a través de la interacción simultánea con el fibrinógeno (de origen plasmático o plaquetario), lo que se conoce como puentes de fibrinógeno, y da lugar a la agregación plaquetaria [60], que finalmente forma una masa homogénea de plaquetas, como se esquematiza en la **figura 3-I**. En la etapa final de la formación del trombo el fibrinógeno es convertido en

fibrina por la trombina para estabilizar la agregación plaquetaria presente en el trombo plaquetario.

Mecanismos plaquetarios involucrados en la trombosis

Las lesiones del endotelio vascular, como las que ocurren cuando hay una herida, una ruptura de una placa de ateroma o un trauma producido por un catéter, conducen a la exposición de los elementos de la matriz extracelular subendotelial como el colágeno y el factor de von Willebrand (FvW) que atraen a las plaquetas circulantes al sitio de lesión para que se adhieran de forma firme, irreversible y estable a través de sus receptores específicos de superficie, el GP Ia/IIa, el GP Ib-IX-V y el GPVI, entre otros, lo que produce la adhesión plaquetaria en el sitio de la lesión endotelial [59, 60, 66-69], como se describió previamente y se esquematiza en la **figura 4-A**.

La adhesión plaquetaria conduce a la activación de diferentes cascadas intracelulares, como las ya descritas, que llevan a la liberación en la circulación sanguínea de factores activadores plaquetarios que se encontraban almacenados en los gránulos plaquetarios, como el adenosín difosfato (ADP) y la serotonina (5-HT), o fueron formados *de novo* como el tromboxano A₂ (TXA₂) y la trombina, que promueven las interacciones entre las plaquetas adherentes, así como un mayor reclutamiento e inducción de la activación de las plaquetas circulantes [60, 69], como se esquematiza en la **figura 4-B**.

La activación plaquetaria por estos y otros mediadores (por ejemplo, la epinefrina) conduce a cambios morfológicos de las plaquetas de su forma discoidea en reposo a su forma estrellada activada, expresión de moléculas proinflamatorias como la selec-

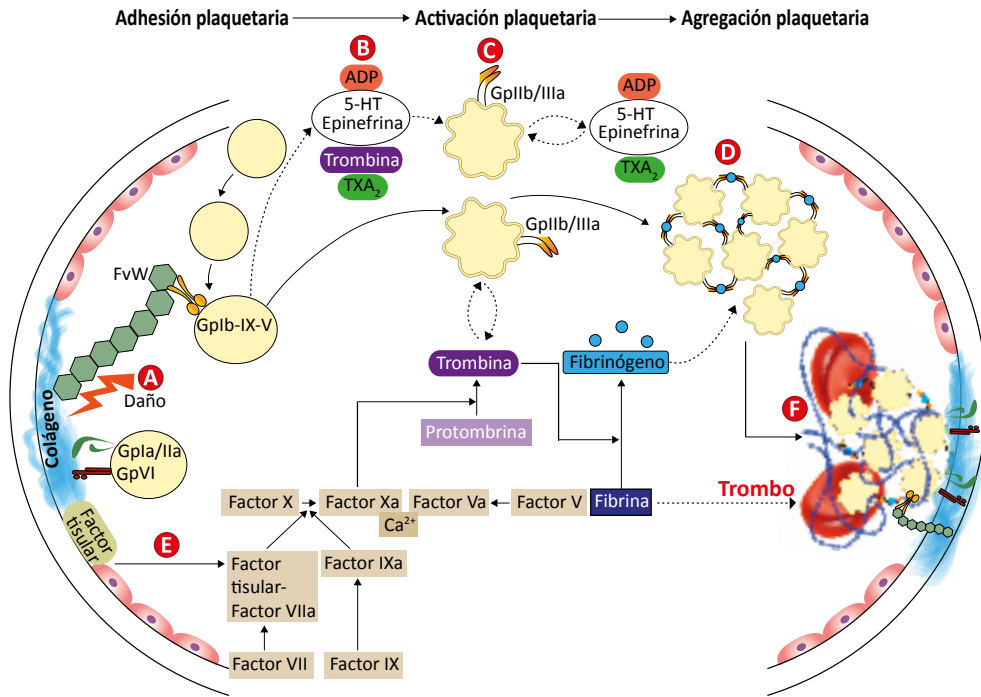


Figura 4. Mecanismos plaquetarios y de los factores de la coagulación sanguínea involucrados en la formación del trombo plaquetario.

tina-P y el ligando CD40 soluble, inicio de la actividad procoagulante de las plaquetas y activación de la GP IIb/IIIa [60, 69], como se esquematiza en la **figura 4-C**. Las plaquetas activadas generan un bucle de retroalimentación positiva que amplifica y perpetúa la respuesta plaquetaria al estímulo original que, en consecuencia, promueve una unión de alta afinidad entre la GP IIb/IIIa activada y sus ligandos extracelulares, el fibrinógeno y el factor de von Willebrand, lo que permite la formación de puentes estables entre plaquetas; proceso que se conoce como agregación plaquetaria [59, 60, 69], como se esquematiza en la **figura 4-D**.

De forma paralela a la activación plaquetaria durante la lesión vascular se expone el factor tisular subendotelial, el cual al entrar en la circulación forma un complejo con el

factor VII activado (VIIa), lo que da inicio a la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, en la que se produce la formación del complejo protrombinasa por el factor Xa, el factor Va y el Ca^{2+} que se unen a los fosfolípidos de membrana plasmática expuestos en la superficie externa de las plaquetas activadas, el cual convierte la protrombina en trombina [59, 69], que como se describió previamente actúa como uno de los activadores plaquetarios más potentes [70, 71], además de que induce la conversión del fibrinógeno a fibrina para estabilizar la agregación plaquetaria y, finalmente, formar un coágulo sólido que da origen al «trombo blanco» o «trombo plaquetario», como se esquematiza en la **figura 4-E**.

Finalmente, la interacción entre las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagu-

lación conduce a la formación de una masa expansible que continúa reclutando más plaquetas a medida que estas alcanzan el microambiente protrombótico y a la que se incorporan otras células sanguíneas, frecuentemente eritrocitos y neutrófilos, y ocasionalmente monocitos que alcanzan el sitio de la lesión en respuesta a componentes secretados por las plaquetas; todos estos componentes en conjunto dan lugar al «trombo rojo» [60], como se esquematiza en la **figura 4-F**. A nivel arterial los trombos son típicamente ricos en plaquetas, mientras que los venosos son pobres en plaquetas y se componen principalmente de fibrina polimerizada y glóbulos rojos [72].

Los antiagregantes plaquetarios en el contexto de la fisiología plaquetaria

Varias de las vías reguladoras plaquetarias previamente descritas pueden ser inhibidas terapéuticamente, lo que representa diversas opciones durante el enfoque antitrombótico. Entre las estrategias utilizadas para este fin se incluyen: a) los antagonistas de los receptores de superficie, por ejemplo, el clopidogrel, el prasugrel, el ticagrelor, el cangrelor, el elinogrel y la ticlopidina, que inhiben el receptor de ADP P2Y₁₂, el vorapaxar y el atopaxar, que ejercen su efecto sobre los receptores de trombina PAR-1 y PAR-4, y el abciximab, la eptifibatida, el tirofiban y el lamifiban, que actúan directamente sobre el receptor de agregación plaquetaria GP IIb-IIIa, y b) los inhibidores de las enzimas de señalización plaquetaria como la aspirina que inhibe la enzima COX-1 [72], cuyos mecanismos de acción serán explicados oportunamente. En la **figura 5** se esquematizan los puntos de acción de los diferentes agentes terapéuticos como alternativas de antiagregación plaquetaria.

Los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ como antiagregantes plaquetarios

Desde una definición general, los antiagregantes plaquetarios son medicamentos o agentes terapéuticos que antagonizan, inhiben o afectan cualquier mecanismo que conduzca a la agregación plaquetaria, ya sea durante la fase de activación y cambio de la forma de las plaquetas o luego de la reacción de liberación de los gránulos densos y la estimulación del sistema prostaglandina-tromboxano. Hasta el momento se conocen seis inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ que han sido utilizados para este fin y están representados por tres tienopiridinas: a) la ticlopidina, b) el clopidogrel y c) el prasugrel, y tres no tienopiridinas: a) el ticagrelor, b) el cangrelor y c) el elinogrel, los cuales serán analizados en los siguientes subtítulos.

Tienopiridinas

Las tienopiridinas corresponden a un grupo de antiagregantes plaquetarios que inhiben los receptores del adenosín difosfato (ADP) del subtipo P2Y₁₂, presentes a nivel de la membrana de las plaquetas [73], y que por muchos años han sido el pilar en el tratamiento del síndrome coronario agudo, en la implantación de estents vasculares por vía percutánea (cateterismo), la revascularización coronaria a cielo abierto [74] y la trombosis cerebrovascular [75]. Hasta el momento, para uso clínico se dispone de tres tienopiridinas: la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel.

Ticlopidina

La ticlopidina (hidrocloruro) fue sintetizada en 1974 [76] y aprobada por la FDA en 1991 bajo el nombre comercial de Ticlid® (Roche)

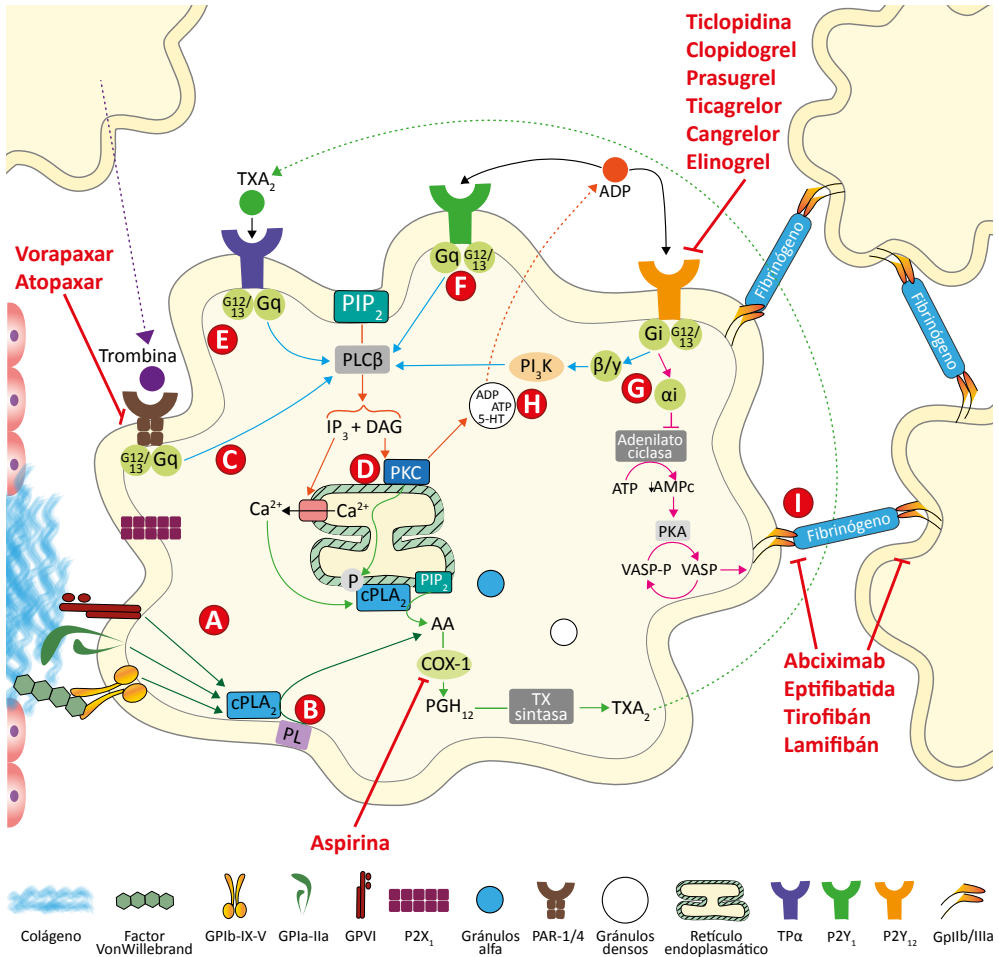


Figura 5. Agentes inhibidores de las principales vías de activación y agregación plaquetaria.

