

Toma de decisiones sobre antiagregación en el síndrome coronario agudo

Diferencias en los mecanismos de acción de los nuevos antiagregantes: ¿cómo actúan?

Lina Badimon^{a,b,*}, Guiomar Mendieta^a y Gemma Vilahur^a^aCentro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España^bCátedra de Investigación, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Palabras clave:

Trombosis
Inhibidores de P2Y₁₂
Efectos pleiotrópicos

RESUMEN

El tratamiento convencional con ácido acetilsalicílico y clopidogrel (una tienopiridina) ha quedado superado por el uso de nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂ como prasugrel y ticagrelor. El prasugrel, al igual que toda tienopiridina, se administra oralmente e inhibe de manera irreversible el receptor, pero, pese a ser un profármaco, tiene un metabolismo más rápido y eficaz que el clopidogrel, lo que deriva en un mayor beneficio clínico. El ticagrelor (derivado nucleósido) proporciona un bloqueo reversible del receptor y no requiere bioactivación hepática, con lo que ofrece una rápida y potente inhibición plaquetaria. Además, el cangrelor y el elinogrel son dos compuestos en fase de desarrollo disponibles como formulaciones intravenosas que presentan un efecto directo, reversible y de mayor seguridad para los pacientes sometidos a cirugía coronaria. En los últimos años, de estos compuestos, y muy especialmente del ticagrelor, se han demostrado efectos beneficiosos más allá de la inhibición plaquetaria, los llamados efectos pleiotrópicos.

The mechanisms of action of new antiplatelet agents. How do they work?

ABSTRACT

Conventional treatment with aspirin and the thienopyridine clopidogrel has been superseded by the introduction of novel P2Y₁₂ receptor blockers such as prasugrel and ticagrelor. Prasugrel, like all thienopyridines, is administered orally and is an irreversible inhibitor of the receptor. Despite being a prodrug, prasugrel is metabolized more rapidly and effectively than clopidogrel and consequently offers a greater clinical benefit. Ticagrelor is a nucleoside analog that reversibly blocks the receptor and does not require hepatic bioactivation, which makes it a rapid and potent platelet inhibitor. In addition, two other compounds under investigation –cangrelor and elinogrel– are available in intravenous formulations. They have a direct, reversible effect on the P2Y₁₂ receptor and appear to have a better safety profile in patients undergoing coronary surgery. In recent years, all these compounds, and in particular ticagrelor, have been shown to have other clinical benefits in addition to platelet inhibition – their so-called pleiotropic effects.

Keywords:

Thrombosis
P2Y₁₂ inhibitors
Pleiotropic effects

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis y sus complicaciones isquémicas cardiovasculares son las causas más comunes de muerte y discapacidad en todo el mundo¹. De hecho, la Organización Mundial de la Salud informó en 2010 que la enfermedad cardiovascular representa alrededor del 30,5% de todas las muertes en el mundo y estima que en 2030 más de 23,3 millones de personas morirán cada año por enfermedades cardiovasculares²⁻⁴. La trombosis desempeña un papel primordial en la ocurrencia de eventos isquémicos coronarios (p. ej., síndrome coronario agudo [SCA]) y se desencadena tras la erosión o rotura de las placas ateroscleróticas de alto riesgo ricas en lípidos^{5,6}. La exposición de estructuras vasculares o componentes de núcleo necrótico de la placa aterosclerótica a la circulación sanguínea desencadena la activación

del factor tisular y la posterior formación de una monocapa de fibrina (activación de la cascada de la coagulación), y simultáneamente induce el reclutamiento de las plaquetas circulantes y las células inflamatorias al lugar de lesión^{7,8}. En la hemostasia, la interacción del factor de von Willebrand (FVW) circulante a través de su dominio A3, con el colágeno expuesto, constituye el paso inicial en el proceso de adhesión plaquetaria, al proporcionar un punto de anclaje para las plaquetas a través de la interacción del receptor plaquetario glucoproteína (GP) Ib-IX-V con el dominio A1 del FVW⁹. Este primer contacto plaqueta-vaso se ve reforzado por la interacción directa del colágeno con los receptores plaquetarios GPIa y la GPVI, lo que deriva en la consiguiente activación de la plaqueta.

Una vez activadas, las plaquetas liberan difosfato de adenosina (ADP) y tromboxano A2 (TXA₂), entre otros agonistas, lo que perpetúa el proceso^{7,8,10}. El ADP puede unirse a dos receptores purinérgicos acoplados a proteínas G presentes en la superficie de la plaqueta, el receptor P2Y₁ y el receptor P2Y₁₂^{11,12}. Por un lado, la unión del ADP con el receptor P2Y₁ deriva en un incremento en la concentración intrace-

*Autor para correspondencia: Centro de Investigación Cardiovascular, Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.org (L. Badimon).

Abreviaturas

ADP: difosfato de adenosina
 SCA: síndrome coronario agudo
 FVW: factor de von Willebrand
 TXA2: tromboxano A2

lular de calcio, así como en un cambio conformacional de las plaquetas. Esto conlleva una respuesta débil y transitoria de agregación plaquetaria. Por el contrario, la interacción del ADP con el receptor plaquetario P2Y₁₂, además de perpetuar el incremento de calcio intracelular, disminuye la cantidad de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), con la consiguiente agregación plaquetaria irreversible (figura 1)¹¹. El TXA2 se produce por la activación de la enzima fosfolipasa A2 y la resultante liberación de ácido araquidónico de la membrana de la plaqueta (figura 1). El ácido araquidónico liberado interacciona con la enzima ciclooxigenasa 1, lo que da lugar a la formación de TXA2, que a su vez perpetúa el incremento del calcio intracelular al interactuar con el receptor del TXA2 (figura 1). Finalmente, la trombina, sintetizada en el plasma tras la activación de la cascada de coagulación, interacciona con el receptor de la trombina activado por proteasa tipo 1 (PAR-1) en la superficie de la plaqueta, lo que se tra-

