

Optimización del tratamiento antiagregante del paciente tras un infarto agudo de miocardio

Efectos cardioprotectores del ticagrelor

Lina Badimon^{a,b,*} y Gemma Vilahur^a

^aInstituto de Ciencias Cardiovasculares-ICCC, IIB-Sant Pau, CIBERCV, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bCátedra de Investigación Cardiovascular, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Palabras clave:

Receptores plaquetarios P2Y₁₂
Cardioprotección
Adenosina

RESUMEN

El desarrollo de los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ ha sido fundamental para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo. En los últimos años, múltiples evidencias experimentales y clínicas sustentan que los inhibidores del receptor P2Y₁₂ ejercen efectos pleotrópicos más allá de sus propiedades antiagregantes plaquetarias. La explicación potencial es que, aparte de en las plaquetas, el receptor P2Y₁₂ también se encuentra en una amplia variedad de células y puede modular la respuesta inflamatoria, la función endotelial, el tono vascular y el daño por isquemia/reperfusión. Hay estudios en distintos modelos animales y algún ensayo clínico que han demostrado el potencial cardioprotector de la administración de inhibidores del receptor P2Y₁₂ mediante un mecanismo asociado con la activación de vías de señalización implicadas en la protección miocárdica endógena (p. ej., poscondicionamiento isquémico). Sin embargo, a diferencia de los demás inhibidores del receptor P2Y₁₂, el ticagrelor ha mostrado una vía adicional de cardioprotección a través de mecanismos relacionados con una mayor biodisponibilidad de adenosina, una molécula producida principalmente por las células endoteliales en respuesta a isquemia y con múltiples efectos cardiovasculares beneficiosos. En este capítulo se revisan brevemente las diferencias entre los mecanismos de acción de los distintos inhibidores del receptor P2Y₁₂ y se ahonda en los efectos cardioprotectores atribuidos a estos más allá de su efecto antiagregante, en especial los asociados con la adenosina y derivados únicamente del tratamiento con ticagrelor.

The Cardioprotective Effects of Ticagrelor

ABSTRACT

The development of platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors has made a crucial difference to the treatment of patients with acute coronary syndrome. In recent years, extensive evidence from both laboratory and clinical studies has established that platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors have pleiotropic effects as well as antiplatelet properties. One possible explanation is that the P2Y₁₂ receptor is found on a wide variety of cells in addition to platelets and could, therefore, modulate the inflammatory response, endothelial function, vascular tone, and ischemia-reperfusion injury. Studies in various animal models and a number of clinical trials have demonstrated that the cardioprotective potential of platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors is mediated by a mechanism involving the activation of signaling pathways associated with endogenous myocardial protection (e.g. ischemic preconditioning). However, ticagrelor, unlike other P2Y₁₂ receptor inhibitors, has been shown to influence an additional cardioprotective pathway involving mechanisms associated with the increased bioavailability of adenosine, a molecule that is mainly produced by endothelial cells in response to ischemia and which has several beneficial cardiovascular effects. This article briefly reviews the different mechanisms of action of various platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors and explores the cardioprotective effects exerted by these compounds in addition to their antiplatelet actions, particularly those effects associated with adenosine, which are uniquely induced by treatment with ticagrelor.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR P2Y₁₂

El tratamiento antiagregante plaquetario doble con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ ha sido funda-

mental para el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con y sin intervención coronaria percutánea¹⁻⁶. Sin embargo, la presencia de varias limitaciones con el uso de clopidogrel estimuló la búsqueda de nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂, que culminó con la aparición del prasugrel y el ticagrelor. En comparación con el clopidogrel, la administración de los nuevos inhibidores de P2Y₁₂ se asocia con índices de eventos cardiovasculares mayores e IAM más bajos^{1,2}. A continuación se revisan las diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos inhibidores del receptor P2Y₁₂ actualmente usados en la clínica (tabla)⁷.

*Autor para correspondencia: Instituto de Ciencias Cardiovasculares-ICCC, Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.
Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.org (L. Badimon).

