

CANGRELOR (▼KENGREXAL®, CHIESI) EN PREVENCIÓN ANTITROMBÓTICA

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

El cangrelor es un nuevo antagonista directo de los receptores plaquetarios P2Y₁₂, a los cuales se une de forma selectiva y reversible; administrado por vía intravenosa, inhibe de forma dosis-dependiente la activación y la agregación plaquetaria inducidas por adenosina difosfato (ADP). El medicamento ha sido oficialmente autorizado, en administración junto con ácido acetilsalicílico, para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) que no han recibido un inhibidor oral de P2Y₁₂ antes del procedimiento de ICP y en quienes el tratamiento oral con inhibidores de P2Y₁₂ no es posible o deseable.

Los datos de eficacia conducentes a su autorización derivan de un único ensayo de fase 3 (CHAMPION PHOENIX), doble ciego y doble simulación, controlado con clopidogrel como comparador activo. En un amplia muestra de casi 11.000 pacientes, en su mayoría con angina estable (58%), cangrelor redujo significativamente la tasa de eventos de la variable primaria de eficacia (compuesta por muerte por cualquier causa/infarto de miocardio/ revascularización por isquemia/trombosis del stent en las 48 h posteriores a la ICP): 4,7% vs. 5,9% con clopidogrel (OR: 0,78; IC_{95%} 0,66-0,93; p: 0,005); tal reducción del riesgo trombótico se debía en gran medida a la menor incidencia de infarto de miocardio (3,8% vs 4,7%) y de trombosis del stent (0,8% vs 1,4%). Dichos resultados se mantenían similares a los 30 días tras la ICP. Sin embargo, el uso de cangrelor no se tradujo en descensos en la mortalidad y, en los análisis por subgrupos, la variable primaria solo alcanzó significación estadística en el subgrupo de angina estable (5,8% vs. 7,4), y no así en los grupos de pacientes con mayor riesgo trombótico (por ejemplo, con infarto agudo de miocardio). Además, cabe destacar que otros dos estudios de fase 3 que evaluaron la eficacia de cangrelor (CHAMPION PCI y PLATFORM) se interrumpieron de forma prematura por la incapacidad para demostrar su superioridad clínica.

La seguridad del fármaco parece adecuadamente definida en una amplia población de pacientes (N>25.000). En general, el perfil toxicológico es manejable y está fundamentalmente definido por un riesgo de hemorragias –en su gran mayoría, de carácter leve o moderado– ligeramente superior a clopidogrel (frecuencias de 17,5% vs. 13,5%). La incidencia de eventos adversos graves de grado ≥3 y de mortalidad es baja (2,2% y 2,4%, respectivamente) y comparable a clopidogrel. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales no debe ser descartado y la incidencia de disnea fue superior con cangrelor (1,1% vs. 0,4%).

Por tanto, se trata de un nuevo antiagregante que no aporta innovación desde el plano mecanístico (respecto a otros inhibidores de P2Y₁₂), pero incorpora ciertas ventajas tales como su administración parenteral (que puede ser útil, por ejemplo, en pacientes con problemas de deglución o absorción de fármacos orales), su efecto prácticamente inmediato –mantenido durante toda la perfusión– y rápidamente reversible, y su posología independiente de la edad o funcionalidad hepática o renal. Las limitaciones en el diseño de los ensayos clínicos y la evidencia inconsistente de eficacia limitada lo sitúan como fármaco de segunda línea en su indicación (ticagrelor y prasugrel siguen siendo la primera elección), como alternativa terapéutica a otros antiagregantes parenterales (tirofibán o eptifibatida) en determinados grupos de pacientes con enfermedad coronaria estable no tratados previamente ni candidatos a tratamiento oral. Las situaciones de potencial beneficio clínico con cangrelor frente a los antiagregantes orales parecen infrecuentes.

- Fernández Moriano C. Cangrelor (Kengrexal®) en prevención antitrombótica. Panorama Actual Med. 2019; 43(425): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El término **cardiopatía isquémica** engloba un conjunto de trastornos en los que existe un desequilibrio entre el aporte coronario de O₂ y las demandas miocárdicas de oxígeno (MVO₂).

Cualquier factor que aumente las MVO_2 y/o disminuya el aporte coronario de O_2 facilita su aparición. La disminución del aporte coronario de O_2 es producida, en la mayoría de los casos, por una placa de ateroma, una trombosis o un espasmo coronario; el aumento de las MVO_2 tiene lugar principalmente durante el ejercicio, en presencia de taquiarritmias, de hipertensión arterial o de miocardiopatía hipertrófica.

El corazón es un órgano que depende marcadamente del metabolismo aeróbico, basado en la β -oxidación de los ácidos grasos y glucosa como fuente de producción de ATP. La isquemia implica una reducción del aporte de O_2 y de nutrientes al miocardio, producida por una reducción del flujo sanguíneo coronario (FSC). Como consecuencia, produce importantes efectos metabólicos, mecánicos y eléctricos que dan lugar a un cuadro doloroso (*angina de pecho*) y a la necrosis de las células cardiacas (*infarto de miocardio*).

Por su parte, la **intervención coronaria percutánea (ICP)** es un tratamiento que se aplica a pacientes que presentan isquemia miocárdica o infarto de miocardio, con el objetivo de despejar o desobstruir una arteria coronaria y restaurar así el flujo sanguíneo miocárdico. Habitualmente, la ICP primaria es un **tratamiento de urgencia** practicado para reducir la cantidad de músculo cardíaco lesionado de modo permanente por un infarto. Este procedimiento reduce la tasa de mortalidad por infarto de miocardio en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y también es de elección para reducir el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes con angina estable.

La ICP requiere un cateterismo para acceder a la arteria coronaria afectada, que se lleva a cabo a habitualmente través de la arteria femoral en el área de la ingle. Con ayuda de rayos X, se introduce un catéter hasta la aorta, haciéndolo avanzar hasta la arteria coronaria afectada. En este punto, se utiliza un balón (que es hinchado tras localizar la zona afectada) para desobstruir la arteria coronaria (*angioplastia con balón*) y restaurar el flujo sanguíneo. En algunas ocasiones, aprovechando el cateterismo coronario, se implanta una endoprótesis vascular o *stent*, consistente en un malla metálica, que mantiene abierta la arteria para que persista un flujo sanguíneo que se ha recuperado.