duce en un aumento de calcio y la activación de la fosfolipasa C (figura 1)¹³. Todo ello deriva en el cambio conformacional y la consiguiente activación del receptor plaquetario GPIIb/IIIa, el receptor plaquetario más abundante (figura 1). Una vez activado, este receptor reconoce y se une a unas secuencias determinadas de aminoácidos (Arg-Gly-Asp, también llamada RGD, o Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val, también llamada KQAGDV) presentes en grandes cantidades en el fibrinógeno circulante. Cabe destacar que, aunque en menor medida, la secuencia Arg-Gly-Asp también está contenida en el FVW, la fibronectina y la vitronectina, sustancias que pueden actuar también como ligandos del receptor GPIIb/IIIa (figura 1). La unión del fibrinógeno circulante con el receptor GPIIb/IIIa da lugar a la formación de puentes entre las plaquetas activadas que inducen la formación de agregados plaquetarios⁷.

Teniendo presente el papel clave en la formación del trombo del ADP, la síntesis de TXA2 y la trombina, así como la activación de la GPIIb/IIIa, los esfuerzos se han centrado en la búsqueda de fármacos capaces de bloquear o inhibir sus vías de señalización de manera eficaz intentando evitar las hemorragias (figura 1)^{14,15}. Concretamente, en los últimos años ha habido un auge en el desarrollo de inhibidores del receptor P2Y₁₂.

Esta revisión se centra en la vía de actuación del ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores de la GPIIb/IIIa y la trombina y los mecanismos de acción y las propiedades de los distintos inhibidores del receptor P2Y₁₂.

