

# Inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup>

## Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso

Platelet P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors. Part 1 of 2: Scenario of action, pharmacology, clinical application, and limitations of its use

**Germán Campuzano-Maya MD<sup>1</sup>**

**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 P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup>, 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 P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup>: 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 P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup> 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 P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup> 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 P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup>, 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 P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup>, antagonistas del receptor purinérgico P2Y, inhibidores de agregación plaquetaria, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel.

**Campuzano-Maya G.** Inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub><sup>1</sup>. Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 13-44.

<sup>1</sup> 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

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, P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub>, with clopidogrel as the most used, for secondary prevention and in cases of aspirin resistance. Currently, six P2Y<sub>12</sub> platelet receptor inhibitors are available for clinical use: ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, and elinogrel. In this first of two modules, the use of P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> platelet receptor inhibitors available now and in the future. In a second module, we will approach the concept of resistance to platelet P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> receptors, purinergic P2Y receptor antagonists, platelet aggregation inhibitors, ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, drug resistance.