para su uso médico como el primero de los inhibidores de la agregación plaquetaria mediada por el ADP (a través de la inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂) de forma irreversible [77]. En 1996 se demostró que la ticlopidina en combinación con la aspirina, lo que hoy se conoce como terapia dual, podía proteger contra complicaciones trombóticas en los pacientes sometidos a estents coronarios mejor que la anticoagulación intensiva convencional, vigente para ese momento [78].

Vía metabólica

Como se esquematiza en la figura 6, en donde se muestra la vía metabólica de la ticlopidina, una vez administrado el medicamento como una prodroga por vía oral se absorbe a nivel intestinal (véase figura 6-A) y, a través de la circulación portal, llega al hígado en donde es metabolizada rápidamente, al principio en cuatro metabolitos diferentes, de los cuales la 2-oxo-ticlopidina se obtiene por la acción de las

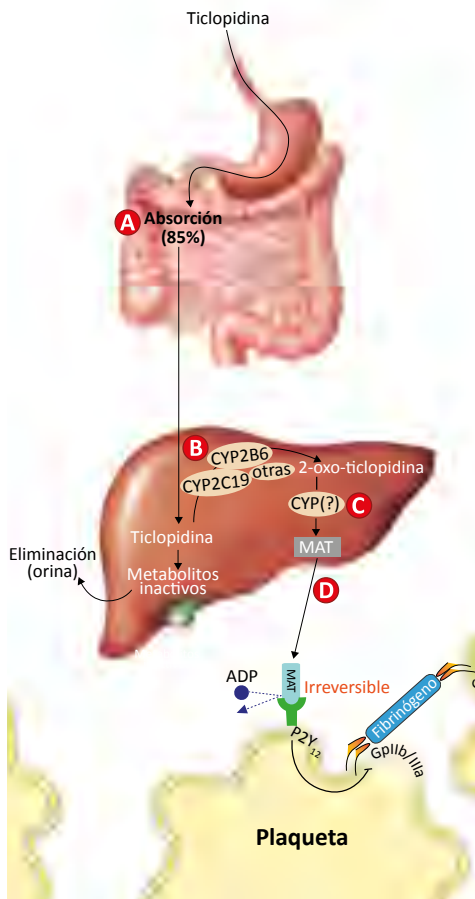


Figura 6. Vía metabólica de la ticlopidina. MAT: Metabolito activo de ticlopidina.

enzimas CYP2C19, CYP2B6 y otras aún no definidas (véase **figura 6-B**). A partir de este metabolito intermedio se obtiene el metabolito activo, cuya identificación aún no se ha establecido, por acción de algunas enzimas de la familia del citocromo P450, que tampoco se conocen hasta ahora (véase **figura 6-C**). Este metabolito activo entra a la circulación sanguínea para unirse de forma selectiva e irreversible al receptor purinérgico P2Y₁₂ localizado en la membrana de las plaquetas, lo que impide que la activación y la agregación plaquetaria inducida por la unión del ADP a este receptor se lleve a cabo durante toda la vida de la

plaqueta (véase **figura 6-D**). Finalmente, los metabolitos inactivos de la ticlopidina son eliminados principalmente por la orina y en menor proporción por las heces (véase **figura 6-E**) [73, 79].

Farmacodinámica y farmacocinética

La ticlopidina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal en más del 80% luego de la administración de una dosis oral de 250 mg [80]; transcurridas aproximadamente dos horas alcanza las concentraciones máximas plasmáticas y da inicio a su metabolismo hepático [73, 77]. El inicio de la actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria se produce alrededor de 24 y 48 horas de la primera dosis, pero el efecto aumenta cuando la dosis se repite, con un pico máximo de actividad luego de tres a cinco días [73]. La vida media de la ticlopidina oscila entre 12 y 22 horas y su eliminación total toma de cuatro a cinco días, 60% por vía renal y 23% gastrointestinal [77]. La administración oral requiere de una dosis de 250 mg dos veces al día [73, 77, 81]. Luego de dos semanas de suspender la ticlopidina la función plaquetaria regresa a sus niveles normales [77].

Aplicación clínica

Hoy, cuando se dispone de otros antiagregantes plaquetarios más eficientes, y sobre todo más seguros, la ticlopidina se usa raramente en eventos cardiovasculares isquémicos agudos debido a su inicio lento y los graves efectos adversos que presenta, los cuales se describirán más adelante. No obstante, los estudios han demostrado que la ticlopidina a dosis altas de administración (250 mg diarios dos veces al día) con la aspirina podrían tener efectos antiplaquetarios rápidos en pacientes con síndrome coronario agudo [82]. Con la llegada del clopidogrel y de los nuevos antiagregantes, la

ticlopidina ya no tiene cabida en el arsenal terapéutico del paciente con enfermedad aterotrombótica y podría aseverarse que hoy hace parte de la historia de la antiagregación plaquetaria más que ser un medicamento que se debe seguir formulando.

Toxicidad

La ticlopidina puede producir, además de las manifestaciones propias asociadas con el grado de trombocitopatía inducida por ella y por la aspirina que usualmente toma el paciente como parte del tratamiento dual, signos de toxicidad expresada en trombocitopenia [83], púrpura trombótica trombocitopénica [84, 85], neutropenia [83, 86, 87], anemia aplásica [88] e hipercolesterolemia [68], que a pesar de ser poco frecuentes pueden ser muy graves, incluso, como en el caso de la trombocitopenia y la neutropenia, conducir a la muerte del paciente [83]. Además de las anteriores manifestaciones, la ticlopidina puede provocar toxicidad hepática, vómitos, diarrea, náuseas y sangrados menores, todos ellos reversibles tras la suspensión del medicamento [73].

Presentación comercial

La ticlopidina se comercializa en tabletas de 250 mg bajo prescripción médica con las denominaciones de marca como Ticlodone® de la casa comercial Almirall S.A. (España) y Sanofi-Aventis Farmacéutica (Colombia; registro vencido o cancelado) y Ticlid® de las casas comerciales Sanofi-Aventis Farmacéutica (Brasil, Argentina, entre otros) y Laboratorios Syntex (Estados Unidos); además, en sus formas genéricas aprobadas por la FDA bajo el nombre «Ticlopidina hidrocloreuro» por Apotex Corp. (Canadá), Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Canadá) y Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (India). En Colombia la comercialización de la ticlopidina por

los laboratorios Genfar S.A. (Ticlopidina), Garmisch Pharmaceutical S.A. (Ticlopid®), Farma (Ticlid®) y Synthesis-GI (Ticlosyn®) se encuentra actualmente descontinuada y la de Sanofi-Aventis Farmacéutica (Ticlodone®) tiene su registro sanitario vencido o cancelado.

Clopidogrel

El clopidogrel (bisulfato), una tienopiridina de segunda generación con mejor desempeño y menor toxicidad que las de primera generación, fue aprobada bajo el nombre comercial Plavix® (Sanofi Pharmaceuticals) por la FDA en 1997 para su uso como inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por el ADP mediante la inhibición directa de la unión de este agonista a su receptor [89], y reemplazó gradualmente el uso de la ticlopidina para el tratamiento del síndrome coronario, incluso hoy, después de la aspirina, es el antiagregante plaquetario más utilizado universalmente [90].

Vía metabólica

Como se esquematiza en la **figura 7**, en donde se muestra la vía metabólica del clopidogrel, una vez administrado el medicamento como una prodroga por vía oral, este se absorbe rápidamente por vía intestinal (véase **figura 7-A**); no obstante, la absorción se ve limitada por la glicoproteína-P en el intestino, codificada por el gen *ABCB1* (del inglés, *ATP-Binding Cassete subfamily B member 1*), la cual actúa como una bomba de eflujo expulsando el medicamento, lo cual puede modificar la actividad antiplaquetaria del mismo (véase **figura 7-B**). El clopidogrel que logra ser absorbido a nivel de las células intestinales llega a través de la circulación portal al hígado en donde es metabolizado por dos vías a saber: en la primera (véase **figura 7-C**), alrededor del 85% del clopidogrel absorbido es hi-

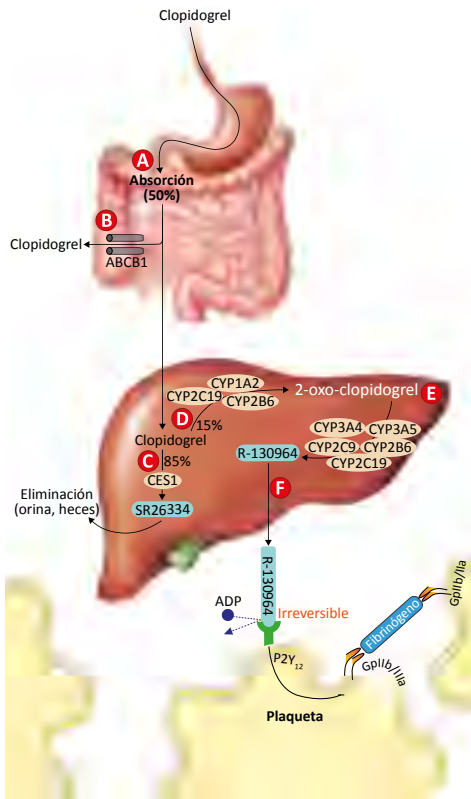


Figura 7. Vía metabólica del clopidogrel.

drolizado por la carboxilesterasa-1 (CES-1) hepática para convertirlo en un metabolito inactivo (SR26334), conocido como clopidogrel-ácido carboxílico, que es eliminado por la orina y las heces, en similares proporciones y en la segunda vía (véase **figura 7-D**), el 15% restante del clopidogrel es metabolizado en el hígado mediante un proceso de oxidación de dos pasos mediado por las enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP): en el primer paso, el clopidogrel es convertido por las enzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6 en un metabolito intermedio, el 2-oxo-clopidogrel (véase **figura 7-E**), el cual, en un segundo paso, es transformado por las enzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6 en el 5-tiol (R-130964), también conocido como

clopidogrel-AM, el metabolito activo del clopidogrel. A partir de este momento, el metabolito activo del clopidogrel entra a circulación sanguínea en donde se une de forma selectiva e irreversible al receptor purinérgico P2Y₁₂, localizado en la membrana de las plaquetas, lo que impide que la activación y la agregación plaquetaria inducida por la unión del ADP a este receptor se lleve a cabo durante toda la vida de la plaqueta (véase **figura 7-F**) [91].