Abreviaturas

ADP: adenosina difosfato
 AMPK: proteincinasa activada por adenosina monofosfato
 IAM: infarto agudo de miocardio
 SCA: síndrome coronario agudo

Inhibidores irreversibles del receptor P2Y₁₂

Las tienopiridinas clopidogrel (segunda generación) y prasugrel (tercera generación) son profármacos que, tras su metabolización hepática, generan metabolitos activos de corta duración que bloquean irreversiblemente la activación plaquetaria dependiente de la adenosina difosfato (ADP) al establecer enlaces covalentes con residuos de cisteína en el receptor plaquetario P2Y₁₂ cerca del sitio de unión del ligando⁸. Los procesos de biotransformación que generan metabolitos activos difieren significativamente entre las 2 tienopiridinas⁹⁻¹². El clopidogrel sufre un proceso de inactivación (~85%) por las esterasas intestinales, la glucoproteína-P (también conocida como ABCB1) regula su absorción y lo biotransforman múltiples isoenzimas del citocromo P450 (CYP450) tras pasar por 2 procesos de metabolización hepática. Estas características contribuyen a: a) una escasa biodisponibilidad del fármaco (< 10%); b) una reducida formación de metabolito activo; c) un inicio de acción lento pese a usarse dosis de carga; d) un grado de inhibición de la función plaquetaria inducida por ADP del 40 al 50% tras repetidas dosis de mantenimiento, y e) una gran variabilidad interindividual de respuesta al fármaco debida a la presencia de polimorfismos tanto en la glucoproteína-P como en las diferentes isoenzimas de CYP450 (principalmente CYP2C19).

El prasugrel, por el contrario, se activa por esterasas intestinales, no se une a la glucoproteína-P y requiere un solo paso metabólico de las isoenzimas de CYP450 (CYP3A4 y CYP2B6). Por consiguiente, comparado con el clopidogrel, el prasugrel: a) presenta mayor biodisponibilidad (~75-80%); b) alcanza más rápidamente un profundo grado de inhibición plaquetaria inducida por ADP (~80%) tras dosis de mantenimiento, y c) produce una respuesta de inhibición plaquetaria mucho más predecible^{10,12-15}. Sin embargo, hay que resaltar que, dado que el prasugrel es mucho más potente que el clopidogrel, se tarda más que con este en recuperar la función plaquetaria tras la suspensión del tratamiento. De hecho, la guía actual recomienda periodos de espera antes de una cirugía de 5 y de 7 días tras suspender el tratamiento con clopidogrel y prasugrel respectivamente¹⁶ (la ficha técnica dice 7 días).

Inhibidores reversibles del receptor P2Y₁₂

El ticagrelor es un compuesto que pertenece a la clase química denominada ciclopentiltiazolopirimidinas y actúa uniéndose de manera reversible al receptor plaquetario P2Y₁₂ en un sitio diferente del ADP¹⁷. Por lo tanto, no impide la unión del ligando, pero imposibilita el cambio conformacional del receptor P2Y₁₂ inducido tras la unión del ADP y por consiguiente su activación/señalización¹⁸. Esta propiedad hace que el ticagrelor tenga una vida media de 7 a 12 h, por lo que debe administrarse 2 veces al día¹⁹. En comparación con el clopidogrel, el ticagrelor comparte con el prasugrel una inhibición plaquetaria más profunda (~80%), precoz (2 h) y constante tras la estimulación con ADP^{20,21}, lo que se traduce en un mayor beneficio clínico²². Merece destacar que la administración del ticagrelor triturado deriva en una inhibición plaquetaria más temprana (1 h) que con los comprimidos estándar²³. Se considera que este perfil farmacodinámico rápido, potente y predecible resulta de sus características farmacocinéticas. En este aspecto, al contrario que las tienopiridinas, el ticagrelor es activo directamente, es decir, no es un profármaco. Su biodisponibilidad tras la ingestión oral es de aproximadamente el 36%. Además, la metabolización del ticagrelor se produce a través de isoenzimas de CYP450 (CYP3A4 y 3A5) que lo convierten en un metabolito activo (AR-C124910XX) equipotente al compuesto original y con un perfil farmacocinético similar²⁴. De hecho, un 30-40% del efecto antiagregante plaquetario del ticagrelor se atribuye al AR-C124910XX²⁵. Además, dado su metabolismo, su actividad antiagregante no se ve afectada por la presencia de polimorfismos en CYP2C19^{26,27}. Finalmente, la naturaleza reversible del ticagrelor hace que se requiera suspender la administración del fármaco durante solo 3-4 días antes de la cirugía¹⁹ (la ficha técnica dice 7 días).

