

Mecanismo de acción de los nuevos fármacos anti-plaquetarios

Elías Merlin-González, Raúl Izaguirre-Ávila* y Evelyn Cortina-de-la-Rosa

Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México D. F.

PALABRAS CLAVE

Antiagregantes
plaquetarios.
Enfermedad arterial
coronaria. Trombosis.

Resumen Las plaquetas juegan un papel determinante en la enfermedad arterial coronaria, en particular durante los síndromes coronarios agudos. Los antiagregantes plaquetarios son la piedra fundamental en el tratamiento de la aterotrombosis y han logrado reducir la mortalidad y la recurrencia de eventos coronarios. Los beneficios logrados con la aspirina después de décadas de empleo, se han incrementado con la aparición de antiagregantes más potentes que actúan por mecanismos diferentes a la inhibición de la producción de tromboxano A₂. La nueva generación de antiagregantes plaquetarios esta representada por familia de las tienopiridinas, un grupo de prodrugs que requieren activación en el hígado. La primera de ellas, la ticlopidina, vio limitado su empleo por los efectos adversos. El clopidogrel mostró ser tan eficaz como la aspirina y aún superior en combinación. Durante más de una década, su eficacia ha sido avalada por numerosos estudios clínicos. Sin embargo, la principal limitante es la gran variabilidad individual en la respuesta, que depende de diversos factores. Nuevas moléculas, como el prasugrel, cangrelor y ticagrelor, han mostrado ser más eficaces para prevenir la recurrencia de eventos coronarios agudos y han producido una antiagregación plaquetaria más intensa y más rápida. Otro objetivo farmacológico recientemente descrito, es el bloqueo de los receptores PAR en la superficie de las plaquetas, con lo que se neutraliza la acción de la trombina, el más potente agonista plaquetario. Los primeros estudios sugieren que pueden resultar más eficaces aún que los antiagregantes anteriormente descritos. El incremento de la eficacia ha acarreado consigo un incremento en las complicaciones hemorrágicas.

KEYWORDS

Antiplatelet agents.
Coronary artery
disease. Thrombosis.

Mechanism of action of new antiplatelet drugs

Abstract Platelets play an important role in coronary artery disease, particularly during acute coronary syndromes. Antiplatelet drugs are the cornerstone in the treatment of atherothrombosis and have reduced mortality and recurrent coronary events. The benefits achieved with aspirin after decades of use, have increased with the new anti-antiplatelet agents. The new generation of antiplatelet agents is represented by the thienopyridine family, a group of prodrugs that require hepatic activation. Ticlopidine, the first of them, was limited by adverse effects. Clopidogrel is effective as aspirin and even superior in combination. Its effectiveness has been confirmed by numerous clinical studies. Its main limitation is the wide variability in individual response, which depends on several factors. New molecules, such as prasugrel, cangrelor and

*Autor para correspondencia: Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, D. F. Correo electrónico: rizagui@yahoo.com (R. Izaguirre-Ávila).

ticagrelor, have shown to be more effective in preventing recurrence of acute coronary syndromes and produced a more intense and faster antiplatelet action. Another recently described pharmacological target is the PAR receptor blockade on the platelet surface, thereby neutralizing the action of thrombin, the most potent platelet agonist. Early studies suggest that may prove even more effective than antiplatelet described above. Nevertheless the increase in efficacy has led to more bleeding complications.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La aterotrombosis, término recientemente empleado y de acuerdo al doctor Valentín Fuster, como reflejo del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, es la entidad causal del 44% de las muertes en Estados Unidos y en México es la mayor causa. Mucho se ha investigado en el tratamiento profiláctico para la reincidencia de eventos coronarios. El uso de la aspirina, que interfiere en el ciclo de la COX-1, se comunicó desde principios de los años ochenta, mientras que el uso combinado de antiagregantes en terapia post-infarto agudo de miocardio, pre y post-colocación de endoprótesis o complicaciones de las mismas, empezó hace más de veinte años. Debido al papel preponderante de las plaquetas en la fisiopatología de la enfermedad, el desarrollo de las tienopiridinas, que inhiben al receptor para ADP de las plaquetas, aportó un mecanismo alterno para la disminución de la reactividad plaquetaria, que se ve ampliamente influida por el entorno endotelial, donde la inflamación y acumulación de lípidos inciden directamente sobre la reactividad de las plaquetas que se someten a fuerzas de cizalla y estímulos bioquímicos importantes. Para 1999 ya se hablaba de la variabilidad biológica en la respuesta al clopidogrel, detectada principalmente por agregometría plaquetaria, por lo que la necesidad de encontrar fórmulas más eficientes favoreció el desarrollo de nuevas tienopiridinas. Recientemente se ha buscado, como blanco terapéutico, la inhibición de los receptores sensibles a proteasas, donde los estudios preclínicos han mostrado resultados prometedores.