Farmacodinámica y farmacocinética

Sólo alrededor del 50% del clopidogrel administrado por vía oral a una dosis de 75 mg es absorbido en el intestino. La máxima inhibición de la agregación plaquetaria a una única dosis diaria es del 40% al 60% y se alcanza entre dos y seis horas después de la administración, lo que refleja el metabolismo hepático extenso del profármaco. Los metabolitos inactivos representan la mayor parte circulante en el plasma de este medicamento (85%), a concentraciones mil veces más altas que el metabolito activo, y su vida media de eliminación es de unas ocho horas después de ingerido [89, 91]. El clopidogrel es eliminado por orina (50%) y por heces (46%) en los cinco días siguientes a su consumo. La administración oral requiere de dosis repetidas diarias de 75 mg. Luego de aproximadamente cinco días de discontinuar el uso de clopidogrel la agregación plaquetaria regresa a sus niveles basales [89].

Aplicación clínica

El clopidogrel es usada de forma rutinaria para la prevención de eventos trombóticos en enfermedades como el síndrome coronario agudo, cuya administración de una dosis de carga (p. ej. 600 mg) algunas

horas antes de que los pacientes se sometan a la intervención coronaria percutánea ha demostrado tener efectos beneficiosos, principalmente para reducir el riesgo de infarto de miocardio [92]. Igualmente, el clopidogrel está indicado para la reducción de nuevos eventos ateroscleróticos fatales o no, en infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares recientes [89].

El Colegio Americano de Cardiología (ACC, por sus siglas en inglés) y la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés), en sus guías para el manejo del infarto de miocardio con elevación del ST, recomiendan que si el clopidogrel va a ser usado como terapia antiplaquetaria para apoyar la intervención coronaria percutánea luego de la terapia fibrinolítica se debe administrar antes o al momento del procedimiento en los pacientes que no recibieron una dosis de carga previa a una dosis de carga de 300 mg para aquellos que se someten a la intervención dentro de las 24 horas posteriores de recibir la terapia fibrinolítica y a una dosis de carga de 600 mg si la intervención será luego de más de 24 de recibir dicha terapia, seguido en ambos casos de una dosis de mantenimiento de 75 mg diarios luego de la intervención coronaria percutánea. Si el paciente recibió una dosis de carga de clopidogrel con la terapia fibrinolítica se debe continuar con una dosis de clopidogrel de 75 mg al día sin una dosis de carga adicional [93].

Toxicidad

El clopidogrel, similar a la ticlopidina, puede producir, además de las manifestaciones propias asociadas con el grado de trombocitopatía inducida por ella y por la aspirina que usualmente toma el paciente como parte del tratamiento dual, aunque con una toxicidad menor [94], neutropenia por toxicidad medular [95] y trombocitopenia

[96], además de reacciones cutáneas (*rash*) y angioedema [96]. El clopidogrel puede estar asociado con disnea hasta en el 7,8% de los pacientes y ser la razón para abandonar el uso del medicamento en el 0,1% de los pacientes que lo reciben [97]. Además, como toxicidad del clopidogrel los pacientes también pueden presentar diarrea [98], entre otras manifestaciones de intolerancia al medicamento.

Presentación comercial

El clopidogrel se comercializa en Colombia como tabletas de 75 mg bajo múltiples denominaciones de marca, que se presentan ordenadas alfabéticamente, y sus respectivos laboratorios fabricantes tales como: Atelit[®] de Lafrancol, Ateplax[®] de Procaps, Clopidogrel[®] de American Generics, Clopidogrel[®] de Codisa, Clopidogrel[®] de Garmisch Pharmaceutical S.A., Clopidogrel[®] de Genfar S.A., Clopidogrel[®] de La Santé, Clopidogrel[®] de Laproff S.A., Clopidogrel[®] de Mk, Nodit[®] de Legrand S.A., Platemax[®] de BCN Medical Ltda., Plavix[®] de Sanofi-Aventis, Tromboxyl[®] de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Además, bajo la marca Plavix[®] (Sanofi-Aventis) se comercializan tabletas de 75 mg.

Otras marcas comerciales, como Lyvelsa[®] de Bayer, Tiplac[®] de Bussie S.A., Iscover[®] de Bristol Mayers, Tisten[®] de Farma, Clopivas[®] de Biotoscana y Flusan[®] de Takeda S.A.S., se encuentran descontinuadas para su comercialización en el país y, como es el caso de Terotrom[®] de Biogen, Clopidogrel[®] de Sandoz-Novartis y Hogel[®] de Anzg Ltd. su registro INVIMA se encuentra actualmente vencido o cancelado.

Prasugrel

El prasugrel (clorhidrato) es una tienopiridina de tercera generación, aprobada en 2009 por la FDA bajo el nombre comercial Effient[®], que

inhibe la activación y la agregación plaquetaria, de manera irreversible, mediante el bloqueo de los receptor P2Y₁₂ del ADP presente en la superficie de las plaquetas [99, 100].

Vía metabólica

Como se esquematiza en la **figura 8**, en donde se muestra la vía metabólica del prasugrel, una vez administrado el medicamento como una prodroga por vía oral, este se absorbe rápidamente, por vía intestinal (véase **figura 8-A**) y, al igual que el clopidogrel, su absorción está limitada por el eflujo mediado por la glicoproteína-P (véase **figura 8-B**). A nivel de las células intestinales el prasugrel es rápidamente hidrolizado por la carboxilesterasa-2 (CES-2) al metabolito tiolactona inactivo, el 2-oxo-prasugrel (R-95913); reacción que también se puede presentar en el torrente sanguíneo (véase **figura 8-C**). Este metabolito intermedio llega por sangre portal al hígado donde es oxidado en un solo paso, principalmente por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y en menor proporción por las enzimas CYP2C19, CYP2C9, CYP3A5 y CYP2D6, lo que lo convierte en el metabolito activo R-138727 (véase **figura 8-D**), el cual entra a la circulación sanguínea para unirse de forma selectiva e irreversible al receptor purinérgico P2Y₁₂ localizado en la membrana de las plaquetas, lo que impide que la activación y la agregación plaquetaria inducida por la unión del ADP a este receptor se lleve a cabo durante toda la vida de la plaqueta (véase **figura 8-E**). Los compuestos inactivos derivados del prasugrel o su metabolito activo son eliminados por la orina y por las heces (véase **figura 8-F**) [91, 100].

Farmacodinámica y farmacocinética

En comparación con el clopidogrel, el prasugrel se absorbe más rápidamente y en

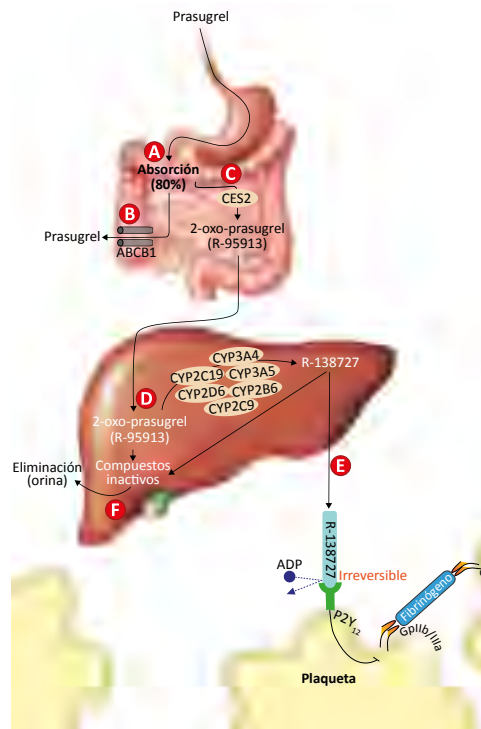


Figura 8. Vía metabólica del prasugrel.

mayor proporción (alrededor del 80%), por lo que su metabolito activo, luego de la rápida hidrólisis intestinal del compuesto parental, puede ser detectado en el plasma luego de solo 15 a 30 minutos después de la administración oral. Su metabolito activo representa cerca del 70% del prasugrel administrado y presenta una vida media de siete horas [91, 100]. Alrededor de un 50% de inhibición de la agregación plaquetaria se produce luego de una hora de administrada una dosis de carga de 60 mg de prasugrel, con un pico máximo de inhibición del 80% [100]. El metabolito activo es metabolizado en dos compuestos inactivos por S-metilación o conjugación con cisteína. El 68% de la dosis administrada de prasugrel se excreta por la orina y el 27% por las heces en forma de metabolitos inactivos [100, 101]. La administración oral

requiere de una dosis inicial de carga de 60 mg seguida de una dosis única diaria de 10 mg. La agregación plaquetaria regresa gradualmente a los valores basales luego de cinco a nueve días de la interrupción del prasugrel [100].

Aplicación clínica

El prasugrel está indicado para reducir la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos (incluyendo la trombosis de estent) en pacientes con síndrome coronario agudo que deben ser sometidos a intervención coronaria percutánea. El ensayo clínico de fase III que comparaba el régimen de uso del prasugrel a una dosis de carga de 60 mg y una dosis de mantenimiento diaria de 10 mg, con el régimen de uso del clopidogrel a una dosis de carga de 300 mg y una dosis de mantenimiento de 75 mg en pacientes con síndrome coronario agudos con intervención coronaria percutánea programada demostró que la terapia con prasugrel reduce significativamente las tasas de eventos isquémicos, pero representa un mayor riesgo de eventos hemorrágicos importantes, incluyendo hemorragia fatal; por su parte, la tasa de accidente cerebrovascular y mortalidad por causas cardiovasculares fue similar entre los dos grupos de tratamiento [102].