El **objetivo** de la intervención es **restaurar el flujo de sangre al músculo del corazón** en el término de 90 minutos desde la llegada del paciente al hospital, y en general, no después de 12 horas desde el inicio de los síntomas (dolor torácico, etc.) ya que este tiempo es el considerado como óptimo para prevenir los efectos deletéreos de la isquemia miocárdica.

En los últimos años, se han logrado avances importantes en las técnicas de la intervención coronaria percutánea, los dispositivos y medicamentos. En este aspecto, son especialmente relevantes las endoprótesis vasculares liberadoras de fármacos, que no solo mantienen abierta la arteria, sino que también liberan lentamente un medicamento¹ en dosis muy pequeñas, que evita el crecimiento excesivo de tejido cicatricial que puede volver a estrechar la arteria y obstruir el flujo de sangre al corazón, es decir, una *reestenosis*.

La enfermedad arterial coronaria continúa siendo la primera causa de mortalidad en todo el mundo y, en particular, en la Unión Europea, donde es causa de más del 16% de las muertes en varones y del 15% en mujeres. En España, supone alrededor del 11% de las muertes en varones y del 9% en mujeres.

Ante un síndrome coronario agudo, se recomienda la revascularización coronaria mediante intervención coronaria percutánea (ICP) o mediante una operación de *bypass* o derivación arterial coronaria cuando no se controlan los síntomas a pesar de un tratamiento médico óptimo. La ICP es la opción elegida de forma mayoritaria de revascularización en los pacientes con uno o dos vasos afectados. Sin embargo, no existe consenso sobre el tratamiento óptimo de los pacientes con *enfermedad de tres vasos (E3V)* o con *afección del tronco común de la coronaria izquierda (TCI)*.

¹ Los más empleados son paclitaxel y sirolimus; más recientemente se han comercializado *stents* liberadores de otros fármacos, como everolimus o zotarolimus.

Entre todas las lesiones coronarias, las lesiones del TCI son las que comportan un peor pronóstico, principalmente debido a la gran extensión de miocardio que comprometen. En los casos no tratados, el pronóstico descrito ha sido malo, con una supervivencia de un 37% a los 3 años. De igual modo, las lesiones de la E3V comportan un pronóstico peor que en la enfermedad de uno o dos vasos. Las lesiones del TCI se encuentran aproximadamente en un 6% de las angiografías coronarias diagnósticas y en un 30% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente. El espectro de la enfermedad es tal que resulta infrecuente que una lesión del TCI se presente de manera aislada. De hecho, en más del 70% de los casos de enfermedad del TCI también hay una enfermedad coronaria (EC) adicional que incrementa la complejidad de la revascularización.

Tras su introducción en los años sesenta, el **bypass arterial coronario** pasó a ser el tratamiento aceptado para la enfermedad de múltiples vasos (EMV). Sin embargo, tras los avances producidos en el tratamiento percutáneo, con el paso de la angioplastia con balón (POBA, *plain old balloon angioplasty*) a la implantación de *stents*, inicialmente de tipo metálico sin recubrimiento (SMNR) y actualmente liberadores de fármacos (SLF), la ICP ha pasado a ser una alternativa cada vez más atractiva.

La mejora de los resultados de la ICP con el empleo de SLF ha llevado a una mayor confianza al abordar casos de enfermedad cada vez más complejos, la mayoría de los cuales antes habrían sido tratados sólo con cirugía. Tanto los diabéticos como los pacientes con lesiones en bifurcaciones, occlusiones totales crónicas o enfermedad del TCI se tratan cada vez más con ICP como método principal de revascularización. Por el contrario, el **bypass** coronario continúa siendo el patrón de referencia en el tratamiento de los pacientes con una EC compleja (TCI/E3V); sin embargo, en algunos pacientes seleccionados, la ICP puede practicarse no sólo de forma segura, sino también con unos resultados comparables a los del **bypass**.

La guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Cirugía Cardio-torácica considera (Neumann et al., 2019) que la **ICP primaria** debe ser el **tratamiento de elección en pacientes hospitalizados de urgencia con un síndrome coronario agudo o un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST del electrocardiograma** (SCAEST o IAMEST), y preferentemente en las primeras 12 h. Cuando no es factible realizar la ICP dentro de unos márgenes temporales adecuados, se debe administrar trombo- o fibrinolisis lo antes posible. En todo caso, aquellos pacientes en los que esté contraindicada la trombolisis deberían ser sometidos inmediatamente a una ICP (e igualmente aquellos en que la trombolisis no ha permitido alcanzar una revascularización satisfactoria entre 45 y 60 min tras su administración), puesto que ésta podría ser la única posibilidad de desobturar la arteria coronaria afectada. Asimismo, en *shock cardiógenico* debería considerarse una ICP de emergencia (únicamente de las lesiones culpables, no recomendándose la ICP multivaso) para obtener una revascularización completa, ya que ello puede salvar la vida del paciente.

En pacientes con IAMEST, la ICP ha demostrado ser especialmente más eficaz clínicamente que la trombolisis cuando se practica entre las 3 y las 12 horas desde el inicio de los síntomas de infarto. Cuando hayan transcurrido más de 12 h desde la presentación de los síntomas, la ICP primaria está indicada si hay síntomas o signos de isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias potencialmente mortales.

Los fármacos **antiagregantes plaquetarios** son considerados como una pieza clave en el tratamiento coadyuvante de los procedimientos invasivos cardiológicos. La justificación de la terapia antiagregante plaquetaria en las ICP deriva del papel esencial que juegan las plaquetas en la formación de trombos tras una angioplastia coronaria, con o sin implantación de *stent*. El inevitable trauma provocado por la ICP en el endotelio (y en las capas más profundas de la pared vascular coronaria intervenida) puede provocar fácilmente una activación de las plaquetas, que se adhieren a las zonas lesionadas del vaso, las zonas de ruptura de la placa aterosclerótica y, en su caso, al balón y al *stent*; tal activación provoca la liberación de diversos mediadores bioquímicos, como ADP y

tromboxano A₂, que actúan prolongando y potenciando la agregación plaquetaria inicial, todo lo cual incrementa notablemente el riesgo de episodios tromboembólicos (entre ellos destaca la *trombosis del stent*, una complicación infrecuente pero grave).