Papel del Receptor P2Y₁₂ en la actividad plaquetaria

Se han identificado 2 tipos de receptores P2: el P2X relacionado con los canales de flujo de cationes y los P2Y acoplados a proteínas G. El P2X1 es activado por trifosfato de adenosina (ATP) y los receptores P2Y1 y P2Y₁₂ son activados por difosfato de adenosina (ADP). Existen aproximadamente 150 receptores P2Y1 en la superficie plaquetaria. Debido a su acoplamiento a proteínas G, inicia los flujos de calcio desde las reservas plaquetarias para producir el cambio de forma que sufren las plaquetas antes de la agregación irreversible e incrementar la superficie de fosfolípidos que expone la propia plaqueta, en particular la fosfatidilserina. Por lo tanto, es que inicia la actividad plaquetaria inducida por ADP o por colágena y su acción se observa en la primera onda de la agregación plaquetaria¹.

El receptor P2Y₁₂ se encuentra predominantemente en las plaquetas, aunque también en el músculo liso, las células

entoteliales y el cerebro. Se encuentran 500 a 800 en la superficie plaquetaria. Su agonista principal es el ADP y el ATP actúa como antagonista. Incrementa la respuesta plaquetaria secundaria a cualquier tipo de agonista (colágena, trombina, serotonina, adrenalina, tromboxano A2 y complejos inmunes) y la secreción plaquetaria. Participa en la actividad procoagulante que desarrollan los complejos de la protrombina-asa y la diez-asa, que incrementan la producción de trombina en la superficie plaquetaria en expansión. Otra de las funciones es que puede simular la acción de la epinefrina, otro potente agonista plaquetario, con un papel crucial durante la aterotrombosis, a través de la unión de proteínas de la familia G a los receptores adrenérgicos alfa 2a. Las funciones del receptor P2Y₁₂ se resumen en la figura 1.

Papel del Adenosín Difosfato (ADP) en la reactividad plaquetaria

El ADP almacenado en los gránulos densos de las plaquetas, es un agonista de la activación plaquetaria. Se libera también desde los eritrocitos que sufren daño (lesión tisular o incremento en las fuerzas de fricción). Durante cualquier tipo de lesión tisular aumenta la concentración local de ADP. El ADP sobre las plaquetas induce la formación de tromboxano A2, incrementa la concentración de calcio en el citosol, produce la fosforilación proteica e inhibe la formación de AMP cíclico a concentraciones aproximadas de 1 mM; sin embargo, es un débil activador de la fosfolipasa C.

El ADP que se libera en el entorno de la lesión tisular es rápidamente inhibido e inactivado por enzimas ADPasas.

Antagonistas del receptor P2Y₁₂

Tienopiridinas

Ticlopidina

La ticlopidina fue la primer tienopiridina disponible para uso clínico. Requiere la activación del citocromo P450-1A del hígado para producir el metabolito activo y su efecto antiplaquetario es dependiente de la concentración plasmática. Produce anti agregación plaquetaria máxima en los siguientes 4 a 7 días, por lo que no se podía utilizar en los síndromes coronarios agudos. Con 250 mg 2 veces al día produce una inhibición plaquetaria del 20 al 30% y su actividad antiplaquetaria permanece de 7 a 10 días. Fue empleado en enfermedad vascular cerebral, donde los estudios CATS² y TASS³ demostraron una reducción significativa en la frecuencia de EVC, infarto de miocardio y muerte vascular, en