No obstante, las conclusiones sobre las ventajas del prasugrel respecto al clopidogrel en los pacientes con síndrome coronario agudo todavía difieren en muchas investigaciones recientes. Almendro-Delia y colaboradores [103] realizaron un estudio retrospectivo de 525 pacientes con síndrome coronario agudo admitidos en la Unidad de Cuidados Coronarios del Departamento de Cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España) y los resultados no mostraron diferencias significativas entre el cambio del

tratamiento a prasugrel y la continuación del uso del clopidogrel, en términos de sangrado y eventos trombóticos. Por su parte, Olson y colaboradores [104] compararon retrospectivamente 10.963 pacientes con síndrome coronario agudo que tomaron clopidogrel o prasugrel de acuerdo a la base de datos *Truven Health Analytics MarketScan*, y concluyeron que los dos tratamientos tenían efectos similares en cuanto al tiempo de ingreso al hospital (más de 12 meses), pero que el clopidogrel fue mejor que el prasugrel en cuanto al número de hospitalizaciones durante el primer mes de tratamiento [104].

En contraste, Kozinski y colaboradores [105] demostraron que el prasugrel reduce la alta reactividad plaquetaria al tratamiento tras el consumo de clopidogrel en 71 pacientes con síndrome coronario agudo que van a ser sometidos a intervención coronaria percutánea. Así, el prasugrel todavía no es candidato para sustituir el clopidogrel como medicamento de rutina en los pacientes con síndrome coronario agudo, pero puede ser una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con resistencia al clopidogrel. La razón detrás de esto puede ser debido a que las mutaciones de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9 afectan la antiagregación plaquetaria inducida por el clopidogrel, pero no la producida por el prasugrel [106].

Toxicidad

El prasugrel, similar a sus predecesores, la ticlopidina y el clopidogrel, puede producir, además de las manifestaciones propias asociadas con el grado de trombocitopatía inducida por él y en combinación con la aspirina como parte del tratamiento dual, manifestaciones de toxicidad que incluyen trombocitopenia (0,3% de los pacientes), neutropenia (menos del 1% de los pacientes) y púrpura trombótica trombocitopénica

[100]. Además, se sospecha que tiene alguna relación con el desarrollo de cáncer, en particular de ubicación colorectal [107]. Finalmente, debido al aumento en el riesgo de sangrado no está indicado su uso en ciertas poblaciones de pacientes como los mayores de 75 años, con un peso corporal menor de 60 kilogramos, con historia de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o con posibilidad de someterse a cirugía de revascularización coronaria [100, 108, 109].

Presentación comercial

El prasugrel se comercializa bajo la denominación de marca como Effient® de Eli Lilly y Cía. en tabletas de 5 mg y de 10 mg. En Colombia, la comercialización de las tabletas en su presentación de 5 mg se encuentra actualmente descontinuada.

Antagonistas directos contra el receptor plaquetario P2Y₁₂

En este grupo se incluyen los inhibidores no tienopiridinas del receptor plaquetario P2Y₁₂, como el ticagrelor, el cangrelor y el elinogrel, que serán analizados en los siguientes subtítulos.

Ticagrelor

El ticagrelor, originalmente conocido como AZD6140, fue aprobado por la FDA en 2011 bajo el nombre de Brilinta® (AztraZeneca LP) para la reducción de la tasa de eventos cardiovasculares tromboticos en pacientes con síndrome coronario agudo [110]. Esta molécula se deriva de una nueva clase de sustancias químicas, las ciclopentil-triazol-pirimidinas [99, 111, 112], que son totalmente distintas a las tienopiridinas [113], las cuales se unen al receptor P2Y₁₂ en un sitio distinto e inhiben, de forma no competitiva y reversible, la señalización del receptor plaquetario P2Y₁₂ [114, 115].

Vía metabólica

Como se esquematiza en la **figura 9**, en donde se muestra la vía metabólica del ticagrelor, después de ser administrado por vía oral es rápidamente absorbido a nivel intestinal; no obstante, este proceso se puede ver ligeramente afectado por el mecanismo de eflujo a través del ABCB1 [116] (véase **figura 9-A**). A diferencia de los medicamentos anteriores, el ticagrelor no requiere de biotransformación para su activación, por lo que puede llegar directamente a la circulación sanguínea y unirse de manera reversible, pero selectiva, al receptor P2Y₁₂ de la membrana plaquetaria (véase **figura 9-B**). Esta unión produce una inhibición no competitiva de la activación plaquetaria inducida por el ADP durante toda la vida de la plaqueta y, en consecuencia, la agregación plaquetaria mediada por la activación del receptor GpIIb/IIIa [117, 118]. El ticagrelor también puede llegar por sangre portal al hígado, donde es metabolizado en más de 10 metabolitos diferentes, siendo el AR-C124910XX el principal metabolito activo circulante. Este metabolito es formado mediante un proceso de O-desmetilación por la enzima CYP3A4/5 y puede, de forma equipotente, inhibir reversiblemente el receptor P2Y₁₂ [91, 117, 118] (véase **figura 9-C**). Finalmente, un tercio de los metabolitos de ticagrelor se excretan en la orina y dos tercios en las heces (véase **figura 9-D**) [91, 119].

Farmacodinámica y farmacocinética

En comparación con las tienopiridinas, que son prodrogas, el ticagrelor, luego de ser administrado en dosis entre 100 mg y 400 mg y ser rápidamente absorbido (alrededor de 1,5 horas), con una biodisponibilidad media absoluta de aproximadamente el 36%, puede inhibir directamente el receptor P2Y₁₂ sin necesidad de ninguna con-

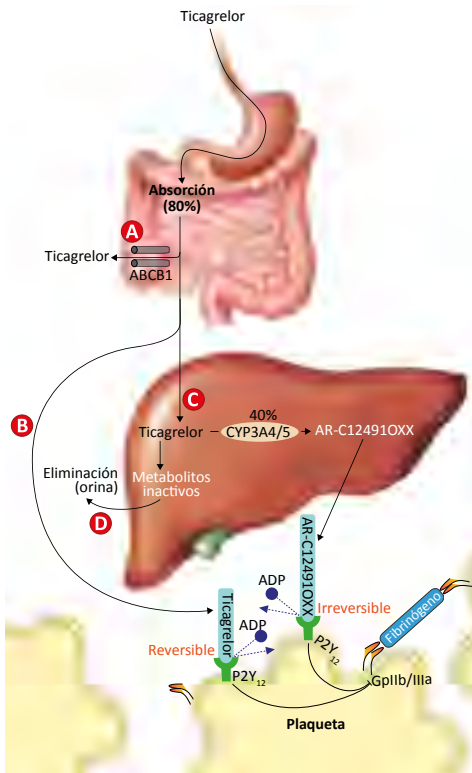


Figura 9. Vía metabólica del ticagrelor.

versión hepática [110, 118, 120]; no obstante, el metabolismo hepático representa la principal vía de eliminación del ticagrelor [110]. El metabolito activo es generado por la CYP3A hepática luego de 2,5 horas de administrado el medicamento y alcanza concentraciones plasmáticas de aproximadamente el 40% del compuesto parental [110, 118]. Este metabolito activo presenta una actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria igual de potente que el ticagrelor [91, 110].

La tasa de inhibición del ticagrelor puede alcanzar el 95% en dos a cuatro horas y puede tener efecto antiagregante a partir de las dos horas después de haber sido ingerido, aún sin dosis de carga [121]. La vida media es de 6 a 9 horas para el ticagrelor y 8 a 12

horas para su metabolito activo, por lo que el efecto residual es más corto que las tienopiridinas, de ahí la necesidad de administrarse cada 12 horas [118, 122]. La eliminación del ticagrelor y su metabolito activo se da 58% en las heces y 26% en la orina y luego de cinco días de suspendido el medicamento la función plaquetaria vuelve a los niveles basales; tiempo más corto que con los anteriores medicamentos [110]. Además, y de vital importancia desde el punto de vista clínico, el polimorfismo genético de CYP no tiene impacto sobre el ticagrelor, por lo que es eficaz en pacientes con resistencia al clopidogrel [123].

Aplicación clínica

El ticagrelor, en combinación con la aspirina a una dosis de 75 mg a 100 mg, está indicado en el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, de forma más eficiente que el clopidogrel para reducir las complicaciones cardiovasculares a futuro [97]. El ticagrelor, en comparación con el clopidogrel, tiene efectos antiplaquetarios más altos y consistentes que pueden reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular en pacientes con síndrome coronario agudo y pacientes con infarto de miocardio previo, con similar riesgo de sangrado [124-126]. Incluso, Shah y colaboradores [95] han informado que el ticagrelor puede ser utilizado como alternativa en la neutropenia inducida por clopidogrel.

El ticagrelor se considera seguro en pacientes con daño renal severo y no requiere ajustes de la dosis debido a esta circunstancia [127, 128]; además, ha demostrado ser una estrategia costo-eficiente en el tratamiento de la enfermedad coronaria aguda en Colombia [129].

El ticagrelor, además del efecto antiagregante, inhibe la captación de adenosina de los eritrocitos, probablemente a través del transportador equilibrativo de nucleósidos-1 (ENT1; del inglés, *Equilibrative Nucleoside Transporter 1*) [130], lo cual posiblemente explica el aumento en el flujo sanguíneo de las arterias coronarias y, por lo tanto, la reducción en el tamaño del infarto del miocardio, encontrado en un modelo canino de trombosis coronaria [131].

De acuerdo con el estudio PLATO (del inglés, *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), en los casos en los que es necesario suspender la antiagregación plaquetaria, por ejemplo, para una cirugía, el ticagrelor, que inhibe la agregación plaquetaria de manera reversible, a diferencia de la mayoría de los antiagregantes convencionales, se puede suspender 24 a 72 horas antes del procedimiento [132, 133], mientras que las tienopiridinas deben ser discontinuadas una semana antes del procedimiento programado.

Toxicidad

El ticagrelor, similar a la totalidad de los antiagregantes plaquetarios, además de las manifestaciones propias asociadas con el grado de trombocitopatía inducido por su uso y el de la aspirina como parte del tratamiento dual, puede producir disnea y bloqueos de conducción. La disnea, cuando se presenta, usualmente aparece al principio del tratamiento con el ticagrelor y hasta en el 13,8% de los pacientes que lo toman [97], sin ninguna relación con enfermedad pulmonar o cardiovascular preexistente [134, 135]. La disnea surge como un efecto secundario dependiente de la dosis y puede ser transitoria o persistente durante todo el tratamiento [136, 137], lo que puede conducir a la interrupción del mismo hasta en el 0,9% de los casos [97]. Además, es impor-

tante anotar que la aparición de disnea no compromete la calidad de la antiagregación en los resultados clínicos [135]. La disnea se explica por una posible inhibición de los receptores P2Y₁₂ a nivel de las neuronas [138].