Entre los fármacos inhibidores de la síntesis de tromboxanos, el **ácido acetilsalicílico** en dosis bajas (<300 mg/día) es considerado como el estándar, de primera elección, mientras que la vía del ADP ha sido desarrollada farmacológicamente a través de una familia químicamente muy homogénea, las **tienopiridinas**, de donde surgieron ticlopidina, clopidogrel y prasugrel. El **clopidogrel** ha ido sustituyendo paulatinamente a la **ticlopidina** por tener un régimen posológico más cómodo y, especialmente, por tener un margen de seguridad mayor, particularmente en lo referido a los efectos adversos hematológicos (leucopenia, púrpura trombótica trombocitopénica). Sin embargo, el **clopidogrel** inhibe sólo un 40–50% de la agregación plaquetaria, muestra una gran variabilidad de respuesta, principalmente basada en los polimorfismos de receptores de adenosina (P2Y), y requiere para su activación un complejo metabolismo previo. El **prasugrel** apareció como una nueva opción, más potente pero, sobre todo, que difiere de sus antecesores en que el proceso metabólico de activación es mucho más lineal y predecible; en cambio, su mayor potencia no se relaciona bien con la seguridad, lo cual se refleja en tasas significativas de sangrado.

El **tratamiento antiplaquetario doble** con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor oral del receptor plaquetario P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) reduce los eventos isquémicos – tanto agudos como tardíos – asociados a una ICP, incluyendo los debidos a trombosis del *stent* (TS).

La Sociedad Europea de Cardiología considera a la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel como el tratamiento estándar antiplaquetario previo a una ICP en pacientes con enfermedad coronaria o angina estables, ya sea con o sin implantación de un *stent*; en el que caso de que éste sea implantado, se suele recomendar la administración combinada durante 6 meses, manteniendo el AAS de forma crónica. No obstante, ya se considera la posibilidad de los inhibidores del P2Y₁₂ más potentes para los pacientes con alto riesgo isquémico.

En el caso de un síndrome coronario agudo, a excepción de pacientes con alto riesgo hemorrágico o contraindicación, ticagrelor y prasugrel son los fármacos de elección para acompañar al AAS antes y después de una ICP; en estos casos, se recomienda una duración de 12 meses de tratamiento combinado, si bien se enfatiza que la duración de los tratamientos antiagregantes se debe individualizar según los riesgos isquémico y hemorrágico. Se podría considerar “desescalar” el tratamiento antitrombótico con inhibidores del P2Y₁₂ a fármacos menos potentes guiado por pruebas de función plaquetaria, como en los casos de interrupción del tratamiento antiagregante en pacientes que vayan a someterse a cirugía cardiaca.

En los pacientes ingresados con un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, el régimen antiplaquetario básico es AAS y, si está clínicamente justificado, clopidogrel; después de la fase aguda, se han confirmado los beneficios de continuar con un tratamiento con AAS (100 mg/d) y clopidogrel (75 mg/d) durante 9-12 meses. Por su parte, en todos los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST debe administrarse AAS por vía IV lo más rápidamente tras establecer el diagnóstico, si está clínicamente justificado. En estos pacientes se complementará posteriormente con clopidogrel, especialmente tras la implantación de *stent*.

En la prevención de acontecimientos trombóticos de pacientes con enfermedad coronaria que se someten a una ICP, el uso de **antiagregantes plaquetarios por vía parenteral**, como son los **inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa** (tales como tirofibán y eptifibatida), ha quedado reducido en la práctica clínica a terapia de rescate de complicaciones trombóticas secundarias de síndrome coronario agudo y como terapia puente en aquellos pacientes con un *stent* implantado en el último mes en los que haya que suspender la terapia antiplaquetaria doble durante el perioperatorio. Estos fármacos han demostrado reducir el riesgo de infarto de miocardio pero no el de trombosis del *stent*, y además se asocian a un aumento significativo en las complicaciones hemorrágicas (Vaduganathan et al., 2017). Así, puede ser interesante disponer de nuevos fármacos parenterales,

que permitieran prevenir eventos isquémicos, sin riesgo hemorrágico, en pacientes en que sea inconveniente o impracticable la antiagregación por vía oral.

ACCIÓN Y MECANISMO

El cangrelor es un antagonista directo de los receptores plaquetarios P2Y₁₂, a los cuales se une de forma selectiva y reversible, que bloquea la activación y la agregación plaquetarias inducidas por adenosina difosfato (ADP). El medicamento ha sido oficialmente autorizado, en administración junto con ácido acetilsalicílico, para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) que no han recibido un inhibidor oral de P2Y₁₂ antes del procedimiento de ICP y en quienes el tratamiento oral con inhibidores de P2Y₁₂ no es posible o deseable.

Básicamente, existen tres tipos de receptores sensibles a los metabolitos purínicos (ATP, ADP, etc.) presentes en la membrana de las plaquetas: los receptores P2X, P2Y₁ y P2Y₁₂. El agonista fisiológico del primero (P2X) es el ATP; se trata este receptor de un canal catiónico operado por ligando que interviene en el cambio de la forma plaquetaria a través de un flujo de entrada de calcio extracelular y facilita una amplificación de las respuestas plaquetarias mediadas por otros agonistas. Por su parte, el ADP es el agonista fisiológico de los receptores P2Y₁ y P2Y₁₂, formados por siete dominios transmembranales acoplados a una proteína G. Aunque son necesarios ambos tipos de receptores P2Y para producir una agregación completa, los efectos inducidos por el ADP en las plaquetas se producen fundamentalmente a través del receptor P2Y₁₂.

La activación del receptor P2Y₁ produce un cambio transitorio de la forma de las plaquetas, moviliza el calcio intracelular y libera otros mediadores implicados también en el inicio de una fase transitoria y débil de agregación plaquetaria. A nivel molecular, la unión del ADP al receptor P2Y₁ activa la fosfolipasa C (PLC), que genera diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃) a partir de fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂). El diacilglicerol activa la proteíncinasa C (PKC) dando lugar a una fosforilación de la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK-P) y el IP₃ induce una movilización del calcio intracelular. El receptor P2Y₁ se acopla a otra proteína G, la G₁₂, que activa la proteína «R_o» y da lugar al cambio de forma de la plaqueta.