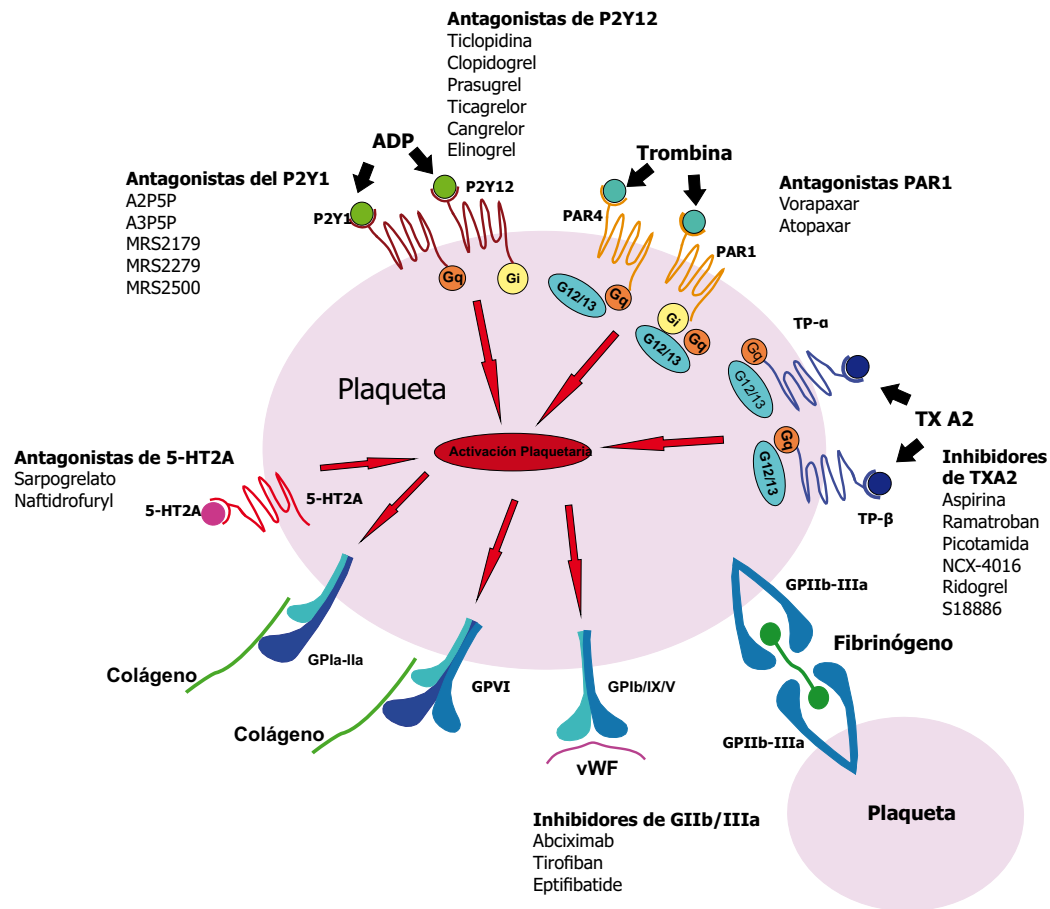


Figura 1 Papel de los receptores de agonistas en la plaqueta y los antiagregantes.

comparación con placebo. Sin embargo, debido al riesgo de neutropenia se ha disminuido su empleo.

Clopidogrel

El clopidogrel se evaluó en el estudio CAPRIE (*Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*), en más de 19.000 enfermos con aterosclerosis sintomática. Demostró una reducción significativa del 8.7% en la frecuencia de EVC isquémico, IAM o muerte vascular en el grupo de clopidogrel. El estudio CURE (*The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events*), que incluyó 12,562 enfermos, demostró una reducción significativa del 20% en la muerte de origen cardiovascular, EVC e infarto agudo de miocardio a favor de la combinación con aspirina. El mayor beneficio se observó en las primeras 48 horas del tratamiento, seguramente como resultado de la dosis de carga que llevaba a una inhibición plaquetaria rápida y eficaz. Se observó mayor beneficio en pacientes con infarto miocárdico reciente, evento vascular cerebral reciente o enfermedad arterial periférica establecida al usar clopidogrel en dichos pacientes al compararlos con los que recibieron aspirina ($p=0,042$). La incidencia de eventos hemorrágicos fue similar (9.3%), pero con mayor incidencia de eritema cutáneo y diarrea grave en pacientes que recibieron clopidogrel.

Prasugrel

El prasugrel (CS-747, LY640315) es un profármaco tienopiridínico. Se modifica a su metabolito sulfhidrido, el cual tiene afinidad específica por el receptor $P2Y_{12}$ con su radical SH. Requiere sólo un paso oxidativo dependiente de citocromo P-450 para ser transformado en su metabolito activo, lo que aumenta su eficacia 10 veces más en comparación con el clopidogrel; fue aprobado por la FDA en febrero del 2009, en conjunto con aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos manejados con intervención coronaria percutánea e implantación de un stent coronario.