Entre los inhibidores reversibles del receptor P2Y₁₂ también se encuentra el cangrelor, que tiene una estructura química similar a la del ticagrelor; sin embargo, a diferencia de los demás inhibidores del receptor P2Y₁₂, el cangrelor es solo para uso intravenoso^{28,29}. Por ello, el cangrelor se presenta como una buena opción para los pacientes con infarto que no pueden tomar medicamentos orales (inconsciencia, sedación, náuseas o vómitos) o están tratados con morfina³⁰. Dado que no es un profármaco y que su administración es intravenosa, alcanza un grado óptimo y potente (~88%) de inhibición plaquetaria en cuestión de minutos y no presenta ni variabilidad de respuesta ni interacciones farmacológicas relevantes. De hecho, el cangrelor muestra un perfil farmacocinético lineal dependiente de la dosis³¹. La vida media del cangrelor es muy corta (3-5 min), se metaboliza rápidamente a través de un proceso de desfosforilación a partir de una endonucleotidasa localizada en el endotelio vascular y, por ello, la función plaquetaria se recupera en 30-60 min después de parar su infusión.

TablaCaracterísticas de los diferentes inhibidores del receptor P2Y₁₂ plaquetario

	Clase de fármaco	Conversión metabólica	Reversible	Vía de administración	Vida media	Posología	Restauración de la función plaquetaria	Duración de la acción
Clopidogrel	Tienopiridina	Sí, profármaco	No	Oral	6 h	Dosis de carga, 300 o 600 mg; dosis de mantenimiento, 75 mg/24 h	5 días*	5-10 días
Prasugrel	Tienopiridina	Sí, profármaco	No	Oral	3 h	Dosis de carga, 60 mg; dosis de mantenimiento, 10 mg/24 h	7 días	5-10 días
Ticagrelor	Ciclopentil tiazolo pirimidina	No, acción directa	Sí	Oral	7 h	Dosis de carga, 180 mg; dosis de mantenimiento, 90 mg/12 h	3-4 días*	1 día
Cangrelor	Análogo de ATP	No, acción directa	Sí	Intravenosa	3-5 min	Dosis de carga, 30 µg/kg; dosis de mantenimiento, 4 µg/kg/min	3-60 min	1 h

ATP: adenosina trifosfato.

*La ficha técnica dice 7 días.

EFFECTOS EXTRAPLAQUETARIOS DE LOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR P2Y₁₂

Durante los últimos años ha habido múltiple evidencia experimental y clínica de que los inhibidores del P2Y₁₂, además de sus propiedades antiagregantes plaquetarias, ejercen efectos derivados del bloqueo del receptor P2Y₁₂ que también está en gran variedad de células, como las del músculo liso vascular, los leucocitos, los macrófagos, las células de la microglía y las células dendríticas³²⁻³⁶. Se ha demostrado la capacidad de los inhibidores de P2Y₁₂ de mejorar la función endotelial³⁷, modular la inflamación^{38,39} y el tono vascular⁴⁰ y de ejercer efectos protectores contra el daño por isquemia/reperfusión⁴¹⁻⁴³. Precisamente es en torno a los mecanismos relacionados con la cardioprotección que los inhibidores del receptor P2Y₁₂ han recibido gran atención de la comunidad científica y cardiológica durante los últimos años.

Efectos cardioprotectores asociados a los inhibidores del receptor P2Y₁₂

Múltiples estudios experimentales y algún ensayo clínico han señalado que los inhibidores del receptor P2Y₁₂ tienen efectos cardioprotectores más allá de sus efectos antiagregantes. De hecho, se ha demostrado que la administración de clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y cangrelor reduce el tamaño del infarto en modelos experimentales⁴¹⁻⁴⁵, a pesar de que las propiedades cardioprotectoras asociadas con clopidogrel y prasugrel no han sido concordantes^{43,46}.

En clínica, solo se han realizado estudios con clopidogrel en los que se ha observado que la administración de una dosis de carga (especialmente la de 600 mg) reduce la liberación de enzimas de daño cardíaco (p. ej., la isoenzima MB de la creatinina y troponinas) en pacientes con IAM con elevación del ST (IAMCEST). Sin embargo, se desconoce si estos efectos beneficiosos derivan de un efecto cardioprotector o de una mejora en el flujo coronario fruto de sus propiedades antiagregantes^{47,48}.