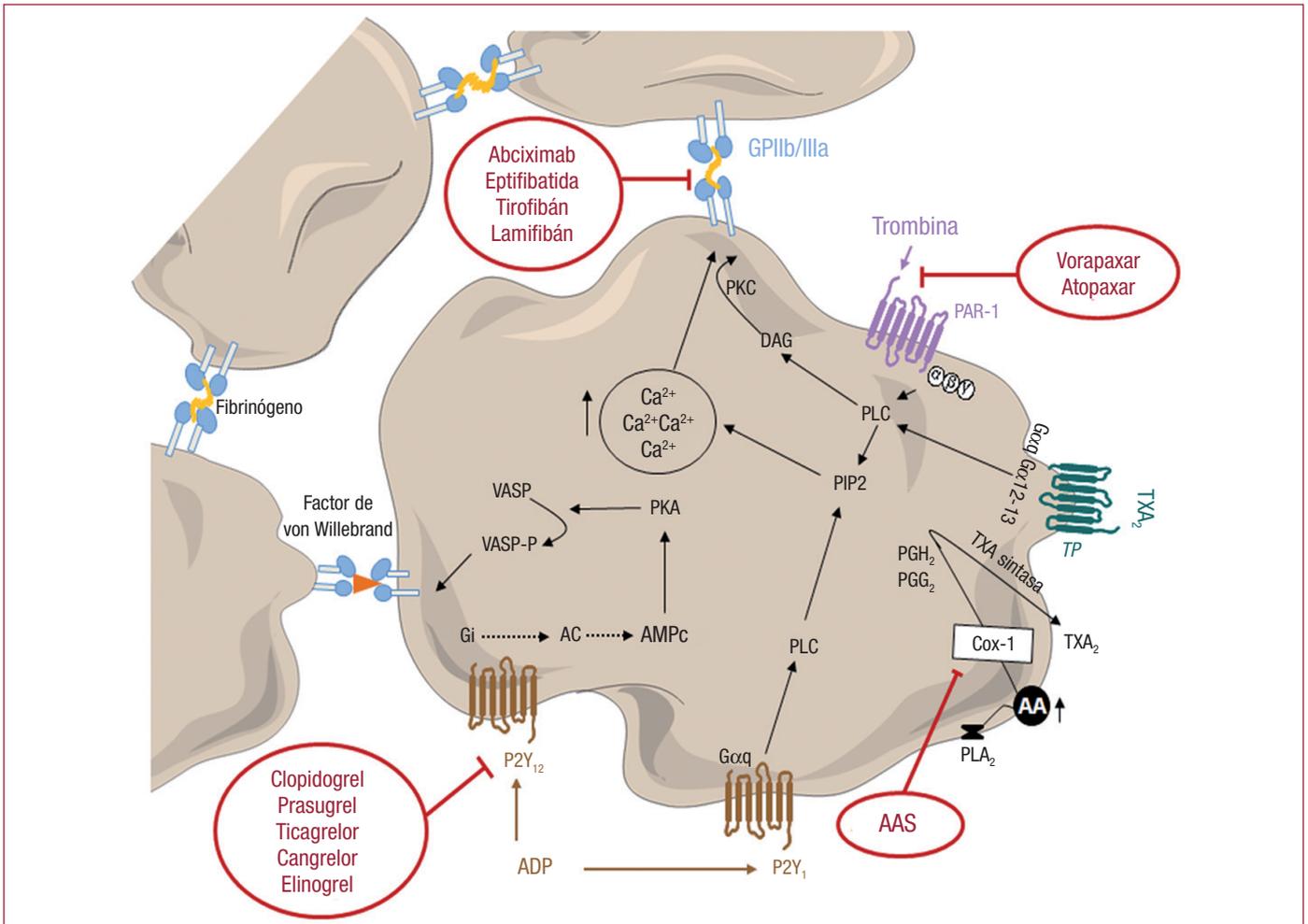


Figura 1. Mecanismos de activación y agregación plaquetarias y posibles dianas terapéuticas. La interacción del difosfato de adenosina (ADP) o trombina con sus receptores plaquetarios y la activación de la fosfolipasa A2 (PLA2), con la consiguiente formación de tromboxano A2 (TXA2), derivan en la activación de señalización intraplaquetaria y en incremento del calcio intracelular, que desencadenan la activación de la glucoproteína IIb/IIIa, receptor plaquetario clave en la agregación plaquetaria. Se han desarrollado diversos fármacos capaces de bloquear los receptores diana y la síntesis de TXA2. AAS: ácido acetilsalicílico.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El AAS fue el primer fármaco antiplaquetario empleado en clínica¹⁶. A través de la acetilación de la serina-529, inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa 1 plaquetaria y previene la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina G₂/H₂ y su consiguiente metabolismo por la enzima tromboxano sintetasa en TXA₂ (figura 1)¹⁷. Además de inhibir la síntesis de TXA₂, diversos estudios indican que el tratamiento con AAS conlleva una reducción de los factores plaquetarios 3 y 4, disminuye los factores de coagulación II, VII, IX y X (en dosis \geq 200 mg) y presenta cierta actividad fibrinolítica (en dosis de 1.800 mg)¹⁸. El AAS es el fármaco más ampliamente utilizado en prevención secundaria, pero solo produce una reducción del 22% del riesgo relativo de sufrir nuevos accidentes isquémicos y deja una elevada proporción de pacientes en riesgo¹⁹. De ahí el interés del tratamiento combinado con otros antiplaquetarios a fin de bloquear más eficazmente las plaquetas¹⁴.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

Los anti-GPIIb/IIIa representan una diana ideal para la prevención del SCA, ya que bloquean la parte final de la formación del trombo sea cual fuere el estímulo que desencadenara su activación inicial. El interés que inicialmente despertó el posible uso oral de los inhibidores de la GPIIb/IIIa se vio afectado por los resultados negativos obtenidos en diversos estudios en pacientes con SCA o sometidos a intervención percutánea en los que se evidenció un aumento en la mortalidad²⁰. A pesar de que se desconoce las causas, se propusieron posibles explicaciones que incluían la ausencia de tratamiento combinado con AAS, un incremento en la expresión de moléculas de adhesión plaqueta/leucocito, un grado insuficiente de inhibición plaquetaria, la presencia de polimorfismos genéticos y la inducción de apoptosis miocárdica vía estimulación de caspasa-3²¹. Por el contrario, se ha demostrado la utilidad clínica de los compuestos formulados para administrar por vía intravenosa asociada al intervencionismo coronario, especialmente en pacientes de alto riesgo²². Estos fármacos pueden clasificarse según su mecanismo de acción en inhibidores irreversibles de la GPIIb/IIIa (abciximab) y los que los inhiben de manera competitiva y reversible en el lugar de unión para la secuencia RGD (eptifibatida, tirofiban y lamifiban) (figura 1).

Inhibidor irreversible

El abciximab proviene del fragmento Fab del anticuerpo monoclonal de origen murino (7E3), posteriormente quimerizado para reducir su inmunogenicidad²⁴. El abciximab se une de modo inespecífico e irreversible al receptor plaquetario GPIIb/IIIa e impide la unión del fibrinógeno y otras moléculas de adhesión que derivarían en la formación de la agregación plaquetaria (figura 1). A diferencia de los otros anti-GPIIb/IIIa, el abciximab no es específico para este receptor y puede unirse también al receptor de la vitronectina ($\alpha v \beta 3$) y al receptor leucocitario Mac-1.

El abciximab produce una inhibición plaquetaria dependiente de la dosis²⁵. Tras un bolo endovenoso de 0,25 mg/kg, se observa una reducción de la función plaquetaria prácticamente completa a los 10 min, que corresponde a una ocupación de más del 80% de los receptores. Para mantener este grado de inhibición, se requiere una infusión continua ajustada al peso del paciente. La vida media de abciximab es larga, entre 6 y 12 h. Sin embargo, debido a su unión irreversible con el receptor, la recuperación de la función plaquetaria después de interrumpir la infusión es gradual, y ocurre durante los 4-6 días posteriores al tratamiento. Por ello, para revertir sus efectos antiplaquetarios, es necesaria la transfusión de plaquetas. Entre los efectos secundarios de este fármaco, además del riesgo hemorrágico asociado al gran potencial inhibidor, destacan su capacidad inmunogénica (a pesar de ser inferior a la descrita de los anticuerpos murinos) y la trombocitopenia.

Inhibidores reversibles

Estos inhibidores se han desarrollado sintéticamente con base en su similitud con la secuencia de reconocimiento RGD que existe en el fibrinógeno. En este contexto, la estructura de eptifibatida se basa en la secuencia KGD, en vez de la RGD, en la que se sustituye una arginina por una lisina. Otro enfoque también de tipo competitivo adoptado en el diseño de estos fármacos es imitar la secuencia RGD sintetizando pequeñas moléculas de derivados peptídicos (con enlaces peptídicos) y no peptídicos (sin dichos enlaces), con el fin de superar los problemas de inestabilidad y corta vida de los péptidos sintéticos. Ejemplos de derivados del péptido RGD son el lamifiban, que es un peptidomimético, y el tirofiban, derivado no peptídico. Todos poseen una rápida acción antiplaquetaria (pocos minutos tras su infusión) y una vida media corta (2-3 h) y, debido a la reversibilidad de su efecto, la agregación plaquetaria vuelve a $> 50\%$ del valor basal tras 4 h de suspensión del tratamiento²⁵.

BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE LA TROMBINA

Actualmente existen dos inhibidores del receptor de PAR-1, vorapaxar (SCH 530348) y atopaxar (E5555), ambos aún en fase de desarrollo clínico (fase III)²⁶. Los dos se administran por vía oral y son moléculas no proteicas que actúan como potentes antagonistas competitivos del receptor PAR-1 de la trombina. El vorapaxar se absorbe rápidamente y muestra mayor afinidad para PAR-1 que el atopaxar. De hecho, alcanza la máxima acción antiplaquetaria a las 2 h, mientras que el atopaxar es algo más tardío (3,5 h)²⁷. El vorapaxar tiene una vida media larga, estimada en hasta 311 h, mientras que la del atopaxar es de solo 23 h. El vorapaxar y el atopaxar presentan una metabolización hepática lenta por el citocromo CYP3A4. Por lo tanto, la coadministración de fármacos que modifican la actividad metabólica de la enzima (p. ej., ketoconazol, rifampicina) puede modular la concentración final del vorapaxar. La eliminación de ambos fármacos es principalmente por vía fecal (95%), aunque un 5% se excreta por vía renal.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR P2Y₁₂

Propiedades antiplaquetarias

Tienopiridinas

En 1991 se aprobó el uso del primer antagonista del receptor P2Y₁₂, la ticlopidina, una tienopiridina. Desde entonces se han desarrollado e introducido en la práctica clínica dos tienopiridinas más, el clopidogrel, tienopiridina de segunda generación, y el prasugrel, de tercera generación^{15,28,29}. Las tienopiridinas se administran oralmente, son profármacos y derivan en la inhibición irreversible del receptor P2Y₁₂ (figura 2).

Ticlopidina y clopidogrel

La ticlopidina bloquea de manera irreversible el receptor P2Y₁₂ una vez biotransformada en el hígado, mediante la actuación de CYP2C19 y CYP2B6, en oxoticlopidina y finalmente en su forma tiolactona (activa)³⁰. Su vida media es de 30-50 h, aunque su máxima actividad antiplaquetaria se detecta entre 3 y 5 días tras su administración³¹ (figura 2). A pesar de su eficacia como un antagonista del receptor de ADP, el amplio uso de la ticlopidina se vio significativamente afectado por la incidencia, grave aunque poco frecuente, de trombocitopenia y neutropenia^{32,33}. El clopidogrel reemplazó gradualmente a la ticlopidina y se introdujo como una tienopiridina de segunda generación sin toxicidad. Al igual que la ticlopidina, el clopidogrel inhibe de manera irreversible (unión covalente) el receptor P2Y₁₂ y es un profármaco. El metabolismo del clopidogrel implica dos vías hepáticas: una vía convierte la mayor parte del clopidogrel (hasta un 75%) en metabolitos

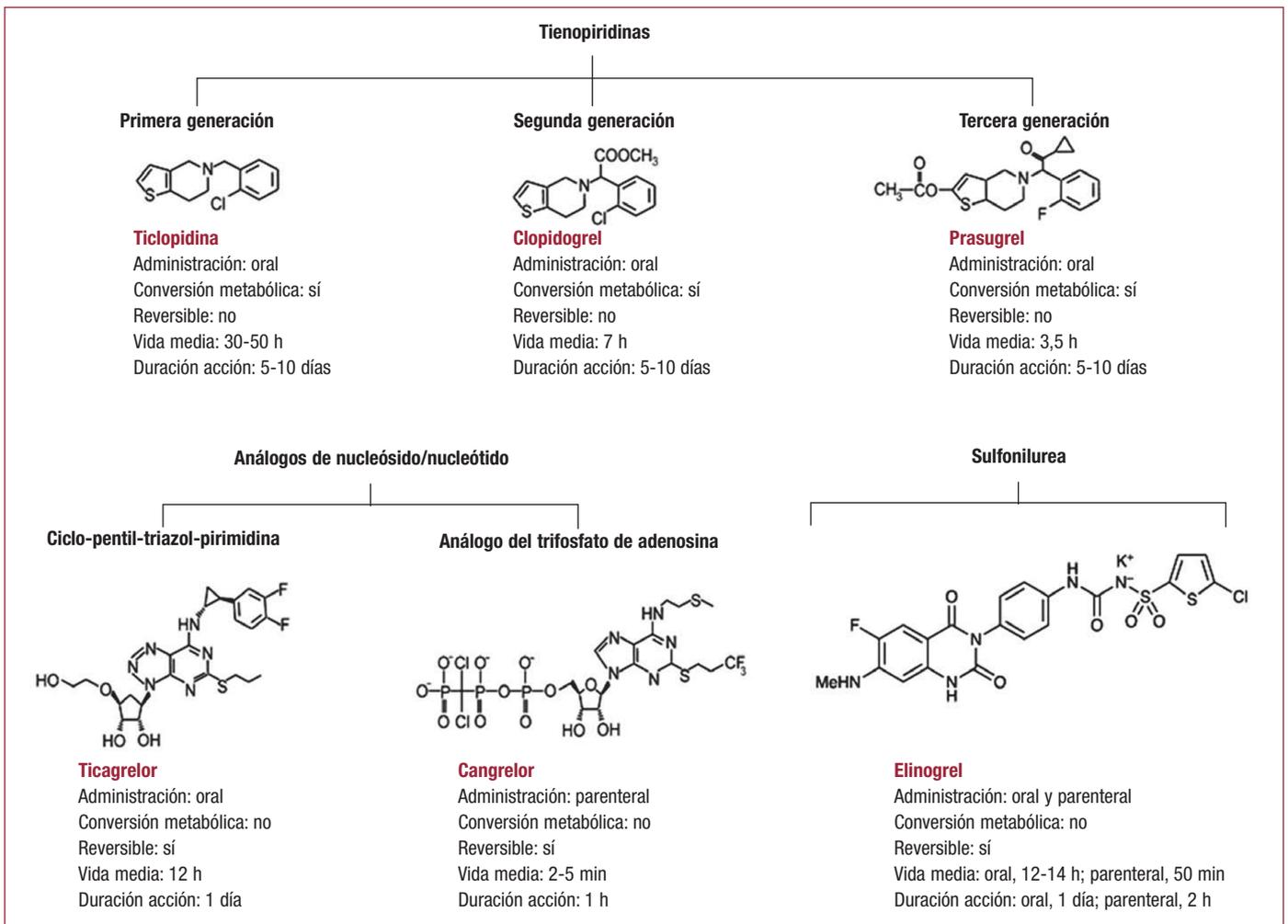


Figura 2. Clasificación y propiedades de los distintos inhibidores del receptor del difosfato de adenosina P2Y₁₂.

