

BRUNO BUCHHOLZ

### Efectos pleiotrópicos del ticagrelor: ¿Una ventaja fisiopatológica sobre el clopidogrel?

Reiner MF, Akhmedov A, Stivala S, Keller S, Gaul DS, Bonetti NR, et al. Ticagrelor, but not clopidogrel, reduces arterial thrombosis via endothelial tissue factor suppression. *Cardiovasc Res* 2017;113:61-9. <http://doi.org/f9vmxs>

La activación de la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria desempeñan un papel clave en la aparición de complicaciones arteriales trombóticas, tales como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico. Consecuentemente, el uso combinado de drogas antiagregantes plaquetarias por antagonismo de receptores P2Y<sub>12</sub>, como el clopidogrel o el ticagrelor, y ácido acetilsalicílico es el tratamiento elegido para los pacientes con síndrome coronario agudo y para la prevención secundaria de oclusiones vasculares posteriores a la colocación de prótesis endovasculares como el *stent* o la cirugía de revascularización coronaria.

El clopidogrel es uno de los pilares fundamentales en el manejo de los pacientes coronarios desde hace muchos años y de una utilidad clínica indiscutible. Sin embargo, su inicio de acción lento, la imprevisibilidad de su intensidad de acción y sus efectos prolongados, incentivaron la búsqueda de opciones nuevas entre este grupo de drogas. Es así como aparece en el campo de la investigación el ticagrelor; que parece ser de inicio de acción más rápida y más potente, más predecible en sus efectos y, por sus efectos reversibles, es de acción menos prolongada. Los primeros estudios clínicos que compararon el uso de clopidogrel con ticagrelor fueron tan favorables a este último que indujeron una modificación de los niveles de indicación para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario. En este estudio clínico, los pacientes que recibieron tratamiento con ticagrelor tuvieron una reducción significativa de las tasas de mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio o trombosis de *stent* coronario. Aunque posiblemente sean necesarios más ensayos clínicos que terminen por confirmar algunos aspectos relacionados a su uso en pacientes, las indicaciones de ticagrelor han aumentado significativamente. Sin embargo, aún no existe una explicación fisiopatológica convincente de los mecanismos de esta aparente reducción significativa de eventos isquémicos y mortalidad de los pacientes, sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas.

En este interesante trabajo de Reiner y cols., se demuestran los efectos antitrombóticos del ticagrelor que son independientes de su ya conocida acción antiagregante plaquetaria. Por un lado, células endoteliales aórticas humanas, estimuladas con TNF- $\alpha$ , fueron tratadas con ticagrelor o el metabolito activo del clopidogrel (MAC). Observaron que el ticagrelor, pero no el MAC, reduce por degradación proteosomal la expresión del factor tisular (FT), así como también su actividad, y que estos efectos son independientes del receptor P2Y<sub>12</sub>. Cabe recordar que el FT es una glicoproteína de membrana que es clave para activar la vía extrínseca de la cascada de la coagulación que puede culminar con la formación de un trombo. Por otro lado, para testear la relevancia fisiológica de estos hallazgos *in vitro*, los investigadores usaron ratones tratados con MAC o ticagrelor durante 2 semanas y, luego, le indujeron una lesión endotelial por fotoestimulación. De manera significativa, aquellos ratones que recibieron ticagrelor mostraron un mayor tiempo para la formación de un trombo oclusivo en las arterias carótidas comparados con los que recibieron MAC. Coincidente con los hallazgos *in vitro*, en ratones el ticagrelor redujo la expresión endotelial de FT, sin cambios en los niveles plasmáticos de trombina y en la actividad sistémica del FT, lo cual sugiere un efecto antitrombótico local. Dada la similitud química entre el ticagrelor y la adenosina, de conocidos efectos vasculares, se podría presumir que algunos efectos beneficiosos podrían deberse a una interacción farmacológica de los receptores de membrana. Descartando esta hipótesis, la administración de antagonistas selectivos de los receptores de adenosina no bloquearon los beneficios del ticagrelor.

*Son conocidas algunas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes entre el ticagrelor y el clopidogrel. Aunque se sugieren efectos antiagregantes plaquetarios más potentes, los efectos pleiotrópicos que son independientes de su antagonismo de los receptores P2Y<sub>12</sub> de las plaquetas, pero tienen acción antitrombótica local dependiente del endotelio, podrían explicar la menor incidencia de eventos isquémicos trombóticos en los pacientes que recibieron ticagrelor en los ensayos clínicos. Aunque se requieren más investigaciones básicas y estudios clínicos que confirmen estos hallazgos, la acción dual del ticagrelor como antiagregante y preventivo de la acción procoagulante, lo muestra como una opción interesante para aquellos pacientes que requieran de ambas intervenciones.*