La unión de ADP al receptor P2Y₁₂ acoplado a G_i libera las subunidades α_i y $\beta\gamma$ de la proteína G_i y da lugar a la estabilización de la agregación plaquetaria. La subunidad α_i inhibe la adenilciclasa y, por lo tanto, reduce las concentraciones de AMPc, lo cual reduce la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP-P) a través de la acción del AMPc; el estado de la VASP-P modula la activación del receptor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa. La subunidad $\beta\gamma$ activa la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), activando al receptor de GPIIb/IIIa a través de la acción de una serina-treonina proteíncinasa B (PKB/Akt) y de las proteínas de unión de GTP Rap1b. La prostaglandina E₁ (PGE₁) activa la adenilciclasa, que aumenta las concentraciones de AMPc y el estado de la VASP-P.

La unión de cangrelor al receptor P2Y₁₂ acoplado a G_i impide la acción del ADP y, por tanto, impide la liberación de las subunidades α_i y $\beta\gamma$ de la proteína G_i y, en consecuencia, evita la estabilización de la agregación plaquetaria impidiendo la cadena de fenómenos mencionados.

Según se ha demostrado por distintas técnicas (por ejemplo, agregometría, citometría de flujo, etc.), cangrelor inhibe de forma dosis-dependiente la activación y la agregación plaquetaria *in vitro* y en varias especies de mamíferos, como rata o perro, además de en el ser humano. Administrado por vía intravenosa, el inicio de la inhibición de P2Y₁₂ se produce con rapidez (en aproximadamente 2 minutos), el efecto farmacológico se mantiene durante toda la perfusión y la función plaquetaria vuelve a valores normales en el plazo de una hora tras finalizar la misma (la vida media del fármaco es de 3,5 a 6 min en sujetos sanos). Medidas *ex vivo* apuntaron a una inhibición de más del 80% de la

respuesta de las plaquetas a ADP a dosis $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. No se han identificado metabolitos de cangrelor con actividad antiplaquetaria.

La ausencia de necesidad de conversión metabólica previa a ejercer su acción, así como la reversibilidad de la inhibición de P_2Y_{12} diferencia a cangrelor de los inhibidores de tipo tienopiridinas –clopidogrel y prasugrel–, que interaccionan covalentemente con el receptor y cuyo efecto se mantiene durante un periodo más prolongado. Con respecto a ticagrelor, se diferencia en un menor tiempo para alcanzar el estado estacionario de inhibición de P_2Y_{12} y para restaurarse completamente la respuesta de las plaquetas al ADP tras cesar el tratamiento (EMA, 2015).

ASPECTOS MOLECULARES

Cangrelor (**Figura 1**) es un análogo de adenosina difosfato (ADP), esto es, un nucleotidomimético, de tipo no-tienopiridínico. Su nombre químico es ácido dicloro((((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-2-(6-(2-(metiltio)etilamino)-2-(3,3,3-trifluoropropiltio)-purin-9-il)tetrahidrofuran-5-il)metoxi)(hidroxi)fosforiloxi) (hidroxi)fosforil metilfosfórico. Presenta una fórmula molecular de $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_{12}\text{P}_3\text{S}_2$ y su peso molecular es de 776,36 g/mol.

En forma de sal tetrasódica –como se presenta en el medicamento– es un polvo blanquecino, amorfó y liofilizado; tiene cierto grado de higroscopicidad, si bien la cantidad de agua asociada en condiciones normales es $<10\%$ y no afecta a la estabilidad o propiedades físicas de la molécula. El compuesto es muy soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol y acetona, e insoluble en metanol.

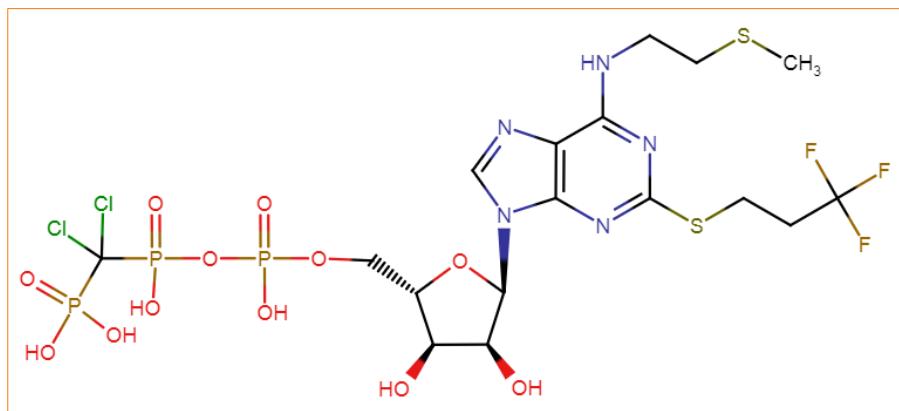


Figura 1. Estructura química de cangrelor.

Se trata de una molécula que ha sido específicamente diseñada para ejercer ese efecto inhibitorio reversible y competitivo de P_2Y_{12} . Está basada en un núcleo de imidazopirimidina que, en realidad, puede considerarse análogo molecular del núcleo de la purina presente en el ADP (adenosina bifosfato). No solo esta similitud evidencia la relación estructural, sino que también el anillo de tetrahidrofuran unido a grupos fosfato del cangrelor emula el resto glucídico del ADP. La incorporación en la posición 5 del anillo pirimidínico de un resto contenido azufre (trifluoropropiltio) y la sustitución en el grupo amino en posición 3 del mismo anillo por un voluminoso agrupamiento (metiltioetil) son determinantes para el bloqueo del receptor P_2Y_{12} , compitiendo con el sustrato agonista natural del mismo, el ADP. Cabe destacar que la molécula muestra esteroisomería con la presencia de 4 centros quirales.

La relación estructural es menos evidente con la familia de las tienopiridinas –en las que se encuadran la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel–, pero la idea de competición por similitud

estructural (Figura 2) también subyace debido a la presencia de una estructura heterocíclica con nitrógeno. Como se ha sugerido antes, una importante diferencia entre las tienopiridinas y el cangrelor o el ticagrelor es que éstos últimos tienen un carácter de inhibidor reversible del receptor P₂Y₁₂, mientras que las tienopiridinas se unen irreversiblemente a éste, formando un complejo estable con el mismo. La reversibilidad del bloqueo por ticagrelor o cangrelor implica que el receptor P₂Y₁₂ de la membrana plaquetaria puede ser ocupado de nuevo por ADP y, por consiguiente, volver a inducir y/o mantener la agregación plaquetaria. Otro aspecto diferencial con las tienopiridinas es que el cangrelor (como ticagrelor) es activo por sí mismo, sin que se requiera una activación mediante un metabolismo hepático previo.