ácidos inactivos mediante su desesterificación, mediada por una carboxilesterasa; la segunda vía consta de dos pasos hepáticos: el clopidogrel primero se convierte en 2-oxo-clopidogrel mediante la acción de las enzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6 y, a continuación, en metabolito activo mediante CYP2B6, CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19. La forma 2-oxo-clopidogrel también puede metabolizarse a su forma inactiva mediante la actuación de las esterases. La excreción del clopidogrel se produce por vía renal (50%) y biliar (46%). Que el clopidogrel sea sustrato de las enzimas CYP2C y CYP2C19, respectivamente, conlleva un riesgo de interacciones farmacológicas³⁴ y variaciones genéticas³⁵, lo que resulta en una inhibición plaquetaria impredecible e insuficiente en ciertos pacientes³⁵. La vida media del clopidogrel es de aproximadamente 7 h y su efecto antiagregante es máximo a las 2-3 h de administrarse una dosis de carga de 600 mg. Al igual que la ticlopidina, su irreversibilidad conlleva que su efecto antiplaquetario dure toda la vida de la plaqueta (unos 5-10 días) (figura 2), lo que incrementa el riesgo de hemorragia y transfusión en caso de precisarse cirugía cardiotorácica³⁶. Estas limitaciones han incentivado la búsqueda de nuevos agentes antiplaquetarios, a pesar de que múltiples estudios en diferentes entornos clínicos han demostrado que la administración de clopidogrel, solo o añadido a AAS, es superior a la monoterapia con AAS³⁷⁻³⁹.

Prasugrel

El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación que, como tal, inhibe de manera irreversible el receptor P2Y₁₂ (figura 2)⁴⁰. Por ello, su actividad antiplaquetaria también dura 5-10 días y se necesita

interrumpir su administración 1 semana antes de la cirugía. Tras su absorción, el prasugrel se hidroliza por la acción de la carboxilesterasa a la tiolactona R-95913, un compuesto intermedio que después se metaboliza al metabolito activo R-138727 mediante CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19. En contraste con el clopidogrel, una esterasa, es esencial en la activación del profármaco más que en su inhibición, solo sufre un paso de metabolismo hepático y la conversión al metabolito activo se hace predominantemente a través de CPY3A4 y CYP2B6, por lo que no afecta a los pacientes con polimorfismos del CYP2C19. Que el prasugrel solo requiera un paso de metabolización hepática conlleva que tenga una respuesta de inhibición plaquetaria más rápida, constante y potente que el clopidogrel. De hecho, la vida media del prasugrel es de aproximadamente 3,5 h, pero su concentración máxima se alcanza a los 30 min de la administración. Además, el prasugrel ha mostrado más eficacia que el clopidogrel en pacientes con SCA^{41,42}. Sin embargo, estos beneficios son a expensas de un aumento del riesgo de sangrado, lo que limita su uso en pacientes de 75 años o más, con un peso < 60 kg, con historia de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o con posibilidad de someterse a cirugía cardiotorácica^{42,43}. El prasugrel se excreta vía renal (68%) y fecal (27%).

Análogos de los nucleósidos/nucleótidos

Teniendo en cuenta las limitaciones de las tienopiridinas, durante los últimos años se han desarrollado e investigado nuevos bloqueadores del receptor P2Y₁₂: el ticagrelor, el cangrelor y el elinogrel^{15,29,44,45}.

El ticagrelor está aceptado para uso clínico, mientras que el cangrelor y el elinogrel están aún en fase de desarrollo clínico.

Ticagrelor

El ticagrelor deriva de una nueva clase de agentes químicos, las ciclo-pentil-triazolopirimidinas (figura 2)⁴⁶. El ticagrelor, a diferencia de las tienopiridinas, se une reversiblemente y de manera no competitiva al receptor P2Y₁₂; su vida media es de aproximadamente 12 h y su efecto antiagregante disminuye a las 48 h de la última dosis⁴⁷. El ticagrelor no es un profármaco y por ello no requiere metabolismo hepático para su actividad, hecho que ofrece una ventaja farmacocinética importante sobre el clopidogrel y, en menor medida, el prasugrel. De hecho, el ticagrelor se absorbe rápidamente tras su administración oral y es biológicamente activo. Además, se metaboliza mediante la enzima CYP3A, genera un metabolito activo, el AR-C124910XX, presente en sangre a concentraciones de alrededor del 40% de la de ticagrelor, y presenta una potencia antiplaquetaria similar a la de su compuesto original⁴⁸. Por ello, el ticagrelor resulta en una rápida acción antiplaquetaria (1,5-2 h tras su ingestión) más potente que la derivada de tomar clopidogrel⁴⁸⁻⁵¹. Su excreción es mayoritariamente biliar. Cabe destacar que, puesto que el ticagrelor se metaboliza vía CYP3A, se limita su administración a pacientes que reciben simvastatina y lovastatina en dosis > 40 mg. Es más, un estudio reciente ha señalado que se reduce la eficacia del ticagrelor si se administra con una dosis de AAS > 100 mg/día. Sin embargo, esta contraindicación está aún por contrastar.

Cangrelor

El cangrelor es un análogo del ATP, se administra por vía endovenosa y es un inhibidor directo, reversible y competitivo del receptor P2Y₁₂ (figura 2). El cangrelor tiene un inicio rápido y una vida media corta, de aproximadamente 2-5 min. No requiere conversión hepática (se metaboliza en el plasma) y tiene un perfil farmacocinético dependiente de la dosis. La respuesta plaquetaria se recupera transcurridas 1-2 h tras su infusión. Desafortunadamente, dos grandes ensayos clínicos en fase III en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea no han demostrado su superioridad en comparación con el clopidogrel^{52,53}. Sin embargo, a pesar de la falta de impacto clínico, la posibilidad de administrarlo vía parenteral y su reversibilidad lo hacen un candidato atractivo y fiable para pacientes de riesgo.