Tiene tres metabolitos inactivos: R-95913, el precursor del metabolito activo y los metabolitos finales R-119251 y R-106583. Se ha documentado una rápida absorción después de la administración oral con concentraciones máximas en el plasma a pocos minutos de la primera dosis y con un metabolismo constante⁴.

No se han comunicado interacciones entre prasugrel y atorvastatina ni con los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos⁵. Un estudio sugiere que el lansoprazol puede disminuir el efecto antiplaquetario del prasugrel. Sin embargo, no existen datos suficientes que sustenten el impacto clínico de esta interacción⁶.

En el estudio (JUMBO)-TIMI 26, un estudio de fase II, se incluyeron 904 pacientes sometidos a intervención coronaria

percutánea electiva o urgente y se aleatorizaron a recibir una dosis estándar de clopidogrel o uno de los tres regímenes de prasugrel. No se encontraron diferencias significativas de episodios de hemorragia en los pacientes con prasugrel en comparación con clopidogrel (1.7% vs 1.2%; HR, 1.42; 95% CI, 0.40-5.08), con una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares y puntos secundarios como son infarto al miocardio, isquemia recurrente y trombosis⁷.

El porcentaje de inhibición en la agregación plaquetaria a las 24 horas con carga de prasugrel de 60 mg fue de 74% y de 65% con 40 mg, con un pico máximo de inhibición entre los 60 y 90 minutos, permaneciendo estable durante 24 horas. Después de las primeras 24 horas de la administración de la dosis de carga de 60 mg, los valores de inhibición de agregación plaquetaria se mantuvieron a los 22 días con la administración de 15 mg de dosis de mantenimiento ($p > 0.05$)⁸.

Se ha descrito el efecto antiplaquetario del prasugrel en distintos estudios⁹⁻¹¹. Produce mayor inhibición de la agregación plaquetaria en comparación con clopidogrel en pacientes con enfermedad coronaria estable¹² o en pacientes con intervención coronaria percutánea programada, según lo demostró el estudio PRINCIPLE-TIMI 44. Se observaron niveles más constantes en la inhibición plaquetaria al recibir prasugrel, además de una menor variabilidad interindividual; se presentó un mayor nivel de inhibición a las 6 horas en los pacientes que recibieron prasugrel ($31.8 \pm 21.2\%$; $p < 0.0001$) en comparación con clopidogrel. En la fase de mantenimiento, la inhibición plaquetaria fue mayor con prasugrel ($61.3 \pm 17.8\%$) en comparación con clopidogrel ($46.1\% \pm 21.3\%$; $p < 0.0001$). No se observaron hemorragias TIMI mayores y sólo ocurrieron 2% de hemorragias TIMI menores en los pacientes que recibieron prasugrel¹³.

En la fase III del estudio TRITON-TIMI 38 en 13,608 pacientes con síndromes coronarios agudos de riesgo moderado a alto, sometidos a intervención coronaria percutánea, el objetivo primario compuesto por muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal así como EVC no fatal, ocurrió en el 9.9% del grupo de prasugrel en comparación con 12.1% del grupo que recibió clopidogrel ($p < 0.001$). El grupo de prasugrel también presentó una reducción significativa en los puntos secundarios, como muerte por causas cardiovasculares, infarto no fatal o cirugía urgente de revascularización coronaria a 30 días ($p = 0.02$) y 90 días ($p < 0.001$). Hubo una reducción significativa en los porcentajes de infarto al miocardio en el grupo de prasugrel (7.3% vs 9.4%, $p = 0.001$), cirugía de revascularización urgente (2.5% vs 3.7%, $p < 0.001$) y trombosis del stent (1.1% vs 2.4%, $p < 0.001$)¹⁴.

Triazolo pirimidinas

Cangrelor

El cangrelor (ácido N6-[2-(methylthio)ethyl]-2-[3,3,3-trifluoropropyl]thiol]-5V-adenilico, AR-C69931MX) es un fármaco no tienopiridínico análogo de adenosín trifosfato que bloquea el receptor P2Y₁₂ de manera rápida, directa y selectiva después de su administración intravenosa. En los estudios de fase II, la inhibición plaquetaria con este fármaco fue máxima a los 15 minutos de su administración, con una vida media plasmática de 3 a 6 minutos. La función plaquetaria se normaliza de 30 a 60 minutos después de su administración.