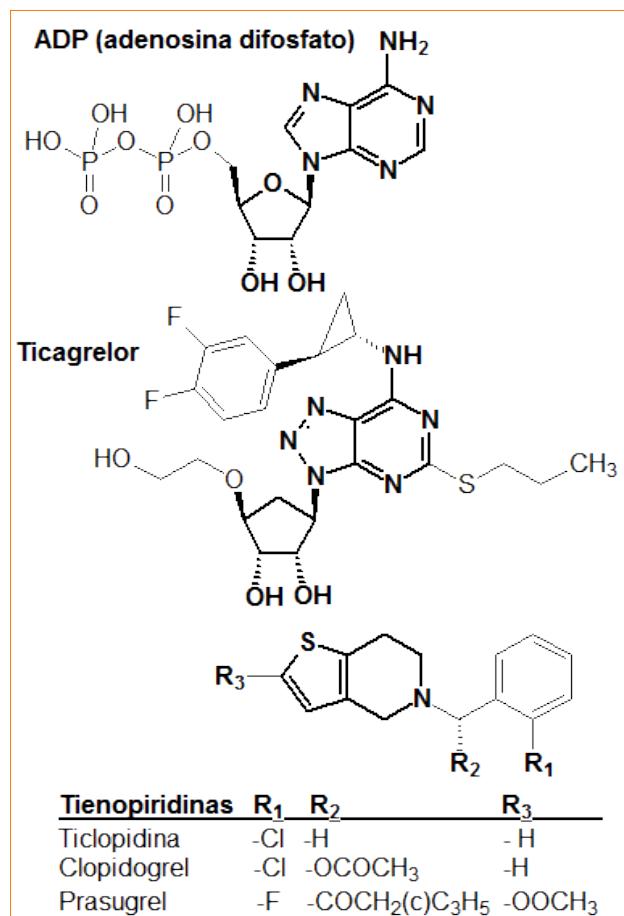


Figura 2. Estructura química del ADP, de ticagrelor y de los antiagregantes derivados de tienopiridina.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de cangrelor por **vía intravenosa** han sido contrastadas en la indicación y dosis autorizadas (30 µg/kg *en bolo*, seguido de una infusión de 4 µg/kg/min durante 2-4 horas) mediante los ensayos clínicos de la serie CHAMPION. Su eficacia clínica fue confirmada fundamentalmente en un amplio ensayo de fase 3 (**CHAMPION PHOENIX**) aleatorizado, multicéntrico, doblemente ciego y de doble simulación. Este estudio comparó cangrelor con clopidogrel (control activo), ambos en combinación con aspirina y otro tratamiento habitual², para la reducción de eventos trombóticos y mortalidad en las 48 horas posteriores a la intervención

² En el estudio CHAMPION PHOENIX, el tratamiento adicional administrado concomitantemente con el ácido acetilsalicílico fue: heparina no fraccionada (78% de los pacientes), bivalirudina (23%), heparina de bajo peso molecular (14%) o fondaparinux (2,7%).

coronaria percutánea (ICP) (evaluación principal) y a los 30 días (evaluación secundaria). Por la divergencia en las vías de administración, el grupo experimental recibió placebo de clopidogrel (vía oral) y el grupo control recibió placebo de cangrelor (vía intravenosa).

Dicho ensayo incluyó un total de 10.942 pacientes con aterosclerosis coronaria que requirieron una ICP para tratar su angina estable (58% de pacientes), su síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASET; 26%) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST, 16%); estos conforman la población con *intención de tratar modificada* (ITTm): todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio y que se sometieron a ICP. Se excluyeron aquellos pacientes que habían experimentado un accidente vascular isquémico o hemorrágico previo. La mediana de duración de la infusión de cangrelor fue de 129 minutos, permitiéndose el uso de inhibidores de GPIIb/IIIa únicamente como medicación de rescate (2,9% de pacientes).

Las características demográficas estaban bien balanceadas entre ambos grupos. En global, la media de edad se situó en 63,9 años, un 72% de los pacientes eran hombres, el 93,7% de raza blanca y presentaban un peso medio de 85,4 kg. La variable primaria de eficacia fue una variable combinada de mortalidad por cualquier causa/infarto de miocardio/revascularización por isquemia/trombosis del *stent* en las 48 horas posteriores a la ICP. Como variables secundarias, se analizaron los componentes de la variable combinada de manera independiente. En la siguiente tabla (**Tabla 1**) se muestran los principales resultados del análisis por regresión logística ajustada – conforme a la dosis de carga y el estado del paciente – de los datos de la población ITTm.

TABLA 1. Resultados principales de eficacia del ensayo CHAMPION PHOENIX (Bhatt et al., 2013).

Grupo de tratamiento	Cangrelor (N=5.472)	Clopidogrel (N=5.470)	Comparación
Pauta posológica	Bolo IV 30 µg/kg + infusión 4 µg/kg/min (> 2 h) (+ 600 mg de clopidogrel tras cesar la infusión)	600 mg o 300 mg, vía oral	
Variable primaria			
Muerte/IM/RI/TS tras 48 h [número de eventos (% pacientes)]	257 (4,7%)	322 (5,9%)	OR: 0,78 (IC _{95%} 0,66-0,93) p: 0,005*
Variables secundarias			
TS tras 48 h [número de eventos (% pacientes)]	46 (0,8%)	74 (1,4%)	OR: 0,62 (IC _{95%} 0,43-0,90) p: 0,010
Muerte por cualquier causa tras 48 h [número de eventos (% pacientes)]	18 (0,3%)	18 (0,3%)	OR: 1,00 (IC _{95%} 0,52-1,92) p>0,999
IM tras 48 h [número de eventos (% pacientes)]	207 (3,8%)	255 (4,7%)	OR: 0,80 (IC _{95%} 0,67-0,97) p: 0,022
RI tras 48 h [número de eventos (% pacientes)]	28 (0,5%)	38 (0,7%)	OR: 0,74 (IC _{95%} 0,45-1,20) p: 0,217

IM: infarto de miocardio; RI: revascularización por isquemia; TS: trombosis del *stent*; OR: razón de riesgos; * estadísticamente significativo.