Derivado de la sulfonilurea

Elinogrel

El elinogrel pertenece a una clase única de antiagregantes plaquetarios conocidos como sulfonilureas⁵⁴ (figura 2). El elinogrel es una molécula pequeña que inhibe de manera directa y reversible el receptor P2Y₁₂. Este antiplaquetario, a diferencia de todos los anteriores, puede administrarse por vía oral o intravenosa. La formulación oral del elinogrel tiene una vida media de 11-12 h y se excreta sin cambios, principalmente en orina (56%) y heces (48%)⁵⁴. La formulación endovenosa tiene su inhibición plaquetaria máxima a los 20 min y las plaquetas recuperan la totalidad de su función transcurridas 24 h.

Propiedades extraplaquetarias de los inhibidores de los receptores P2Y₁₂

Las plaquetas no solo tienen un papel crucial en la formación del trombo, sino que además son una importante reserva de mediadores de inflamación. De ahí que inhibir la función plaquetaria pueda derivar en una disminución de ciertos marcadores inflamatorios, especialmente los asociados con plaquetas activadas, tales como el ligando de CD40 (CD40L) y la P-selectina^{6,8}. Sin embargo, los antagonistas del receptor P2Y₁₂ también han mostrado su capacidad de modular la respuesta inflamatoria inhibiendo las interacciones de las plaquetas con los leucocitos y de interaccionar directamente con las células blancas

circulantes, con lo que se atenúa su activación. De hecho, se ha descrito la capacidad del clopidogrel de reducir las concentraciones séricas de CD40L, CRP y P-selectina y la formación de agregados de plaquetas-leucocitos⁵⁵. En este contexto, durante los últimos años ha crecido la evidencia científica de que los inhibidores del receptor P2Y₁₂ clopidogrel, prasugrel y ticagrelor ejercen efectos beneficiosos más allá de sus efectos antiplaquetarios, los llamados efectos pleiotrópicos⁵⁶. La explicación potencial es que, aparte de en las plaquetas, el receptor P2Y₁₂ también se detecta en una amplia variedad de tejidos (subregiones del cerebro, células del músculo liso vascular, leucocitos, macrófagos, células dendríticas y células de la microglía), lo que incrementa la disponibilidad de potenciales dianas para el bloqueo del receptor P2Y₁₂^{57,58}. Recientemente, en modelos experimentales se ha demostrado que tanto el clopidogrel como el cangrelor ejercen un efecto beneficioso en el contexto del infarto agudo de miocardio, al reducir la extensión de la lesión cardiaca por mecanismos independientes de su actividad antiplaquetaria⁵⁹. Estos efectos beneficiosos se han atribuido mayormente a que puede tener un efecto similar al del poscondicionamiento (p. ej., activación de vías de señalización de cardioprotección endógena)⁶⁰, aunque aún quedan por descifrar los mecanismos que se desencadenan en la activación de esta vía. Un análisis retrospectivo en pacientes con SCA con elevación del ST respalda la capacidad del clopidogrel de atenuar el daño miocárdico por reperfusión⁶¹, especialmente cuando se administra en dosis de carga de 600 mg⁶². Por otro lado, también se ha demostrado que estos fármacos pueden tener efectos pleiotrópicos por mecanismos independientes de su interacción con el receptor P2Y₁₂ (p. ej., incrementando la disponibilidad de adenosina). En este contexto, el ticagrelor ha mostrado un efecto inhibitorio en el transportador de nucleósidos equilibrador tipo 1 (ENT-1), presente en los glóbulos rojos. Este bloqueo previene la captación de adenosina por los hematíes, con lo cual aumentan su concentración y su actividad biológica, particularmente en los sitios de isquemia y lesión tisular en los que se libera por falta de oxígeno (figura 3). La adenosina, a su vez, tiene importantes efectos beneficiosos vasodilatadores, antiinflamatorios y cardioprotectores. Un mecanismo alternativo mediante el cual el ticagrelor puede incrementar la disponibilidad local de la adenosina estaría determinado por su capacidad de incrementar la liberación de ATP por los eritrocitos (figura 3). Una vez en la circulación, el ATP se degrada a adenosina por las enzimas ecto-ADP-ásicas (CD39 y CD73) presentes en las células endoteliales, las células blancas y los propios glóbulos rojos⁶³. Estudios en pacientes con SCA han demostrado que la administración de ticagrelor incrementa la adenosina circulante, lo que se acompaña de una mejora en el flujo coronario^{64,65}. En contrapartida, sin embargo, el incremento de adenosina puede conllevar efectos adversos como depresión respiratoria o disneas^{56,66}. A pesar de que ensayos clínicos de referencia han puesto de manifiesto que tanto el prasugrel (TRITON-TIMI 38)⁴¹ como el ticagrelor (PLATO)⁵¹ producen mayor beneficio clínico que el clopidogrel sin aumento concomitante de complicaciones hemorrágicas, estos beneficios han sido especialmente llamativos en el estudio PLATO a favor del ticagrelor. Es cierto que la superioridad de estos nuevos agentes puede derivar exclusivamente de una mejor farmacocinética y de una inhibición plaquetaria más potente, aunque también se puede considerar un posible beneficio derivado de estos efectos pleiotrópicos.