Cangrelor demostró un porcentaje de inhibición plaquetaria antes de terminar su administración intravenosa 94%, 87%, y 99% a dosis de 1, 2, y 4 $\mu\text{g/kg/min}$ ¹⁵. No demostró superioridad al administrarse 30 minutos antes y continuar dos horas después de la intervención coronaria percutánea a la dosis de carga oral de clopidogrel de 600 mg¹⁶.

Ticagrelor

El ticagrelor, una ciclopentil-triazolo-pirimidina. Tiene afinidad por el receptor P2Y₁₂ y no inhibe directamente la unión del ADP, sino que se une a un ligando independiente del receptor, lo que produce un cambio en la conformación del mismo y lo vuelve insensible a la acción del ADP, con lo que evita la señalización que induce la actividad plaquetaria. Esta propiedad lo hace afín también a los receptores P2Y₁₂ no plaquetarios localizados principalmente en los vasos sanguíneos, que están involucrados en la respuesta vasoconstrictora.

La capacidad de ticagrelor para inhibir a las plaquetas es dependiente de la dosis y lo hace de manera reversible. Al administrar una dosis de 100 mg por vía oral, el citocromo P450 3A biotransforma la tercera parte de ticagrelor a un metabolito activo con la misma potencia que el compuesto original, pero con una vida media de 12 horas, en comparación con el compuesto original que tiene una vida media de 7 a 8.5 horas. La excreción renal es mínima hasta menos del 0.05%. Con la dosis de 100 mg se logra una inhibición plaquetaria del 85 al 95% en las primeras 2 a 4 horas, que disminuye entre el 70-75% a las 12 horas, hasta un 50% a las 24 horas y a 20% a los 3 días. La administración por vía oral debe ser cada 12 horas.

En el estudio DISPERSE-2 (*Dose Confirmation Study Assessing Antiplatelet Effects of AZD6140 vs Clopidogrel in Non-ST-segment elevation Myocardial Infarction-2*), realizado en 990 pacientes con eventos coronarios agudos (infarto sin elevación del segmento ST), no se observó diferencia en la mortalidad, en la muerte de origen cardiovascular, en el infarto miocárdico, en los eventos vasculares cerebrales ni en la isquemia recurrente en comparación con el clopidogrel. Los eventos hemorrágicos y cardiovasculares mayores en comparación con clopidogrel fueron similares. Se comunicó mayor disnea en relación con la dosis (15.8%), en comparación con clopidogrel (6.4%). La incidencia de disnea disminuye a un 10.5% con una dosis de 90 mg de ticagrelor dos veces por día. En el estudio PLATO (*The Study of platelet Inhibition and Patient Outcomes*) se comunicó una menor incidencia en la mortalidad, infarto de miocardio y no hubo diferencia en la incidencia de eventos vasculares cerebrales comparado con clopidogrel. Se presentó disnea en 13.8% vs 7.8% en el grupo de clopidogrel así como mayor número de pausas ventriculares de más de 3 segundos en la primera semana de tratamiento con ticagrelor (5.8% vs 3.6%), que se volvió no significativo a los 30 días de tratamiento (2.1 vs 1.7%)¹⁷.

Quinazolidonas

Elinogrel

Elinogrel (PRT060128; Novartis) es el único antagonista competitivo y reversible del receptor P2Y₁₂, con acción