El análisis de los datos por subgrupos, estratificados los pacientes según el tipo de presentación clínica de síndrome coronario, evidenció que, en términos de la variable principal, solo se alcanzó significación estadística en el subgrupo de angina estable: 5,8% para cangrelor vs. 7,4%

para clopidogrel (OR: 0,78; IC_{95%} 0,63-0,95). A pesar de que los resultados también muestran una tendencia favorable para cangrelor, no se encontraron diferencias significativas de eficacia en comparación con clopidogrel en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (2,8% vs. 3,7%; OR: 0,75; IC_{95%} 0,46-1,25) ni en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (3,5% vs. 4,4%; OR: 0,80; IC_{95%} 0,55-1,17).

Teniendo en consideración que mayores dosis de carga de clopidogrel han demostrado conseguir una más rápida inhibición del receptor de ADP y que las guías de práctica clínica más recientes recogen la conveniencia de emplear la dosis de 600 mg frente a la de 300 mg, el análisis del efecto de cangrelor frente al subgrupo de pacientes que recibió esa dosis alta del comparador (74%) cobra mayor relevancia. Así, se observan diferencias significativas en la variable primaria a las 48 h tras ICP: 176 eventos (4,3%) con cangrelor vs. 227 (5,6%) en el grupo control (OR: 0,77; IC_{95%} 0,63-0,94; p: 0,009) (EMA, 2015).

Por otra parte, se analizaron las mismas variables –recogidas en la Tabla 1– a los 30 días tras la ICP (momento al que llegaron el 99,7% de los pacientes incluidos en el estudio), confirmándose que el efecto observado con cangrelor en la variable principal a las 48 h se mantenía en el tiempo. A los 30 días, ésta tomó los valores de 326 eventos (6,0%) para cangrelor y de 380 (7,0%) para clopidogrel, lo que la situaba en el límite de la significación estadística (OR: 0,85; IC_{95%} 0,73-0,99; p: 0,035). También fueron similares a los comentados para 48 h los resultados hallados para TS (1,3% vs. 1,9%; OR: 0,85; p: 0,012), para IM (4,1% vs. 5,0%; OR: 0,82; p: 0,030) y para RI (1,0% vs. 1,2%; OR: 0,85; p: 0,360) a los 30 días tras la PCI. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad (1,1% vs. 1,0%; OR: 1,09; p: 0,643).

Si bien el ensayo clínico hasta aquí descrito (CHAMPION PHOENIX) fue el único completado, la eficacia y seguridad de cangrelor también fueron evaluadas paralelamente en otros dos estudios de fase 3 de la serie CHAMPION (PLATFORM y PCI), con diseños similares. Ambos estudios se interrumpieron y dieron por finalizados de forma prematura debido a motivos de futilidad (no por motivos de seguridad), tras un análisis intermedio de las variables primarias de eficacia en el 70% de los pacientes de la población ITTm.

CHAMPION PLATFORM era un ensayo doble ciego que evaluó la eficacia de cangrelor en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable (N=5.362) frente a placebo. Los pacientes, no tratados previamente con clopidogrel, recibieron cangrelor o placebo en el momento de la ICP, seguido de una dosis de 600 mg de clopidogrel inmediatamente después del procedimiento. La tasa de eventos tras 48 h desde la ICP para la variable principal (combinada de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización debida a isquemia) fue de 7,0% en el grupo de cangrelor y 8,0% en el brazo placebo (OR: 0,87; IC_{95%} 0,71-1,07; p: 0,17), no demostrándose, por tanto, la superioridad del fármaco experimental. Además, a pesar de que dos variables secundarias –como la tasa de trombosis del *stent* y la tasa de muerte por cualquier causa– sí que mostraron diferencias estadísticamente significativas a las 48 h a favor de cangrelor (0,2% vs. 0,6% y 0,2 vs. 0,7%, respectivamente), no había diferencias en la variable primaria a los 30 días tras la ICP.

Por su parte, **CHAMPION PCI** fue un estudio aleatorizado y doble ciego que comparaba el mismo régimen posológico de cangrelor frente a 600 mg de clopidogrel por vía oral administrado antes de la ICP (en los 30 min previos) en pacientes con infarto agudo de miocardio sin y con elevación del segmento ST que se sometieron a ICP (N=8.716). A las 48 h de la ICP, cangrelor no fue superior a clopidogrel en términos de la variable principal de eficacia (la misma que en CHAMPION PLATFORM): 7,5% vs. 7,1% (OR: 1,05; IC_{95%} 0,88-1,24). Tampoco demostró una eficacia superior a los 30 días (Price, 2017).

No obstante, cabe destacar que un análisis *post-hoc* del conjunto de datos de los dos estudios interrumpidos –CHAMPION PCI y PLATFORM– mostró una reducción significativa en la variable primaria de eficacia (muerte/infarto de miocardio/revascularización por isquemia) con cangrelor cuando se empleaba la definición universal de infarto de miocardio (similar a la empleada en CHAMPION PHOENIX) en lugar de la definición por protocolo (OR: 0,82; IC_{95%} 0,68-0,99; p: 0,037). Esto sugiere que, en dichos estudios, el corto tiempo desde la aleatorización hasta la ICP podría haber actuado como factor de confusión en el diagnóstico de infarto de miocardio en pacientes con marcadores bioquímicos elevados, pues podría deberse en mayor medida a los eventos trombóticos iniciales que a un resultado del procedimiento (White et al., 2012).

En cuanto a la **seguridad clínica** de cangrelor, los datos de la población agrupada de CHAMPION –de hasta 25.107 pacientes sometidos a ICP– aportan un mayor respaldo clínico a la evidencia disponible (en comparación con la eficacia). La incidencia global de reacciones adversas fue muy similar en los dos grupos de tratamiento evaluados: 23,1% para cangrelor vs. 21,9% para clopidogrel. No se describieron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas graves de grado ≥ 3 (2,2% vs. 2,2%, respectivamente) o de mortalidad³ (2,4% vs. 2,6%, respectivamente), y solo se identificó una incidencia ligeramente superior para cangrelor en aquellas reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento (0,6% vs. 0,4%). Tampoco parece haber diferencias notables en la incidencia de reacciones adversas con cangrelor frente a placebo, aunque los datos son más limitados.