CONCLUSIONES

En los últimos años ha habido un considerable progreso en el desarrollo de nuevos agentes antiplaquetarios, especialmente los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂⁴⁵. El prasugrel se ha demostrado más potente que el clopidogrel, esencialmente debido a un metabolismo hepático más eficiente, aunque por su irreversibilidad y los riesgos de sangrado, su utilidad está limitada clínicamente a los pacientes definidos en el estudio TRITON. El ticagrelor es un fármaco con gran potencialidad para pacientes con SCA no solo por su efecto

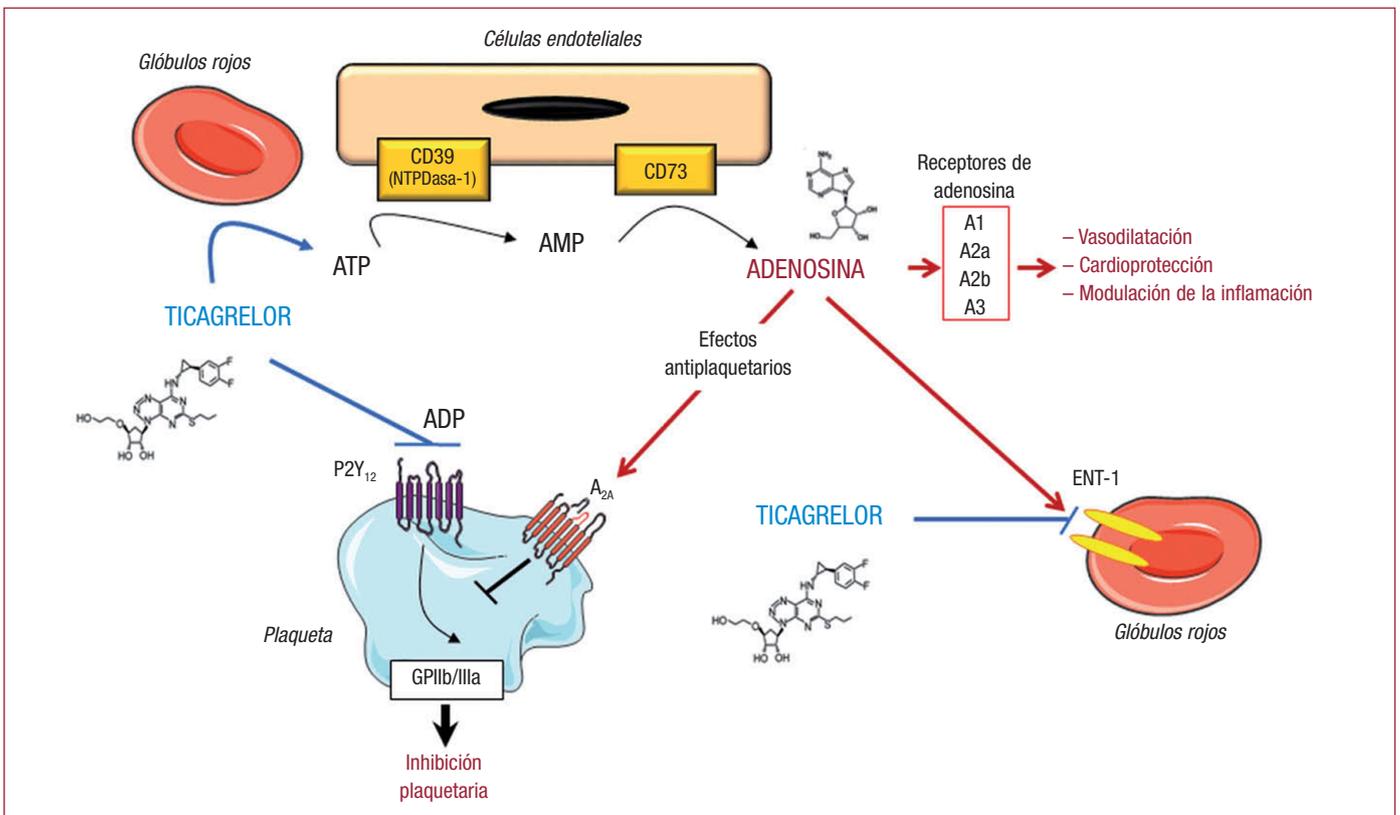


Figura 3. Mecanismos antiplaquetarios y extraplaquetarios (pleiotrópicos) del ticagrelor. Además de prevenir la activación plaquetaria al unirse de manera reversible al receptor P2Y₁₂, también tiene otros efectos beneficiosos en la salud cardiovascular mediados, en gran medida, por su capacidad de incrementar las concentraciones locales de adenosina. El ticagrelor es capaz de prevenir la reabsorción de adenosina mediante el bloqueo de los receptores ENT-1 (transportador de nucleósidos equilibrador tipo 1) y estimular la liberación de trifosfato de adenosina (ATP) por los eritrocitos circulantes, el cual se metaboliza en adenosina por la acción de distintas ecto-ADP-asas.

directo y reversible en el receptor P2Y₁₂, sino también por sus efectos beneficiosos más allá del antiplaquetario. Si bien sus efectos pleiotrópicos pueden haber contribuido a su impacto clínico, también se han evidenciado efectos adversos (disneas). El cangrelor y el elinogrel, pese a encontrarse aún en desarrollo clínico, ofrecen la posibilidad de un rápido bloqueo reversible del receptor P2Y₁₂ tras su infusión intravenosa. Es más, el elinogrel ofrece la posibilidad de bloqueo del receptor mediante administración tanto oral como parenteral. Sería deseable que se realizaran ensayos multicéntricos de comparación directa entre los nuevos agentes que permitan determinar la seguridad y la eficacia de cada compuesto tanto en SCA como en cirugía coronaria.

FINANCIACIÓN

El trabajo contenido en esta revisión ha sido financiado por el Programa Nacional de Salud (SAF2013-42962-R concedido a LB; SAF2012-40208 concedido a GV).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Fundación Jesús Serra de Barcelona su continuo apoyo.

CONFLICTO DE INTERESES

GV es Investigador Ramón y Cajal con un contrato con el Ministerio de Innovación y Ciencia de España (RyC-2009-5495, MICINN, España).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vilahur G, Badimon J, Bugiardini R, Badimon L. Perspectives: The burden of cardiovascular risk factors and coronary heart disease in Europe and worldwide. *Eur Heart J*. 2014;16:A7-11.