directa que no requiere activación metabólica. Su vida media es de 12 horas y eliminación 50% renal y 50% hepática, con un 10% de biotransformación a un metabolito activo.¹⁸ Se ha comunicado que la actividad plaquetaria residual a ADP con clopidogrel se revierte al utilizar elinogrel.¹⁹ En el estudio INNOVATE-PCI,²⁰ un estudio de fase II, se demostró la eficacia de elinogrel en comparación con clopidogrel. Tanto la presentación parenteral, como oral, mostraron mayor inhibición plaquetaria que clopidogrel después de una intervención coronaria percutánea. El efecto se mantuvo a los 30 días, sin diferencia en los puntos finales. No se observaron episodios excesivos de hemorragia TIMI mayor o menor a las 24 horas ni a los 120 días, pero sí una mayor tendencia a episodios de hemorragia que requieren atención médica en el periodo periprocedimiento. Los efectos adversos fueron similares en comparación con clopidogrel, a excepción de disnea, la cual fue más frecuente en el brazo de elinogrel, además, se comunicó mayor incidencia de elevación de transaminasas en los primeros 60 días de tratamiento con una posible relación con la dosis. En un sub análisis de este mismo estudio, se observó que el máximo grado de inhibición antiplaquetaria se logró entre 15 y 30 minutos con elinogrel y de 2 a 6 horas con clopidogrel, lo que lo coloca como un agente de rápida acción antiagregante. Esos hallazgos fueron independientes a la concentración de ADP que se usó como agonista. En la fase crónica, el elinogrel se asoció con menores niveles de reactividad plaquetaria. En la fase aguda del tratamiento, la concentración máxima después de la administración endovenosa se alcanzó entre 15 y 30 minutos. Es el único que se puede administrar por vía oral o parenteral, lo que representa una ventaja para alcanzar efectos inhibitorios inmediatos sobre las plaquetas. Esto significa que durante el síndrome coronarios agudo, se puede lograr una rápida inhibición plaquetaria, que será mantenida cuando se cambie la administración a vía oral en el periodo post intervencionismo²¹.

Inhibidores del receptor de ADP y polimorfismos del receptor P2Y₁₂

Se estima que le corresponde a la genética entre el 20 y el 95% de la variabilidad en la biodisponibilidad y eficacia del clopidogrel²². En la mayoría de los casos el defecto en el gen P2Y₁₂ se caracteriza por una disminución de la unión de ADP a las plaquetas, causado por una o más delecciones de pares de bases (cada una en diferente localización), lo cual conlleva a la interrupción en la síntesis del receptor. Se han identificado los haplotipos: H1 como el más frecuente en comparación con el H2, resultando en una frecuencia de 86% y 14% respectivamente. El haplotipo H2 se ha asociado a una mayor agregación en respuesta al ADP 2.0 μ M, con una media de 34.7% en sujetos H1/H1, 67.0% en sujetos H1/H2 y 82.4% en sujetos H2/H2 (p : 0.0071)²³. En pacientes con enfermedad arterial periférica conocida se ha descrito que el 30% presentan un alelo H2 en comparación con los controles, que presentaban el 21% (odds ratio, 1.6; 95% IC 1.2 a 2.5; p : 0.02)²⁴. Lo anterior hace suponer que los portadores del haplotipo H2 tienen una mayor predisposición de enfermedad aterosclerótica y pueden no responder de manera adecuada a clopidogrel.

Polimorfismo del CYP3A4

La expresión en la actividad de los CYP3A es muy variable, incluso en ausencia de inducción o inhibición inducida por fármacos. Actualmente se han identificado más de 30 polimorfismos de un nucleótido en el CYP3A4. Estas variantes pueden contribuir; sin embargo, no son la causa de la diferencia interindividual en el metabolismo dependiente de CYP3A, debido a la baja frecuencia de alelos y a las limitadas alteraciones en la función catalítica de la enzima²⁵.

Receptores activados por proteinasas (PARs)

Descubiertos desde principios de los años 90's, se ha constituido como una familia de cuatro miembros de receptores acoplados a proteína G. El PAR1, PAR3 y PAR4 activados por trombina, el PAR 2 activado por tripsina, triptasa y los factores de la coagulación VIIa y Xa. Sólo el PAR1 y PAR4 se expresan en las plaquetas humanas. La trombina es el agonista plaquetario más potente y por lo tanto contribuye poderosamente al mecanismo de aterotrombosis.