La reacción adversa más frecuente para cangrelor en pacientes con enfermedad arterial coronaria fue el **sangrado (o hemorragias)**, definido en los ensayos de la serie CHAMPION mediante los criterios de la escala *GUSTO*. Se describió con mayor frecuencia (17,5%) que en el brazo del comparador activo (13,5%), siendo la mayoría de ellas leves (16,8% vs. 13%), esto es, que no requirieron transfusión sanguínea ni implicaban un compromiso hemodinámico. Dentro de los posibles tipos, los sangrados debidos a hematomas traumáticos fueron los más comunes (6,4% vs. 4,8%). En cuanto a hemorragias graves/potencialmente mortales, la frecuencia de aparición fue la misma en ambos grupos (0,2%), y el número de muertes relacionadas con hemorragias –fundamentalmente del sistema nervioso y cardiaco– fue casi idéntico (8 vs. 9). Sin embargo, los análisis que usaban la escala *ACUITY*, que emplea criterios menos restrictivos para calificar una hemorragia como mayor, sugirieron una frecuencia significativamente elevada de hemorragias mayores y menores con cangrelor en comparación con clopidogrel (IPT, 2019).

Además de las hemorragias, y aunque con mucha menor frecuencia, se describieron otros eventos adversos asociados a cangrelor: dolor de espalda (3,2%), dolor de pecho (2,4%), náusea (2,4%), cefalea (2,0%), hipotensión (1,6%), vómitos (1,4%), hipertensión (1,3%) y disnea (1,1%). Entre los eventos adversos graves, también se debe mencionar la hipersensibilidad (7 eventos vs. 2 eventos con clopidogrel). Por último, la notificación de una tasa mayor de empeoramiento de la función renal con cangrelor (3,2%) frente a clopidogrel (1,4%), en pacientes con insuficiencia grave, sugiere que debe emplearse con precaución en esos casos.

ASPECTOS INNOVADORES

El cangrelor es un nuevo antagonista directo de los receptores plaquetarios P2Y₁₂, a los cuales se une de forma selectiva y reversible. Así, administrado por vía intravenosa, inhibe de forma dosis-dependiente la activación y la agregación plaquetarias inducidas por adenosina difosfato (ADP); el inicio del efecto farmacológico es rápido y se mantiene durante toda la perfusión, volviendo la

³ Como podía ser previsible, la principal causa de muerte fue relacionada con el sistema cardiovascular (1,1% y 1,2% en los grupos de cangrelor y clopidogrel, respectivamente), con una incidencia similar de infarto de miocardio, paro cardíaco y shock cardiógenico.

función plaquetaria a valores normales en el plazo de aproximadamente una hora tras finalizar la misma. El medicamento ha sido oficialmente autorizado, en administración junto con ácido acetilsalicílico, para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) que no han recibido un inhibidor oral de P2Y₁₂ antes del procedimiento de ICP y en quienes el tratamiento oral con inhibidores de P2Y₁₂ no es posible o deseable.

Los principales datos de eficacia y seguridad clínica conducentes a su autorización proceden del estudio clínico de fase 3 CHAMPION PHOENIX, que investigó la farmacodinamia de cangrelor en casi 11.000 pacientes con aterosclerosis coronaria que requirieron una ICP para tratar casos de angina estable, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST, y que no habían sido tratados previamente con inhibidores de P2Y₁₂. En ese estudio, cangrelor demostró una eficacia superior a clopidogrel oral –cuando ambos se coadministraban, mayoritariamente, junto a ácido acetilsalicílico, heparina no fraccionada y/o bivalirudina– en términos de la variable combinada de muerte por cualquier causa/infarto de miocardio/revascularización por isquemia/trombosis del *stent* en las 48 horas posteriores a la ICP (4,7% vs. 5,9%); la reducción del riesgo de eventos trombóticos se debió en gran parte a la menor incidencia de infarto de miocardio (3,8% vs 4,7%) y trombosis del *stent* (0,8% vs 1,4%). Los resultados a los 30 días tras la ICP eran similares.

Sin embargo, cabe destacar que los resultados no eran consistentes en los distintos subgrupos de pacientes (según presentación clínica del síndrome coronario) ni revelaron cambios significativos de mortalidad respecto al uso de clopidogrel como antiagregante. Además, el hecho de que otros dos ensayos clínicos con un diseño similar (CHAMPION PCI y CHAMPION PLATFORM) que evaluaron la eficacia del nuevo fármaco fueran interrumpidos por la incapacidad para demostrar la superioridad clínica –frente a clopidogrel y placebo, respectivamente– podría plantear incertidumbres sobre la eficacia de cangrelor.

En relación a la seguridad, el perfil toxológico de cangrelor se ve fundamentalmente definido por un riesgo de hemorragias –en especial, hemorragias de carácter leve o moderado– ligeramente superior a clopidogrel, siendo este riesgo consecuencia directa del efecto antiagregante del fármaco. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales no debe ser descartado y la incidencia de disnea fue superior con cangrelor que con clopidogrel (1,1% vs. 0,4%).

Como una de las principales limitaciones en el diseño del estudio CHAMPION PHOENIX destaca el bajo porcentaje de pacientes que presentaban infarto de miocardio con elevación del segmento ST (16%), teniendo en consideración que la mayoría de pacientes con angina estable tienen un riesgo trombótico menor que aquellos en situaciones agudas. Además, la exclusión de pacientes con antecedentes de infarto previo limita en mayor medida la robustez de las conclusiones.

Por otra parte, la elección de clopidogrel como comparador activo parece cuestionable, pues las principales guías clínicas actualmente orientan a la elección de ticagrelor o prasugrel como fármaco adicional al ácido acetilsalicílico por su eficacia superior a clopidogrel (que debería emplearse si los anteriores no están disponible). Pero es cierto que en el momento de realizarse el ensayo, ninguno de los nuevos anti-P2Y₁₂ orales estaba disponible. En ausencia de comparaciones directas de cangrelor con éstos o con otros antiagregantes plaquetarios parenterales, como los inhibidores de la GPIIb/IIIa (tirofibán y eptifibatida), no pueden confirmarse/descartarse diferencias en eficacia o seguridad relativa.