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
- Badimon L, Hernandez Vera R, Padro T, Vilahur G. Antithrombotic therapy in obesity. *Thromb Haemost*. 2013;110:681-8.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482-94.
- Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:60-74.
- Badimon L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteínas, plaquetas y aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1161-78.
- Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;105 Suppl 1:S34-42.
- Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:403-12.
- Badimon L, Vilahur G. Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:30-9.
- Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest*. 2004;113:340-5.
- Hollteter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet adp receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*. 2001;409:202-7.
- Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2006;114:1070-7.
- Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: From aspirin to the present day. *Drugs*. 2012;72:2087-116.
- Packard KA, Campbell JA, Knezevich JT, Davis EM. Emerging antiplatelet therapy for coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy*. 2012;32:244-73.
- Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*. 1967;2:495-7.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-17.
- Loew D, Vinazzer H. Dose-dependent influence of acetylsalicylic acid on platelet functions and plasmatic coagulation factors. *Haemostasis*. 1976;5:239-49.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2:349-60.

20. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: A meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation*. 2001;103:201-6.
21. Chew DP, Bhatt DL, Topol EJ. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: Why don't they work? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:421-8.
22. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol*. 2011;107:198-203.
23. Bledzka K, Smyth SS, Plow EF. Integrin α IIb β 3: From discovery to efficacious therapeutic target. *Circ Res*. 2013;112:1189-200.
24. Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab: An updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation. *Drugs*. 2003;63:1121-63.
25. Kleiman NS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J*. 1999;138:263-75.
26. Clasby MC, Chackalamannil S, Czarniecki M, Doller D, Eagen K, Greenlee WJ, et al. Discovery and synthesis of a novel series of quinoline-based thrombin receptor (PAR-1) antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16:1544-8.
27. Chackalamannil S, Xia Y, Greenlee WJ, Clasby M, Doller D, Tsai H, et al. Discovery of potent orally active thrombin receptor (protease activated receptor 1) antagonists as novel antithrombotic agents. *J Med Chem*. 2005;48:5884-7.
28. Boeynaems JM, Van Giezen H, Savi P, Herbert JM. P2y receptor antagonists in thrombosis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005;6:275-82.
29. Cattaneo M, Podda GM. State of the art of new P2Y12 antagonists. *Intern Emerg Med*. 2010;5:385-91.
30. Yoneda K, Iwamura R, Kishi H, Mizukami Y, Mogami K, Kobayashi S. Identification of the active metabolite of ticlopidine from rat in vitro metabolites. *Br J Pharmacol*. 2004;142:551-7.
31. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:174-83.
32. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. Epistemic investigators. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting. *JAMA*. 1999;281:806-10.
33. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD002133.
34. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1251-63.
35. Maeda A, Ando H, Asai T, Ishiguro H, Umemoto N, Ohta M, et al. Differential impacts of CYP2C19 gene polymorphisms on the antiplatelet effects of clopidogrel and ticlopidine. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:229-33.
36. Savic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: Kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 2:15-9.
37. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
38. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
39. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
40. Angiolillo DJ, Bates ER, Bass TA. Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. *Am Heart J*. 2008;156:S16-22.
41. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
42. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: A TRITON-TIMI 38 (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2028-33.
43. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: A subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-63.
44. Sabouret P, Taiel-Sartral M. New antiplatelet agents in the treatment of acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:178-87.
45. Hochtl T, Huber K. P2Y₁₂-receptor-inhibiting antiplatelet strategies in acute coronary syndromes. *Hamostaseologie*. 2014;34:20-8.
46. Husted S, Van Giezen JJ. Ticagrelor: The first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009;27:259-74.
47. Teng R. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:305-18.
48. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:65-77.
49. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: The PLATO (Platelet Inhibition And Patient Outcomes) platelet substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1456-62.
50. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, Jeong YH, Gesheff M, Wei C, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: Combined analysis of the onset/offset and respond studies. *Am Heart J*. 2011;162:160-5.
51. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:505-17.
52. Bhatt DL, Linncoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2330-41.
53. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Linncoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2318-29.
54. Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: Pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol*. 2010;6:445-53.
55. Steinhubl SR, Badimon JJ, Bhatt DL, Herbert JM, Luscher TF. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. *Vasc Med*. 2007;12:113-22.
56. Adamski P, Kozinski M, Ostrowska M, Fabiszak T, Navarese EP, Paciorek P, et al. Overview of pleiotropic effects of platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. *Thromb Haemost*. 2014;112.
57. Kronlage M, Song J, Sorokin I, Isfort K, Schwerdtle T, Leipziger J, et al. Autocrine purinergic receptor signaling is essential for macrophage chemotaxis. *Sci Signal*. 2010;3:ra55.
58. Haynes SE, Hoppeler G, Yang G, Kurpius D, Dailey ME, Gan WB, et al. The P2Y₁₂ receptor regulates microglial activation by extracellular nucleotides. *Nat Neurosci*. 2006;9:1512-9.
59. Yang XM, Liu Y, Cui L, Yang X, Tandon N, Kambayashi J, et al. Platelet P2Y₁₂(2) blockers confer direct postconditioning-like protection in reperfused rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:251-62.
60. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: Where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2010;87:406-23.
61. Roubille F, Lairez O, Mewton N, Rioufol G, Ranc S, Sanchez I, et al. Cardioprotection by clopidogrel in acute ST-elevated myocardial infarction patients: A retrospective analysis. *Basic Res Cardiol*. 2012;107:275.
62. Patti G, Barci G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Results from the ARMYDA-6 MI (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty-myocardial infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1592-9.
63. Ohman J, Kudira R, Albinsson S, Olde B, Erlinge D. Ticagrelor induces adenosine triphosphate release from human red blood cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418:754-8.
64. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:872-7.
65. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, Van Giezen JJ, Jonasson J, Nylander S, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:723-7.
66. Caldeira D, Pinto FJ, Ferreira JJ. Dyspnea and reversibility profile of P2Y antagonists: Systematic review of new antiplatelet drugs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Mar 22 [Epub ahead of print].