Aunque los mecanismos por los que los inhibidores de P2Y₁₂ ejercen sus efectos cardioprotectores son en gran medida desconocidos, se ha propuesto que se relacionan con la activación de las vías endógenas de cardioprotección vinculadas con el poscondicionamiento isquémico^{41,42,47,49}. El poscondicionamiento isquémico consiste en breves episodios de reoclusión coronaria aplicada al inicio de la reperfusión que involucran la activación de receptores de membrana, entre

los que se hallan los receptores de la adenosina, y derivan en la activación de vías de señalización cardioprotectoras^{50,51}. Se ha demostrado en distintos modelos experimentales que la aplicación del poscondicionamiento isquémico tiene un efecto cardioprotector potente y constante. La implementación del poscondicionamiento isquémico ha reducido el tamaño del infarto en algunos ensayos clínicos, aunque no en todos. Ha sido eficaz sobre todo en pacientes que iban a someterse a implante de *stent* o con un tiempo entre la aparición de los síntomas y la revascularización < 6 h⁵². Se ha postulado que la variabilidad en la eficacia observada con la implementación del poscondicionamiento isquémico, además de atenuarse por la presencia de comorbilidades⁵⁰, también está determinada por las dosis de antiagregantes plaquetarios administrada. De este modo, se ha señalado que la administración de una dosis óptima de un inhibidor del receptor P2Y₁₂ puede condicionar el corazón antes de la revascularización, con lo que se descartaría cualquier posible efecto del poscondicionamiento isquémico, pues ambas estrategias actuarían en las mismas vías de señalización cardioprotectora⁵².

Efectos cardioprotectores asociados únicamente con ticagrelor: papel de la adenosina

En el estudio clínico multicéntrico y aleatorizado PLATO⁵³, se demostró superioridad del ticagrelor frente al clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), pues redujo la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares y con similar incidencia de hemorragias mayores relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria^{53,54}. Además, un estudio *post hoc* del ensayo PLATO indicó que el ticagrelor, comparado con el clopidogrel, reduce la muerte súbita⁵³, así como el riesgo de eventos isquémicos recurrentes, incluida la muerte cardiovascular y coronaria, en pacientes diabéticos con antecedentes de IAM⁵⁵. A pesar de que sus ventajas farmacocinéticas/farmacodinámicas pueden contribuir a explicar la clara superioridad clínica del ticagrelor sobre el clopidogrel, se ha demostrado que el ticagrelor ejerce efectos beneficiosos derivados tanto del bloqueo extraplaquetario del receptor P2Y₁₂ como de su capacidad singular de incrementar la biodisponibilidad de adenosina (figura 1 y figura 2). El ticagrelor inhibe la captación celular de adenosina inhibiendo un receptor, el transportador de nucleósidos equilibrador tipo 1 (ENT-1), presente en los glóbulos rojos⁵⁶. Este bloqueo previene la captación de adenosina por los hematíes, con lo cual aumenta su concentración extracelular y su actividad biológica, particularmente en los sitios de