A favor de cangrelor se debe mencionar que supera algunas de las limitaciones de los mencionados fármacos: a) que no necesita conversión metabólica previa (que sí requieren clopidogrel o prasugrel); b) la inmediatez del inicio de su efecto (unos 2 minutos), que puede ser

relevante en pacientes con alto riesgo trombótico y en ICP de urgencia; c) el efecto es dosis-dependiente y puede revertirse más fácil y rápidamente (1 h tras suspender su perfusión) que el de otros fármacos que, por ejemplo, tengan metabolitos activos (como ticagrelor) o se unan covalentemente al receptor (clopidogrel o prasugrel); d) no requiere ajustes posológicos según edad, sexo o funcionalidad hepática o renal de los pacientes; y e) por su administración intravenosa, puede suponer una alternativa útil en pacientes con problemas para deglutir o tragar o para absorber por vía digestiva fármacos administrados por vía oral (por ejemplo, pacientes con náuseas, uso de opiáceos, etc.).

De forma interesante, un meta-análisis del conjunto de datos de los tres estudios CHAMPION, referentes a casi 25.000 pacientes, demostró que cangrelor reduce significativamente la tasa de muerte por cualquier causa/infarto de miocardio/revascularización por isquemia/trombosis del stent a las 48 h tras la ICP en comparación con clopidogrel (3,8% vs 4,7%; OR: 0,81; IC_{95%} 0,71-0,91; p: 0,0007). Cangrelor también reducía la tasa individual de trombosis del stent (0,5% vs 0,8%; OR: 0,59; IC_{95%} 0,43-0,80; p: 0,0008) sin incrementar el riesgo de hemorragias graves o moderadas según la escala *GUSTO*, o la necesidad de transfusiones sanguíneas; el riesgo de hemorragias graves sí resultaba incrementado si se aplicaba la escala *ACUITY* (Steg et al., 2013).

En base a todo lo anterior, la guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (Neumann et al., 2019) incluye una recomendación débil de usar cangrelor como alternativa terapéutica –a los inhibidores orales de P2Y₁₂, que son la primera elección por la solidez de la evidencia de su beneficio/riesgo– para los pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a ICP que no hayan sido tratados con inhibidores del P2Y₁₂, independientemente de su presentación clínica.

El IPT de la AEMPS plantea que los pacientes que principalmente pueden beneficiarse del uso de cangrelor, además de quienes presenten problemas de absorción de fármacos por vía oral, son: pacientes que presentan una etiología confusa de dolor torácico y en los que la administración temprana de un inhibidor de P2Y₁₂ de acción prolongada puede aumentar el riesgo clínico (dissección aórtica, rotura aórtica, rotura esofágica, pericarditis); pacientes que son remitidos para angiografía con ICP que tengan una alta probabilidad de requerir derivación aortocoronaria; y pacientes sometidos a una ICP que también padecen una enfermedad aguda concomitante que pudiera requerir cirugía urgente (por ejemplo, fractura de cadera complicada por angina inestable o infarto de miocardio), la cual habría de retrasarse si se utilizaran inhibidores P2Y₁₂ orales de acción prolongada (AEMPS, 2019).

En definitiva, el cangrelor es un nuevo fármaco de la familia de los inhibidores de P2Y₁₂, que no aporta ninguna innovación desde el plano mecanístico pero puede representar una opción terapéutica útil –como otros antiagregantes parenterales (tirofibán, eptifibatida)– en determinados grupos de pacientes con enfermedad arterial coronaria que no han podido recibir un tratamiento antiagregante adecuado antes de la ICP. No obstante, la evidencia inconsistente de eficacia limitada lo sitúa como fármaco de segunda línea en quienes no es posible la antiagregación oral para ICP. Si consideramos que las situaciones de potencial beneficio clínico con cangrelor son infrecuentes (los antiplaquetarios orales en comprimidos normalmente se pueden machacar y administrar mediante sonda nasogástrica y la necesidad de cirugía urgente en pacientes sometidos a ICP también es relativamente infrecuente), el empleo del nuevo fármaco puede ser escasamente relevante.

VALORACIÓN

CANGRELOR

▼ Kengrexal® (Chiesi)

Grupo Terapéutico (ATC): B01AC. INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA, EXCLUYENDO HEPARINA.

Indicaciones autorizadas: en combinación con ácido acetilsalicílico, para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) que no han recibido un inhibidor oral de P2Y₁₂ antes del procedimiento de ICP y en quienes el tratamiento oral con inhibidores de P2Y₁₂ no es posible o deseable.

INNOVACIÓN MODERADA ().** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Ticlopidina	Tiklid	Sanofi	1997
Clopidogrel	Plavix	Sanofi	1999
Eptifibatida	Integritilin	GSK	1999
Prasugrel	Effient	Daiichi Sankyo	2009
Tirofibán	Agrastat	Correvio	2009
Ticagrelor	Brilique	AstraZeneca	2011

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Kengrexal® (cangrelor). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115994001/FT_115994001.html.pdf
- **European Medicines Agency (EMA).** Kengrexal®. European Public Assessment Report (EPAR). 2015. EMEA/H/C/003773 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kengrexal-epar-summary-public_en.pdf
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de cangrelor (Kengrexal®) para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea. IPT 21/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cangrelor-Kengrexal-arterial-coronaria.pdf>
- Cuéllar Rodríguez S. Ticagrelor (Brilique®) en prevención antitrombótica. Panorama Actual Med. 2012; 36(350): 39-47.
- Cuéllar Rodríguez S. Prasugrel (Effient®) en prevención antitrombótica en síndrome coronario agudo. Panorama Actual Med. 2009; 33(329): 1189-96.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. Guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica. Rev Esp Cardiol. 2019; 72(1): 73.e1-e102. DOI: 10.1016/j.rec.2018.11.012.
- Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, Deliargyris EN, Steg PG, Gibson CM, et al. CHAMPION Investigators. Cangrelor With and Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(2): 176-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.055.
- Price MJ. Cangrelor: Pharmacology, Clinical Data, and Role in Percutaneous Coronary Intervention. Interv Cardiol Clin. 2017; 6(1): 39-47. DOI: 10.1016/j.iccl.2016.08.012.
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med. 2013; 368(14): 1303-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1300815.
- White HD, Chew DP, Dauerman HL, et al. Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. Am Heart J 2012; 163: 182-90.e4.
- Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. Lancet 2013; 382: 1981-92.