En los pacientes que reciben ticagrelor también se puede presentar bloqueo de conducción cardiaca con pausas ventriculares de más de tres segundos de duración hasta en el 5,8% de los pacientes que, como sucede con la disnea, usualmente se produce al principio del tratamiento, la mayoría de las veces de forma asintomática; representan poco riesgo para el paciente [139, 140] y regresan cuando se discontinúa el medicamento [97]. Otras manifestaciones de toxicidad del ticagrelor incluyen hiperuricemia [141-144] y elevación de la creatinina sérica [141, 142], cambios que pueden regresar al suspender el medicamento. Estos cambios usualmente se resuelven al mes de la interrupción del tratamiento. Se ha descrito como complicación relacionada con el ticagrelor el desarrollo de rabdomiolisis por posible interacción de este con altas dosis de atorvastatina (80 mg) [145].

Además de las reacciones de toxicidad antes citadas se han descrito prurito, exantema, vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia (particularmente en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*) [146], estreñimiento, mareo, cefalea, parestesia, vértigo y confusión; manifestaciones de toxicidad que pueden ser tan serias como para discontinuar el tratamiento instalado [136, 137]. También se han descrito como toxicidad del ticagrelor el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con aumento significativo de los niveles séricos de la proteína C reactiva [147], y la púrpura trombótica trombocitopénica [148]. Hasta el momento no se ha demostrado resistencia al ticagrelor.

Presentación comercial

La presentación comercial del ticagrelor en Estados Unidos, al igual que en Colombia, se distribuye bajo la denominación Brilinta® (Astra-Zeneca) y en la Comunidad Europea como Brilique® (AstraZeneca PLC, Londres, Reino Unido) en tabletas de 60 mg y 90 mg. En Colombia solo está disponible la presentación de 90 mg.

Cangrelor

El cangrelor, aprobado por la FDA en 2015 bajo el nombre Kengreal® (The Medicines Company) [149] y también conocido como AR-C69931MX, es un análogo del ATP de administración intravenosa, que inhibe de manera directa y reversible, sin necesidad de biotransformación, el receptor plaquetario P2Y₁₂ [99, 111, 150, 151].

Vía metabólica

Como se esquematiza en la **figura 10**, en donde se muestra la vía metabólica del cangrelor, al ser administrada en su forma activa a través de infusión venosa no sufre ninguna biotransformación, como sucede con las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel), lo que evita, de esta manera, la absorción intestinal y logra un efecto más directo y casi inmediato (aproximadamente dos minutos) sobre la actividad plaquetaria (véase **figura 10-A**). Una vez en la circulación sanguínea el cangrelor se une de forma selectiva, pero reversible, al receptor purinérgico P2Y₁₂, localizado en la membrana de las plaquetas, para impedir que la activación y agregación plaquetaria inducida por la unión del ADP a este receptor se lleve a cabo durante el tiempo que dura la acción de la droga (tres a seis minutos) (véase **figura 10-B**). En el plasma el cangrelor es metabolizado por desfosforilización a su metabolito nucleósido (ARC-69712XX), el cual es inactivo, y luego es eliminado por heces y orina (véase **figura 10-C**) [151, 152].

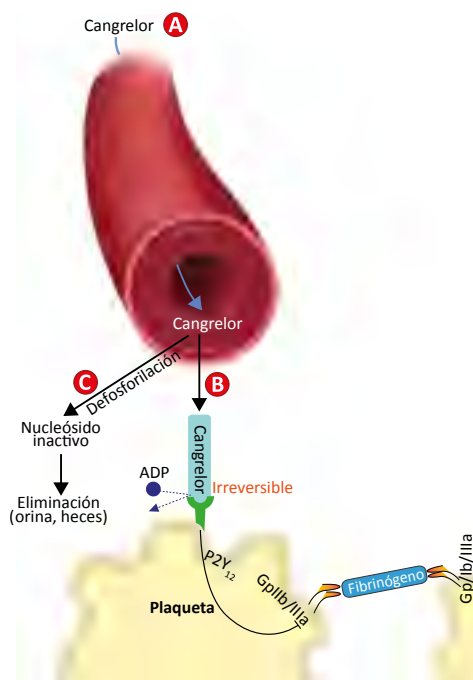


Figura 10. Vía metabólica del cangrelor.

Farmacodinámica y farmacocinética

El cangrelor tiene un inicio rápido y una vida media corta. Luego de un bolo intravenoso de 30 µg/kg, seguido de una infusión intravenosa de 4 µg/kg/min (por al menos dos horas), se produce la inhibición directa y dependiente de la dosis de la agregación plaquetaria desde los dos minutos, con un estado de inhibición estable entre los tres y cinco minutos [151-154]. Este medicamento, al igual que el ticagrelor, no requiere conversión hepática para ejercer su acción inhibitoria [154, 155]; además, es rápidamente distribuido y metabolizado a su nucleósido inactivo en el plasma.

La vida media de eliminación del cangrelor es de unos tres a seis minutos independientemente de la dosis, con una eliminación del 58% por la orina y el 35% por las heces,

presumiblemente después de la excreción biliar [150-152]. Después de suspender la infusión, el efecto antiagregante disminuye rápidamente y la función plaquetaria vuelve a la normalidad en una hora [150-152, 154].

Aplicación clínica

El cangrelor está indicado como complemento de la intervención coronaria percutánea para reducir las complicaciones vasculares en pacientes que no han sido tratados con otro inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ y que no se les ha administrado un inhibidor de la GP IIb/IIIa [151]. En el ensayo clínico fase III CHAMPION PHOENIX (*Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention*; NCT01156571) realizado en más de 11.000 pacientes con angina estable, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST, sometidos a intervención coronaria percutánea, se encontró que la administración al momento del procedimiento de cangrelor intravenoso es superior al clopidogrel oral para reducir el riesgo combinado de muerte, infarto de miocardio, repetición de la revascularización coronaria y trombosis de los estents [156]. En contraposición, el cangrelor aumenta ligeramente la posibilidad de presentar sangrado en comparación con el clopidogrel (5,2% frente al 3,1% en las intervenciones femorales y 1,5% frente al 0,7% en las radiales) [157].

Desafortunadamente, dos grandes ensayos clínicos de fase III paralelos realizados en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, el CHAMPION PCI (NCT00305162; n= 8.877) y el CHAMPION PLATFORM (NCT00385138; n=5.362), no demostraron una mayor eficacia del

cangrelor frente al clopidogrel [158] o el placebo [159] para reducir los eventos isquémicos periprocesales, pero sí incremento de sangrado, por lo que fueron terminados antes de tiempo, aunque es importante resaltar que estos se completaron antes del diseño y conducción del ensayo CHAMPION PHOENIX [151, 160]. A pesar de esta presunta falta de impacto clínico, la posibilidad de que sea administrado vía parenteral y su efecto antiagregante reversible lo hace un candidato atractivo y fiable para ser utilizado en pacientes de riesgo.

Toxicidad

Como ya se mencionó el cangrelor incrementa el riesgo de sangrado respecto al clopidogrel [157]. En el ensayo CHAMPION PHOENIX, la tasa de interrupción del medicamento debido a episodios hemorrágicos fue del 0,3% para el cangrelor y del 0,1% para el clopidogrel [151]. Por su parte, la tasa de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos no hemorrágicos con el cangrelor es baja y similar a la del clopidogrel (0,5% frente al 0,4%) [161].

Similar a como se presenta con el ticagrelor, aunque en menor proporción, el cangrelor puede producir disnea en el 1,0% al 1,4% de los pacientes y en mayor proporción que el clopidogrel (0,3% al 0,5%) [158, 159, 161]. Otros efectos emergentes durante el tratamiento con cangrelor incluyen la agitación, la diarrea y el dolor de pecho [161]. Además, el cangrelor puede producir reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, broncoespasmo, angioedema y estridor con mayor frecuencia que en el control, al igual que empeoramiento de la función renal en los pacientes con insuficiencia renal grave (3,2%) [151]. Hasta el momento no se ha informado resistencia al cangrelor.

Presentación comercial

El cangrelor se comercializa bajo la denominación de marca Kengreal® (The Medicines Company) en ampollas de 50 mg, en forma de polvo liofilizado para ser diluidas en agua estéril. En Colombia, a la fecha, este medicamento no está disponible.

Elinogrel

El elinogrel, conocido previamente como PRT060128, es un fármaco desarrollado por Portola Pharmaceuticals Inc., que se encuentra actualmente en estudios de ensayos clínicos de fase IIb, el cual pertenece a una clase única de antiagregantes plaquetarios conocidos como sulfonilureas, que puede ser administrado tanto por vía oral como por vía intravenosa [162] y que ejerce una acción directa y reversible sobre la agregación plaquetaria mediante la inhibición de los receptor plaquetarios P2Y₁₂ [163].

Vía metabólica

Como se esquematiza en la **figura 11**, en donde se muestra la vía metabólica del elinogrel, este puede ser administrado tanto por vía intravenosa como por vía oral en su forma activa, por lo que no requiere ninguna biotransformación para ejercer su acción (véase **figura 11-A**). Una vez en la circulación sanguínea se une de forma selectiva, pero reversible, al receptor purinérgico P2Y₁₂ localizado en la membrana de las plaquetas para impedir la activación y agregación plaquetaria inducida por la unión del ADP a este receptor durante toda la vida de la plaqueta (véase **figura 11-B**). Este compuesto es metabolizado en el plasma por demetilación para formar el PRT060301, el cual se ha determinado como el único metabolito circulante en el plasma y presente en orina y heces (22,4% del total de la dosis) (véase **figura 11-C**) Además, el elinogrel inalterado es considerado el componen-

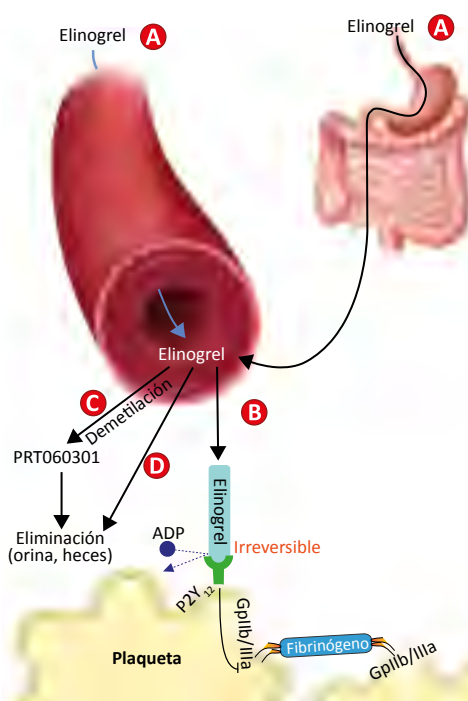


Figura 11. Vía metabólica del elinogrel.

te dominante circulante en el plasma y en la orina y las heces (66,2% del total de la dosis) (véase **figura 11-D**) [91, 162].