Se ha descrito que la activación del PAR1 por la trombina, produce la activación de las proteínas G de las familias G α 12/13 y G α q, que funcionan como interconexión entre varias vías de señalización intracelular, entre las que se incluyen la producción de TxA₂, liberación de ADP, liberación de adrenalina y serotonina, activación y movilización de P-selectina y CD40, por lo que se considera como el más potente iniciador conocido de la agregación plaquetaria. Se activa con concentraciones bajas de trombina, a diferencia del receptor PAR4 que requiere una concentración más alta de esta enzima. El PAR1 tiene una región molecular similar a la hirudina, que es la que sirve para unir a la trombina. La concentración mayor de trombina que se requiere para activar al PAR 4 se debe a que carece de esa región similar a la hirudina. Este último receptor tiene una función auxiliar en la señalización que inicia la trombina al unirse a las plaquetas, aunque también se ha sugerido que el PAR 1 actúa como cofactor para que la trombina active al PAR4, lo que sugiere que ambos receptores se encuentran en forma de un complejo sobre la superficie de las plaquetas. La trombina que queda unida en la primera capa de plaquetas depositadas en una superficie dañada activadas por colágena, es crucial para el crecimiento del coágulo y eventualmente la formación de un trombo oclusivo, ya que sostiene las reacciones de la coagulación (propagación) que generan fibrina y estimula a otras plaquetas para formar una siguiente capa. La inhibición del PAR1 disminuye la trombosis arterial al evitar el crecimiento del trombo, pero no inhibe la agregación plaquetaria dependiente de ADP y colágena, lo que sugiere que no afecta a otras vías de señalización plaquetarias. Lo anterior ha llevado al desarrollo de antagonistas del receptor PAR1, entre los que figuran el vorapaxar y el atopaxar^{26,27}.

Inhibidores de receptores PARs

Vorapaxar (SCH530348)

Es un análogo sintético de la himbacina, que es un pseudoalcaloide diterpénico piperidínico aislado de la corteza de *Himantandra baccata* e *himantandra belgraveana*

(magnolias australianas). Funciona como un antagonista del receptor muscarínico M₄, que actúa como un inhibidor selectivo y reversible del PAR1. Se administra por vía oral con un efecto antiplaquetario máximo entre la primera y segunda hora de la dosis de carga. Se metaboliza por el citocromo P450 (CYP3A4) con un mayor porcentaje de eliminación por vía del tracto gastrointestinal y tan sólo un 5% por vía renal. Tiene una vida media entre 159 y 311 horas²⁸.

En la clínica, en el estudio TRA 2P-TIMI 50 demostró una disminución en el riesgo de muerte cardiovascular o eventos isquémicos en pacientes con enfermedad aterosclerosa estable y que recibían terapia estándar. Sin embargo, también se observó un aumento en el riesgo de hemorragia moderada o grave.²⁹ Actualmente se encuentra en curso el estudio TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), el cual planea comparar vorapaxar vs placebo en 10,000 pacientes con IAM-CESST de alto riesgo³⁰.

Atopaxar (E5555)

Atopaxar es otro antagonista del PAR1 de administración oral con un inicio de acción de 3.5 horas y una vida media de 23 horas. Se metaboliza principalmente por el CYP3A4 con una mayor eliminación gastrointestinal. En los estudios preclínicos ha demostrado la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por trombina sin aumentar el riesgo de hemorragia³¹.

El J-LANCELOT fue un estudio fase II realizado en pacientes con síndromes coronarios agudos y pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo. Se compararon tres dosis de atopaxar (50 mg/d, 100 mg/d y 200 mg/d) contra placebo por un periodo de 12 semanas. Hubo una baja incidencia de hemorragia de acuerdo a los criterios del CURE, que no fue estadísticamente significativa, pero hubo un incremento de hemorragia de acuerdo a la clasificación TIMI con la dosis de 200 mg/d. Ningún paciente tuvo hemorragia mayor TIMI y existió una reducción numérica en los eventos cardiovasculares mayores en los pacientes tratados con 100 y 200 mg al día. En el grupo total, esta diferencia de tratamiento no fue significativa. Se encontró una inhibición plaquetaria del 20 al 50% durante la etapa de síndrome coronario agudo y por lo menos de 50% en el grupo de enfermedad arterial coronaria de alto riesgo, usando una dosis de 50 mg al día. Con la dosis de 100 a 200 mg al día se observó una inhibición plaquetaria mayor al 90%. Todos los pacientes habían recibido una dosis de carga de 400 mg de atopaxar, con la que se observó una inhibición plaquetaria mayor al 80% entre 3 y 6 horas después³².