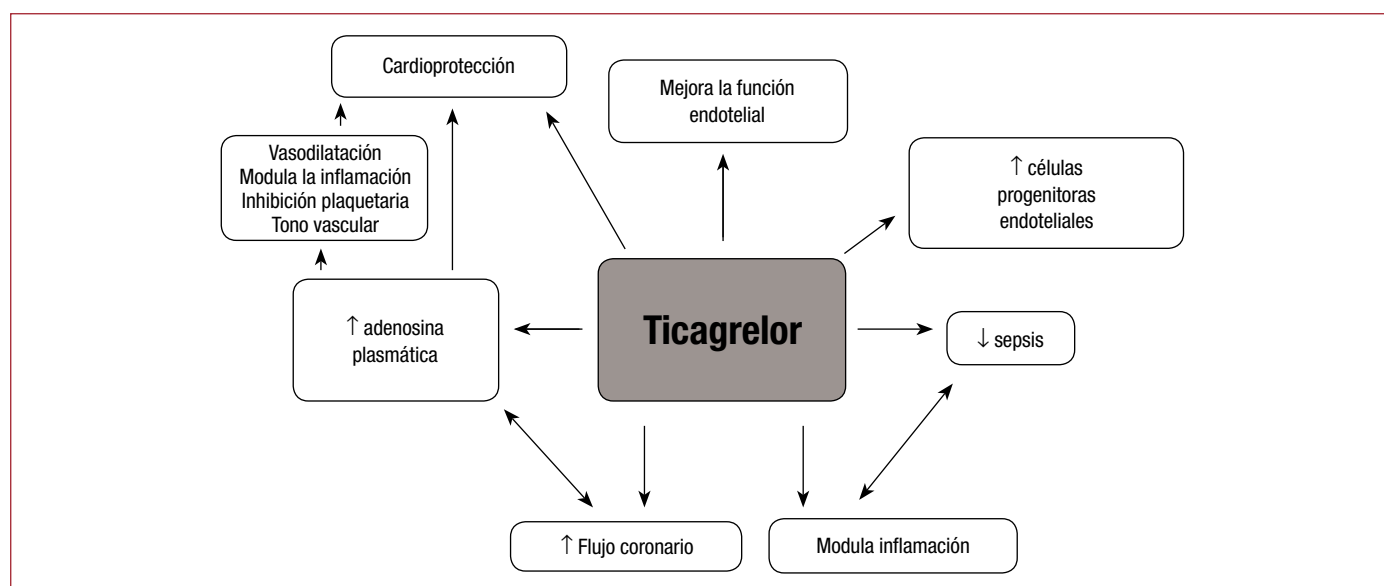


Figura 1. Mecanismos pleotrópicos del ticagrelor. Efectos beneficiosos observados tras el tratamiento con ticagrelor.

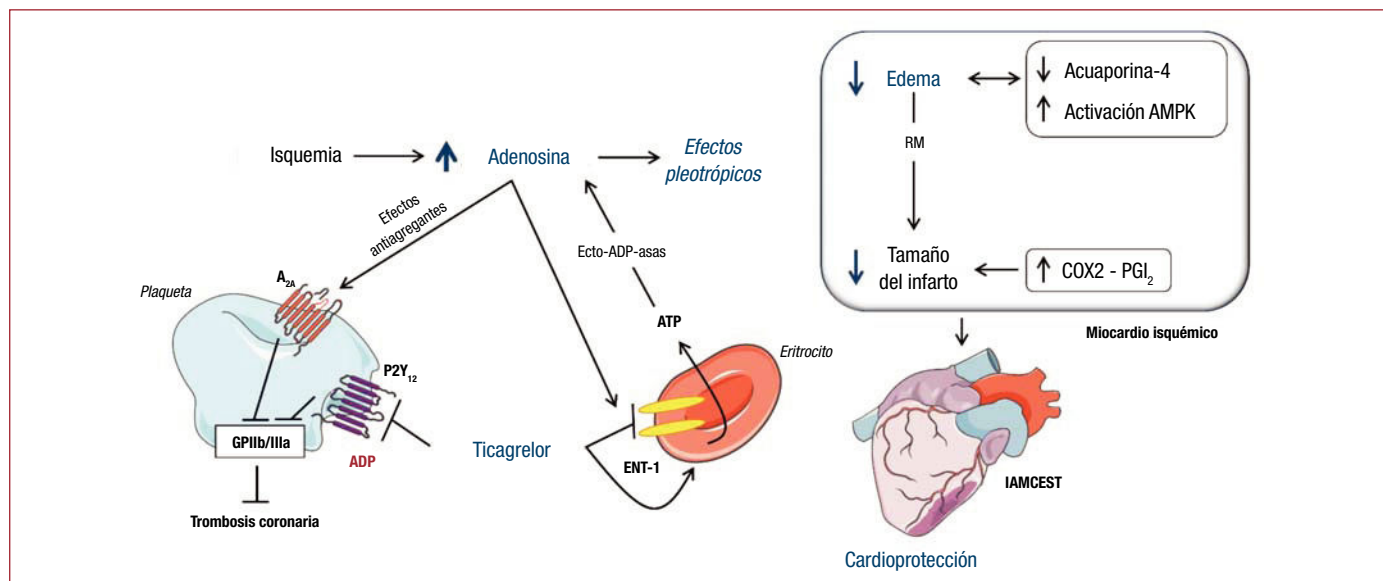


Figura 2. Efectos cardioprotectores del ticagrelor. La isquemia induce un incremento en la liberación de adenosina. El ticagrelor, mediante el bloqueo del receptor ENT-1 presente en los eritrocitos, previene que los eritrocitos capten adenosina. Además, el ticagrelor induce que los eritrocitos liberen adenosina trifosfato (ATP), que se convierte en adenosina por la actividad endotelial de las ecto-ADP-asas. Estas acciones del ticagrelor producen una mayor biodisponibilidad de adenosina en la zona isquémica que, además de inducir la inhibición plaquetaria, tiene efectos protectores directos en el corazón y previene el daño miocárdico inducido por el infarto agudo de miocardio. Concretamente, limita la formación de edema (efecto de la reducción de acuaporina-4 y la mayor actividad de AMPK) y reduce el tamaño final del infarto, efecto de la mayor actividad de la ciclooxigenasa 2 (COX2) y la consiguiente liberación de prostaciclina (PGI₂). ADP: adenosina difosfato; AMPK: proteincinasa activada por adenosina monofosfato; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; RM: resonancia magnética.