Farmacodinámica y farmacocinética

El elinogrel, a diferencia de todos los inhibidores anteriores, se puede administrar por vía oral e intravenosa [163] en dos formas farmacológicamente idénticas con diferentes dosis y no requiere procesos de activación metabólica, lo que permite que presente menor variabilidad entre los pacientes y menos interacciones fármaco-fármaco clínicamente relevantes [160]. El elinogrel, en su formulación oral (10-800 mg), tiene una vida media de once a doce horas, y endovenosa (40 mg) de 50 minutos; es excretado independiente de su presentación sin cambios, aproximadamente el 56% del total de la dosis adminis-

trada por la orina y alrededor del 48% en las heces [91, 162]. La formulación endovenosa tiene su inhibición plaquetaria máxima a los 20 minutos de ser administrado, con recuperación de la totalidad de la función plaquetaria luego de dos horas [163]. Cuando la administración es oral la agregación plaquetaria retorna transcurridas 8 a 24 horas.

Aplicación clínica

El elinogrel se perfila como un antiagregante plaquetario particularmente útil en las intervenciones coronarias percutáneas. En el ensayo clínico piloto de fase IIa, denominado ERASE-MI (del inglés, *Early Rapid Reversal of Platelet Thrombosis With Intravenous PRT060128 before PCI to Optimize Reperfusion in Acute Myocardial Infarction*; NCT00546260), no se encontró, en comparación con el placebo, aumento en las tasas de sangrado ni de eventos adversos en 70 pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST a los que les fue administrado elinogrel a dosis iguales o menores de 60 mg, en un solo bolo intravenoso, antes de ser sometidos a intervención coronaria percutánea y que recibieron terapia concomitante con clopidogrel a una dosis de carga de 600 mg, seguido de una dosis de carga de 300 mg cuatro horas después del procedimiento. Sin embargo, el ensayo se detuvo prematuramente por razones administrativas y la confirmación de la dosis no fue establecida [164]. Asimismo, desde una perspectiva farmacodinámica, se encontró cierta evidencia de que el elinogrel es eficaz en los pacientes «no respondedores» a la terapia con clopidogrel [165].

Por su parte, el ensayo clínico de fase IIb conocido como INNOVATE-PCI (del inglés, *Intravenous and Oral Administration of elinogrel to Evaluate Tolerability and Efficacy in Non-Urgent PCI Patients*; NCT00751231), realizado en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a inter-

venciones coronarias percutáneas no urgentes, a los que se les administró elinogrel por vía intravenosa (80 mg o 120 mg) antes del procedimiento, seguido de una dosis por vía oral de elinogrel (50 mg, 100 mg o 150 mg dos veces al día) en comparación con el clopidogrel administrado a una dosis de carga de 300 mg o 600 mg antes de la intervención, seguido de dosis diarias de 75 mg por 120 días [166, 167], demostró que el elinogrel no se asocia significativamente con sangrado mayor o menor medido por trombólisis en infarto de miocardio, aunque hubo un aumento en el sangrado que requiere atención médica, principalmente en el sitio de acceso vascular; además, una mayor incidencia de los resultados clínicos combinados (muerte, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización del vaso sanguíneo, trombosis del estent) y efectos adversos respecto al clopidogrel [167]. De manera adicional, un subestudio del INNOVATE-PCI demostró que el elinogrel presenta una inhibición más rápida y más potente de la agregación plaquetaria en comparación del clopidogrel; efecto que se mantuvo incluso después de cambiar la dosificación intravenosa a la oral en las primeras 24 horas del periodo periprocesales [168].

Toxicidad

Igual a como se presenta con el ticagrelor y con el cangrelor, aunque en menor proporción que en estos dos, con el elinogrel también se puede producir disnea hasta en un 12,3% de los pacientes que reciben este medicamento, en mayor proporción que el clopidogrel (3,8%), sin ser causa de suspensión del tratamiento [167].

Además del sangrado en el sitio de acceso vascular, otros eventos adversos del elinogrel reportadas en el estudio INNOVATE-PCI incluyen la elevación de tres veces más de los niveles de las enzimas hepáticas, gene-

ralmente de forma asintomática y luego de 60 días del inicio del tratamiento (4,4% frente a 1,0% con clopidogrel) [160, 167]. Además, algunos pacientes presentaron alteraciones gastrointestinales (constipación, diarrea, dispepsia y náuseas), cardíacas (angina y bradicardia), musculares (dolor y espasmos), entre otros, de forma similar que aquellos tratados con clopidogrel [167].

Durante el desarrollo del ensayo INNOVATE-PCI el Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad (DSMC; del inglés, *Data and Safety Monitoring Committee*) recomendó la suspensión de la dosis oral de 50 mg y sugirió aumentar la dosis intravenosa a 120 mg [166].

Presentación comercial

El elinogrel continúa en fase II de investigación por lo que no está actualmente disponible para su uso clínico.

Conclusiones

En la **tabla 1** se relacionan, a modo de resumen, las principales características de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ revisados en este primer módulo; en la **tabla 2** se encuentran las presentaciones comerciales de cada uno de ellos.

Tabla 1. Principales características de los antiagregantes plaquetarios del grupo de los inhibidores del receptor P2Y₁₂

Fármaco	Tipo de fármaco	Conversión metabólica	Reversible	Vía de administración	Vida media	Duración de la acción farmacológica	Limitaciones
Ticlopidina	Tienopiridina	Sí	No	Oral	12-22 h	15 d	Más efectos secundarios que el clopidogrel
Clopidogrel	Tienopiridina	Sí	No	Oral	8 h	5-10 d	Variabilidad interindividual en la respuesta
Prasugrel	Tienopiridina	Sí	No	Oral	7 h	5-9 d	Mayor riesgo de sangrado que el clopidogrel. Contraindicado en mayores de 75 años y en pacientes con isquemia
Ticagrelor	Ciclo-pentil triazopirimidina	No	Sí	Oral	6-9 h (compuesto parenteral) 8-12 h (metabolito activo)	5 d	Disnea en 13,8% de los pacientes y pausas ventriculares
Cangrelor	Análogo del ATP	No	Sí	Intravenosa	2-5 min	1 h	Disnea 1,0% al 1,4% Reacciones de hipersensibilidad. Empeoramiento de función renal en pacientes con insuficiencia renal grave (3,2%)
Elinogrel	Antagonista directo del P2Y ₁₂	No	Sí	Oral/ intravenosa	12-14 h oral 50 min intravenosa	8-24 h oral 2 h intravenosa	Disnea (12,3%) Sangrado en el sitio de acceso vascular Elevación de transaminasas (3 veces niveles basales)

Convenciones: d: día; h: hora; min: minutos

Tabla 2. Inhibidores del receptor plaquetario P2Y12 disponibles en Colombia

Medicamento	Marcas comerciales	Compañía farmacéutica	Presentación
Ticlopidina*	Ticlodone®	Sanofi-Aventis Farmacéutica	Tabletas de 250 mg
	Ticlid®	Farma	
	Ticlopidina	Genfar S.A.	
	Ticlopilid	Garmisch Pharmaceutical S.A.	
	Ticlosyn®	Synthesis-GI	
Clopidogrel	Plavix®	Sanofi-Aventis	Tabletas de 75 mg Tabletas de 300 mg
	Atelit®	Lafrancol	Tabletas de 75 mg
	Ateplax®	Procaps	
	Clopidogrel®	American Generics	
		Codisa	
		Garmisch Pharmaceutical S.A.	
		Genfar S.A.	
La Santé			
Laproff S.A.			
Mk			
Nodit®	Legrand S.A.		
Platemax®	BCN Medical Ltda.		
Tromboxyl®	Bioquifar Pharmaceutica S.A.		
Prasugrel	Effient®	Eli Lilly y Cía.	Tabletas de 10 mg
Ticagrelor	Brilinta®	Astra-Zeneca	Tabletas de 90 mg
			Tabletas de 60 mg
Cangrelor**	Kengreal®	The Medicines Company	Ampollas de 50 mg
Elinogrel	No aplica***	Portola Pharmaceuticals Inc.	Tabletas (dosis sin definir) Ampollas de 120 mg

**Uso descontinuado en el país*
***No disponible en Colombia*
****En fase II de investigación, no disponible comercialmente*

Agradecimientos

Agradecimientos especiales a Verónica Tangarife Castaño, MB, MSc, y Jennifer Vizcaíno Carruyo, MD, por el apoyo en la revisión y adecuación del contenido, así como la disposición y colaboración brindada para el desarrollo y publicación de este manuscrito.

Bibliografía

1. World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular

disease prevention and control. Policies, strategies and interventions. Ginebra, Suiza: 2011.

2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-2753.

3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104:2855-2864.

4. World Health Organization. Disease and injury country estimates: Burden of Disease. Ginebra, Suiza: WHO, 2008.

5. García G, Ronald G, López-Jaramillo P. Uso de aspirina en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol* 2008;15:223-230.