Aunque tienen propiedades farmacológicas similares, existen diferencias entre el vorapaxar y atopaxar; el primero tiene una vida media más prolongada, que hace que el atopaxar pueda ser empleado en pacientes que requieren una suspensión rápida del efecto antiplaquetario, como puede ocurrir en casos de cirugía. El atopaxar se asocia a mayor disfunción hepática. Ambos medicamentos producen un incremento en la hemorragia sólo a altas dosis y se ha encontrado un buen perfil de seguridad, aún cuando se combina con aspirina y tienopiridinas. Ambos medicamentos podrían ser una alternativa a la terapéutica antiplaquetaria estándar o bien como un fármaco más en las combinaciones actualmente aprobadas. Debido a que tienen efectos sobre la

contracción del músculo liso, podría tener un potente efecto vasodilatador y prevenir el vaso espasmo mediado por trombina que se ocasiona durante la lesión arterial. Otra propiedad interesante es el efecto sinérgico para inhibir otras vías de activación plaquetaria, lo que hace que este novedoso mecanismo de acción a través de inhibir la activación plaquetaria dependiente de trombina, lo conviertan en una familia prometedora de nuevos antiagregantes plaquetarios.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kanapuli SP. Functional characterization of platelets ADP receptors. *Platelets*. 1998;9:343.
2. Gent M, Blackely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1230.
3. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
4. Payne CD, Brandt JT, Weerakkody G, et al. Superior inhibition of platelet aggregation following a loading dose of CS-747 (Prasugrel, LY640315) versus clopidogrel: correlation with the pharmacokinetics of active metabolite generation. *J Thromb Haemost*. 2005;3(Suppl 1):P0952.
5. U.S. Food and Drug Administration. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee briefing document: Questions, prasugrel for ACS. February 3, 2009. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4412b1-01-FDA.pdf>.
6. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475-484.
7. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 Trial. *Circulation*. 2005;111: 3366-3373.
8. Jakubowski JA, Payne CD, Brandt JT, Weerakkody GJ, Farid NA, Small DS, et al. The platelet inhibitory effects and pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47:377-384.
9. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153:66.
10. Jakubowski JA, Payne CD, Weerakkody GJ, Brandt JT, Farid NA, Li YG, et al. Dose-dependent inhibition of human platelet aggregation by prasugrel and its interaction with aspirin in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:167-173.

11. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Farid NA, Payne CD, Zhu J, et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol*. 2007;100:331-336.
12. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:1166-1173.
13. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-2932.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrmann 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 sub-analysis of a randomized trial. *Lancet*. 2008;371:1353-1363.
15. Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J*. 2006;151:689.
16. 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.
17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
18. Michelson AD. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2008;28:s33-s38.
19. Gurbel PA, Bliden KP, Antonino MJ, Stephens G, Gretler DD, Jurek MM, et al. The effect of elinogrel on high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy and the relation to CYP2C19*2 genotype: first experience in patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:43-53.
20. 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(12)-receptor inhibitor, versus clopidogrel to evaluate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J*. 2010;160:65-72.
21. Angiolillo D, Welsh R, Trenk D, Neuman F, Conley P, Mc CLure M, et al. Evaluate Tolerability and Efficacy in Nonurgent Percutaneous Coronary Intervention Function Substudy From the Intravenous and Oral Administration of Elinogrel to Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Elinogrel : Results of the Platelet Patients (INNOVATE-PCI) Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:347-356.
22. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348:538-549.
23. Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, Martinez C, Lecchi A, Conley PB, et al. Molecular bases of defective signal transduction in the platelet P2Y12 receptor of a patient with congenital bleeding. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100:1978-1983.
24. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger JN, Emmerich J, Reny JL. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation*. 2003;108:2971-2973.
25. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54:1271-1294.
26. Ramachandran R, Noorbakhsh F, Defea K, Hollenberg MD. Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:69-86.
27. Tello-Montoliu A, Tomasello A.D., Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:658-657.
28. Ji X., Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy. *Jour Hem Oncol*. 2011;4:44.
29. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M., Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404-1413.
30. The TRA-CER Executive and Steering Committees. The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRA-CER) trial: Study design and rationale. *Am Heart J*. 2009;158:327-334.
31. Kogushi M, Matsuoka T, Kawata T, Kuramochi H, Kawaguchi S, Murakami K, et al. The novel and orally active thrombin receptor antagonist E5555 (Atopaxar) inhibits arterial thrombosis without affecting bleeding time in guinea pigs. *Eur J Pharmacol*. 2011; 657:131-137.
32. Goto S, Ogawa H, Takeuchi M, Flather MD, Bhatt DL, on behalf of the J-LANCELOT (Japanese-Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of thrombin) Investigators. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or High risk coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2012;31:2601-2613.