6. **López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA.** An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology* 2001;96:1-6.
7. **Machado-Alba J, García S, Calvo-Torres LF, Bañol-Giraldo AM.** Patrones de prescripción del ácido salicílico. *Rev Colomb Cardiol* 2015;22:127-135.
8. **Weisman SM, Graham DY.** Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162:2197-2202.
9. **Srinath Reddy K, Katan MB.** Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* 2004;7:167-186.
10. **Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al.** Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
11. **Rigotti NA, Pasternak RC.** Cigarette smoking and coronary heart disease: risks and management. *Cardiol Clin* 1996;14:51-68.
12. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
13. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al.** Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
14. **Miner SE, Nield LE.** Obesity cardiovascular disease and the failure of public health education. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2315-2316.
15. **National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A.** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
16. **World Health Organization.** 19th WHO Model List of Essential Medicines. Ginebra, Suiza: 2015.
17. **Antithrombotic Trialists Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
18. **Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al.** The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:776S-814S.
19. **Gurbel PA, Tantry US.** Combination antithrombotic therapies. *Circulation* 2010;121:569-583.
20. **Klonaris C, Patelis N, Drebes A, Matheiken S, Liakakos T.** Antiplatelet treatment in peripheral arterial disease: The role of novel antiplatelet agents. *Curr Pharm Des* 2016.
21. **Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart A, American College of Cardiology F.** American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-1711.
22. **Tantry US, Etherington A, Bliden KP, Gurbel PA.** Antiplatelet therapy: current strategies and future trends. *Future Cardiol* 2006;2:343-366.
23. **Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US.** Antiplatelet treatment of cardiovascular disease: a translational research perspective. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:289-297.
24. **Gurbel PA, Tantry US.** Selecting optimal antiplatelet therapy based on platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:22-32.
25. **Hulot JS, Fuster V.** Antiplatelet therapy: Personalized medicine for clopidogrel resistance? *Nat Rev Cardiol* 2009;6:334-336.
26. **Geisler T, Gawaz M, Steinhilb SR, Bhatt DL, Storey RF, Flather M.** Current strategies in antiplatelet therapy--does identification of risk and adjustment of therapy contribute to more effective, personalized medicine in cardiovascular disease? *Pharmacol Ther* 2010;127:95-107.
27. **Collet JP, Cayla G, Cuisset T, Elhadad S, Range G, Vicaut E, et al.** Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study. *Am Heart J* 2011;161:5-12 e15.
28. **de Labriolle A, Doazan JP, Lemesle G, Bonello L.** Genotypic and phenotypic assessment of platelet function and response to P2Y₁₂ antagonists. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:439-450.
29. **Lassar TA, Simon DI, Croce K.** Optimizing antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: clinical pathways for platelet function testing. *Rev Cardiovasc Med* 2011;12 Suppl 1:S23-33.
30. **Müller KA, Geisler T, Gawaz M.** Elinogrel, an orally and intravenously available ADP-receptor antagonist. How does elinogrel affect a personalized antiplatelet therapy? *Hamostaseologie* 2012;32:191-194.
31. **Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, Calver AL, Corbett S, Gray H, et al.** Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry. *Heart* 2012;98:706-711.

32. Uhry S, Bessereau J, Camoin-Jau L, Paganelli F, Bonello L. Latest evidence in personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Hosp Pract* (1995) 2012;40:104-117.
33. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261-2273.
34. Lenk E, Spannagl M. Platelet function testing-guided antiplatelet therapy. *EJIFCC* 2013;24:90-96.
35. Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Zheng YY, Ma X, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol* 2013;168:3736-3740.
36. Straub N, Beivers A, Lenk E, Aradi D, Sibbing D. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y₁₂-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients. *Thromb Haemost* 2014;111:290-299.
37. Malhotra N, Abunassar J, Wells GA, McPherson R, Fu A, Hibbert B, et al. A pharmacodynamic comparison of a personalized strategy for anti-platelet therapy versus ticagrelor in achieving a therapeutic window. *Int J Cardiol* 2015;197:318-325.
38. Stimpfle F, Geisler T. Impact of tailored anti-P2Y₁₂ therapies in acute coronary syndromes. *Pharmacogenomics* 2015;16:493-499.
39. Naimo PS, McGiffin D, Konstantinov IE. Aspirin resistance in the era of personalized medicine: Should we not take it personally? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:e99-e100.
40. Winter MP, Kozinski M, Kubica J, Aradi D, Siller-Matula JM. Personalized antiplatelet therapy with P2Y₁₂ receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postepy Kardiol Interwencyjne* 2015;11:259-280.
41. Sridharan K, Kataria R, Tolani D, Bendkhale S, Gogtay NJ, Thatte UM. Evaluation of CYP2C19, P2Y₁₂, and ABCB1 polymorphisms and phenotypic response to clopidogrel in healthy Indian adults. *Indian J Pharmacol* 2016;48:350-354.
42. Campuzano-Maya G. Editorial. Resistencia a la aspirina: llegó el momento de detectarla y de personalizar cada tratamiento. *Medicina & Laboratorio* 2016;22:9-12.
43. Barilla F, Pelliccia F, Borzi M, Camici P, Cas LD, Di Biase M, et al. Optimal duration of dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention: 2016 consensus position of the Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017;18:1-9.
44. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, 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 (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
45. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:645-681.
46. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 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. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E266-355.
47. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2016;133:1135-1147.
48. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2016;134:e123-155.
49. Gurbel PA, Tantry US. Monitoring of antiplatelet therapy. In: *Platelets*, edited by Michelson AD. Philadelphia, USA: Academic Press, 2013, p. 603-634.
50. Campuzano-Maya G. Resistencia a la aspirina: un problema letante de alto riesgo. *Medicina & Laboratorio* 2016;22:411-448.
51. Harrison P, Briggs C. Platelet counting. In: *Platelets*, edited by Michelson AD. Philadelphia, USA: Academic Press, 2013, p. 547-557.
52. Leeksa CH, Cohen JA. Determination of the life span

of human blood platelets using labelled diisopropylfluorophosphonate. *J Clin Invest* 1956;35:964-969.

53. Josefsson EC, Dowling MR, Lebois M, Kile BT. The regulation of platelet life span. In: *Platelets*, edited by Michelson AD. Philadelphia, USA: Academic Press, 2013, p. 51-66.

54. Campuzano-Maya G. Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & Laboratorio* 2007;13:551-550.

55. Cesari F, Marcucci R, Caporale R, Paniccio R, Romano E, Gensini GF, et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost* 2008;99:930-935.

56. Guthikhonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:743-749.

57. Sociedad Colombiana de Patología Clínica. *Manual de Codificación, Nomenclatura, Nivelación y Valores de Exámenes de Laboratorio Clínico*. Medellín, Colombia: Edimeco S.A., 2016, p. 1-100.

58. Ali SA, Shaikh MS. Clinical utility of immature platelet fraction. An advanced parameter in laboratory hematology. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016;26:798-799.

59. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:60-74.

60. Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:501-513.

61. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:154-169.

62. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:30-47.

63. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1505-1516.

64. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Platelet adenosine diphosphate P2Y₁₂ receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:60-76.

65. Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb Haemost* 2008;99:466-472.

66. Roth GJ, Calverley DC. Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood* 1994;83:885-898.

67. McNicol A, Israels SJ. Platelets and anti-platelet therapy. *J Pharmacol Sci* 2003;93:381-396.

68. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G.

Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:234S-264S.

69. Franchi F, Rollini F, Park Y, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents: The current state and what is coming down the pike. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:267-277.

70. De Marco L, Mazzucato M, Masotti A, Ruggeri ZM. Localization and characterization of an alpha-thrombin-binding site on platelet glycoprotein Ib alpha. *J Biol Chem* 1994;269:6478-6484.

71. De Candia E, Hall SW, Rutella S, Landolfi R, Andrews RK, De Cristofaro R. Binding of thrombin to glycoprotein Ib accelerates the hydrolysis of Par-1 on intact platelets. *J Biol Chem* 2001;276:4692-4698.

72. Jackson SP, Schoenwaelder SM. Antiplatelet therapy: in search of the 'magic bullet'. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:775-789.

73. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol* 2010;50:126-142.

74. Alexopoulos D. P2Y₁₂ inhibitors adjunctive to primary PCI therapy in STEMI: fighting against the activated platelets. *Int J Cardiol* 2013;163:249-255.

75. Giossi A, Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, Costa P, Ferrari D, et al. Advances in antiplatelet therapy for stroke prevention: the new P2Y₁₂ antagonists. *Curr Drug Targets* 2010;11:380-391.

76. Maffrand JP, Eloy F. Synthesis of thienopyridines and furopyridines of therapeutic interest. *Eur J Med Chem* 1974;9:483-486.

77. U.S. Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: Application number 19-979/S-018, Final Printed Labeling: Ticlid® (ticlopidine hydrochloride) tablets. Maryland, Estados Unidos: 2001.

78. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasiini 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;334:1084-1089.

79. Yoneda K, Iwamura R, Kishi H, Mizukami Y, Mogami K, Kobayashi S. Identification of the active metabolite of ticlopidine from rat *in vitro* metabolites. *Br J Pharmacol* 2004;142:551-557.

80. Kam PC, Nethery CM. The thienopyridine derivatives (platelet adenosine diphosphate receptor antagonists), pharmacology and clinical developments. *Anaesthesia* 2003;58:28-35.

81. Kuzniar J, Splawinska B, Malinga K, Mazurek AP, Splawinski J. Pharmacodynamics of ticlopidine: relation between dose and time of administration to platelet inhibition. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:357-361.

- 82. Belanger P, Palisaitis DA, Diodati JG, Pharand C.** Effects of high ticlopidine doses on platelet function in acute coronary syndrome patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:128-132.
- 83. Carlson JA, Maesner JE.** Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1994;28:1236-1238.
- 84. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ.** Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPIS-TENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999;281:806-810.
- 85. Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD.** Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999;159:2524-2528.
- 86. Farver DK, Hansen LA.** Delayed neutropenia with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1994;28:1344-1346.
- 87. Haushofer A, Halbmayer WM, Pracher H.** Neutropenia with ticlopidine plus aspirin. *Lancet* 1997;349:474-475.
- 88. Yeh SP, Hsueh EJ, Wu H, Wang YC.** Ticlopidine-associated aplastic anemia. A case report and review of literature. *Ann Hematol* 1998;76:87-90.
- 89. U.S. Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.** Approval Package for Application number 20-839/SE1-019, Final Printed Labeling: Plavix® clopidogrel bisulfate tablets. Maryland, Estados Unidos: 2002.
- 90. Zhang Y, Zhang S, Ding Z.** Role of P2Y₁₂ receptor in thrombosis. *Adv Exp Med Biol* 2017;906:307-324.
- 91. Siller-Matula JM, Trenk D, Krahenbuhl S, Michelson AD, Delle-Karth G.** Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y₁₂ receptor inhibitors. *J Thromb Haemost* 2014;12:2-13.
- 92. Patti G, Pasceri V, Mangiacapra F, Colonna G, Vizzi V, Ricottini E, et al.** Efficacy of clopidogrel reloading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention during chronic clopidogrel therapy (from the Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty [ARMYDA-8 RELOAD-ACS] trial). *Am J Cardiol* 2013;112:162-168.
- 93. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, 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. *Circulation* 2013;127:e362-425.
- 94. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al.** Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
- 95. Shah R, Keough LA, Belalcazar-Portacio A, Ramana-**
- than KB.** Ticagrelor as an alternative in clopidogrel-associated neutropenia. *Platelets* 2015;26:80-82.
- 96. Lokhandwala JO, Best PJ, Butterfield JH, Skelding KA, Scott T, Blankenship JC, et al.** Frequency of allergic or hematologic adverse reactions to ticlopidine among patients with allergic or hematologic adverse reactions to clopidogrel. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:348-351.
- 97. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
- 98. Jarvis B, Simpson K.** Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000;60:347-377.
- 99. Angiolillo DJ, Capranzano P.** Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J* 2008;156:S10-15.
- 100. U.S. Food & Drug Administration.** Highlights of prescribing information: Effient (prasugrel) tablets. Maryland, Estados Unidos: 2010.
- 101. Coons JC, Schwier N, Harris J, Seybert AL.** Pharmacokinetic evaluation of prasugrel for the treatment of myocardial infarction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:609-620.
- 102. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.** Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
- 103. Almendro-Delia M, Blanco Ponce E, Gomez-Dominguez R, Gonzalez-Matos C, Lobo-Gonzalez M, Caballero-Garcia A, et al.** Safety and efficacy of in-hospital clopidogrel-to-prasugrel switching in patients with acute coronary syndrome. An analysis from the 'real world'. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:499-507.
- 104. Olson WH, Ma YW, Laliberte F, Lefebvre P, Crivera C, Schein JR, et al.** Prasugrel vs. clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:663-672.
- 105. Kozinski M, Obonska K, Stankowska K, Navarrese EP, Fabiszak T, Stolarek W, et al.** Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in the acute phase of acute coronary syndrome and maintains its antiplatelet potency at 30-day follow-up. *Cardiol J* 2014;21:547-556.
- 106. Brandt JT, Close SL, Iturrria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, 2nd, et al.** Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;7:2429-2436.
- 107. Floyd JS, Serebruany VL.** Prasugrel as a potential cancer promoter: review of the unpublished data. *Arch Intern Med* 2010;170:1078-1080.
- 108. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al.** Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing

- percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028-2033.
- 109. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al.** Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353-1363.
- 110. U.S. Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.** Application number 022433Orig1s000, Labeling: Brilinta™ (ticagrelor) tablets, for oral use. Maryland, Estados Unidos: 2011.
- 111. Angiolillo DJ, Guzman LA.** Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. *Am Heart J* 2008;156:S23-28.
- 112. Husted S, van Giezen JJ.** Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-274.
- 113. Springthorpe B, Bailey A, Barton P, Birkinshaw TN, Bonnert RV, Brown RC, et al.** From ATP to AZD6140: the discovery of an orally active reversible P2Y₁₂ receptor antagonist for the prevention of thrombosis. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:6013-6018.
- 114. van Giezen JJ, Berntsson P, Zachrisson H, Bjorkman JA.** Comparison of ticagrelor and thienopyridine P2Y₁₂ binding characteristics and antithrombotic and bleeding effects in rat and dog models of thrombosis/hemostasis. *Thromb Res* 2009;124:565-571.
- 115. JJ VANG, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, et al.** Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2009;7:1556-1565.
- 116. Wang ZY, Chen M, Zhu LL, Yu LS, Zeng S, Xiang MX, et al.** Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:449-467.
- 117. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, Tselepis AD.** Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:319-336.
- 118. Patel TV, Shah JS, Patel CN.** Ticagrelor: A new antiplatelet drug for acute coronary syndromes. *Annals of Tropical Medicine and Public Health* 2013;6:14-19.
- 119. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K.** Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2010;38:1514-1521.
- 120. Dobesh PP, Oestreich JH.** Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy* 2014;34:1077-1090.
- 121. Teng R, Butler K.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:487-496.
- 122. Butler K, Teng R.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:65-77.
- 123. Tantry US, Bliden KP, Wei C, Storey RF, Armstrong M, Butler K, et al.** First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:556-566.
- 124. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al.** Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-1856.
- 125. Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, Emanuelsson H, Hiatt WR, Horrow J, et al.** Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:734-742.
- 126. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS.** Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1274-1275.
- 127. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056-1067.
- 128. Butler K, Teng R.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1388-1398.
- 129. Mejía A, Senior JM, Ceballos M, Atehotúa S, Toro JM, Saldarriaga C, et al.** Cost-effectiveness analysis of ticagrelor compared to clopidogrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome in Colombia. *Biomédica* 2015;35:531-540.
- 130. Björkman J-A, Kirk I, van Giezen JJ.** Abstract 245: AZD6140 Inhibits Adenosine Uptake Into Erythrocytes and Enhances Coronary Blood Flow After Local Ischemia or Intracoronary Adenosine Infusion. *Circulation* 2007;116:II_28-II_28.
- 131. Wang K, Zhou X, Huang Y, Khalil M, Wiktor D, van Giezen JJ, et al.** Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel, added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine coronary thrombosis model. *Thromb Haemost* 2010;104:609-617.
- 132. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coro-

- nary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-684.
- 133. Capodanno D, Angiolillo DJ.** Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation* 2013;128:2785-2798.
- 134. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, et al.** Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185-193.
- 135. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al.** Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953.
- 136. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G.** 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;27:1038-1047.
- 137. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, 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;50:1844-1851.
- 138. Cattaneo M, Faioni EM.** Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* 2012;108:1031-1036.
- 139. Unlu M, Demirkol S, Yildirim AO, Balta S, Ozturk C, Iyisoy A.** Atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may require permanent pacemaker. *Int J Cardiol* 2016;202:946-947.
- 140. Sharma M, Mascarenhas DA.** Ticagrelor Associated Heart Block: The Need for Close and Continued Monitoring. *Case Rep Cardiol* 2017;2017:5074891.
- 141. Siller-Matula JM, Jilma B.** Ticagrelor: from discovery to Phase III clinical trial. *Future Cardiol* 2010;6:753-764.
- 142. Abergel E, Nikolsky E.** Ticagrelor: an investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:963-977.
- 143. Butler K, Teng R.** Evaluation and characterization of the effects of ticagrelor on serum and urinary uric acid in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:264-271.
- 144. Nardin M, Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Barbieri L, Schaffer A, et al.** Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:567-574.
- 145. Kido K, Wheeler MB, Seratnahaei A, Bailey A, Bain JA.** Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2015;55:320-323.
- 146. Serebruany VL, Dinicolantonio JJ, Can MM, Pershukov IV, Kuliczowski W.** Gastrointestinal adverse events after dual antiplatelet therapy: clopidogrel is safer than ticagrelor, but prasugrel data are lacking or inconclusive. *Cardiology* 2013;126:35-40.
- 147. Krisai P, Haschke M, Buser PT, Mueller C.** Ticagrelor induced systemic inflammatory response syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:14.
- 148. Dogan A, Ozdemir B, Bal H, Ozdemir E, Kurtoglu N.** Ticagrelor-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Anatol J Cardiol* 2017;17:73-74.
- 149. FDA.** Kengreal™ (cangrelor) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2015. Consultado octubre 2016, disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2049581bl.pdf. 2015.
- 150. Ferreiro JL, Ueno M, Angiolillo DJ.** Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1195-1201.
- 151. U.S. Food & Drug Administration.** Highlights of prescribing information: Kengreal™ (cangrelor) for injection, for intravenous use. 2015.
- 152. Keating GM.** Cangrelor: A review in percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2015;75:1425-1434.
- 153. Tamborini Permunian E, Riva N, Guasti L, Squizzato A.** Cangrelor for the treatment of arterial thrombosis: pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical data. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:625-637.
- 154. Kolandaivelu K, Bhatt DL.** Antiplatelet therapy in coronary heart disease prevention. *Cardiol Clin* 2011;29:71-85.
- 155. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Wethington M, Steinhubl SR.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y₁₂ receptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 2010;50:27-35.
- 156. Genereux P, Stone GW, Harrington RA, Gibson CM, Steg PG, Brener SJ, et al.** Impact of intraprocedural stent thrombosis during percutaneous coronary intervention: insights from the CHAMPION PHOENIX Trial (Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:619-629.
- 157. Gutierrez JA, Harrington RA, Blankenship JC, Stone GW, Steg PG, Gibson CM, et al.** The effect of cangrelor and access site on ischaemic and bleeding events: insights from CHAMPION PHOENIX. *Eur Heart J* 2016;37:1122-1130.
- 158. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al.** Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-2329.

159. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-2341.
160. Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, D'Aloia A, Raddino R, Metra M. New frontiers in the management of acute coronary syndromes: cangrelor and elinogrel. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014;9:22-27.
161. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-1313.
162. Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol* 2010;6:445-453.
163. Gretler D, Conley P, Andre P, Jurek M, Pandey A, Romanko K. First in human experience with PRT060128, a new direct-acting, reversible, P2Y₁₂ inhibitor for IV and oral use. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:326A.
164. Berger JS, Roe MT, Gibson CM, Kilaru R, Green CL, Melton L, et al. Safety and feasibility of adjunctive antiplatelet therapy with intravenous elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y₁₂ ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Early Rapid ReversAl of platelet thromboSis with intravenous Elinogrel before PCI to optimize reperfusion in acute Myocardial Infarction (ERASE MI) pilot trial. *Am Heart J* 2009;158:998-1004 e1001.
165. Gurbel P, Conley P, Andre P, Stephens G, Gretler DD, Jurek M. Oral dosing of PRT060128, a novel direct-acting, reversible P2Y₁₂ antagonist overcomes high platelet reactivity in patients non-responsive to clopidogrel therapy. *Circulation* 2008;118:S972.
166. Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, Bhatt DL, Gibson CM, Roe MT, et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing INtraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y₁₂-receptor inhibitor, versus clopidogrel to eVALuate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J* 2010;160:65-72.
167. Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, Thompson VP, Huber K, Kochman J, et al. A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and reversible intravenous and oral P2Y₁₂ inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention: the INNOVATE-PCI trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:336-346.
168. Angiolillo DJ, Welsh RC, Trenk D, Neumann FJ, Conley PB, McClure MW, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of elinogrel: results of the platelet function substudy from the intravenous and oral administration of elinogrel to evaluate tolerability and efficacy in nonurgent percutaneous coronary intervention patients (INNOVATE-PCI) trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:347-356.

Abstract: Cardiovascular diseases, including in general heart diseases, brain, and blood vessels are the leading cause of death worldwide with 17.000.000 of deaths each year. Primary and secondary prevention of atherothrombotic diseases, as acute myocardial infarction, stroke, and thrombotic disorders, besides to the general measures for risk factors control such as obesity, sedentary lifestyle, smoke, high blood pressure, and diabetes, have focused on platelet aggregation control. The antiplatelet agent par excellence or universal, especially in primary prevention, is aspirin, and dual therapy with the combination of aspirin and a platelet receptor inhibitor P2Y₁₂, with clopidogrel as the most used, for secondary prevention and in cases of aspirin resistance. Currently, six P2Y₁₂ platelet receptor inhibitors are available for clinical use: ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, and elinogrel. In this first of two modules, the use of P2Y₁₂ receptor inhibitors in daily practice in the primary and secondary prevention of atherothrombotic diseases will be addressed focused on the analysis of the platelets role in atherothrombotic disease pathophysiology and description of the six P2Y₁₂ platelet receptor inhibitors available now and in the future. In a second module, we will approach the concept of resistance to platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors, its diagnosis from the laboratory point of view and the different management alternatives when resistance to one of these drugs is present.

Key words: Platelet activation, platelet aggregation, purinergic P2Y₁₂ receptors, purinergic P2Y receptor antagonists, platelet aggregation inhibitors, ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, drug resistance.