isquemia y lesión tisular en los que se libera la adenosina como respuesta a la falta de oxígeno⁵⁷. Por otro lado, se ha propuesto que el ticagrelor puede inducir la liberación de ATP por los glóbulos rojos⁵⁸. Una vez en el torrente sanguíneo, el ATP liberado se degrada a adenosina por enzimas ecto-ADP-ásicas (CD39 y CD73) presentes en las células endoteliales (mayoritariamente), los leucocitos y los propios eritrocitos. En ambos casos, el ticagrelor induce un incremento en las concentraciones locales de adenosina. Se ha demostrado que la adenosina produce una amplia gama de beneficios en el sistema cardiovascular, como vasodilatación, disminución de la adhesión de leucocitos a la pared del vaso, inhibición de la agregación plaquetaria y protección contra el daño por infarto (figura 1 y figura 2)⁵⁹. De hecho, actualmente el ensayo REDUCE-MVI⁶⁰ y el estudio PREDICT⁶¹ están evaluando si el ticagrelor, a través de los mecanismos mediados por ENT-1/adenosina, mejora la función microvascular de, respectivamente, los pacientes con IAMCEST y los diabéticos que van a someterse a procesos de revascularización.

En cuanto a las propiedades cardioprotectoras, se ha demostrado en un modelo de oclusión coronaria transitoria en ratas que el ticagrelor disminuye el tamaño del infarto⁶² y mejora la función cardíaca transcurridas 4 semanas a través de un mecanismo dependiente de adenosina⁴³. Cabe destacar que, en estos estudios en roedores, el tratamiento con clopidogrel no resultó en efecto cardioprotector alguno^{43,62}. Recientemente nuestro grupo ha estudiado en un modelo preclínico de IAM el potencial cardioprotector del ticagrelor y el clopidogrel mediante evaluación con resonancia magnética cardíaca. Realizar estudios en un modelo animal con un sistema cardiovascular y un patrón de evolución de infarto muy similares a los humanos⁶³, junto con el uso de resonancia magnética que permite precisar los posibles efectos cardíacos estructurales y funcionales, aproxima los resultados a la clínica humana. Respecto a los resultados en los animales que no recibieron tratamiento antiagregante plaquetario, tanto el ticagrelor como el clopidogrel mejoraron la viabilidad miocárdica; a pesar de esto, nuestro estudio demuestra que a las 24 h del IAM el tratamiento con ticagrelor redujo el tamaño del infarto en mayor medida que el clopidogrel⁶². Es más, el ticagrelor, a diferencia del clopidogrel, fue capaz de limitar la formación de edema miocárdico pos-infarto. El edema miocárdico es una consecuencia patológica relacio-

nada con la isquemia y la posterior revascularización del corazón infartado y contribuye en gran medida a la muerte del miocardiocito⁶⁴. Se observó una clara correlación entre el tamaño del infarto y la presencia de edema⁶². Cabe destacar que ambos fármacos se administraron a dosis que ejercían un grado similar de inhibición plaquetaria, con lo que se excluyó cualquier efecto miocárdico derivado de la inhibición plaquetaria. También se demostró que los efectos cardioprotectores derivados del tratamiento con ticagrelor (reducción de la necrosis y el edema miocárdicos) estaban mediados por la adenosina. En este aspecto, y en consonancia con estudios previos, se observó que el ticagrelor, vía un incremento en la biodisponibilidad de adenosina, incrementa en el miocardio infartado la actividad de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX2), con la consiguiente liberación de prostaciclina (PGI₂), una molécula con importantes propiedades vasoprotectoras y vasodilatadoras (figura 2)⁶². Estas observaciones pueden contribuir a explicar parcialmente la reducción en la eficacia del ticagrelor observada en pacientes norteamericanos, para quienes la dosis de mantenimiento de ácido acetilsalicílico recetada suele ser > 300 mg, lo cual inhibe la actividad de COX2^{62,65}. Es más, estos hallazgos sustentan un posible beneficio derivado del tratamiento crónico con ticagrelor y dosis diarias de ácido acetilsalicílico bajas (80-100 mg), que no afectan a la actividad de la enzima. De hecho, el reciente ensayo multicéntrico y aleatorizado PEGASUS-TIMI-54 concluyó que la administración conjunta de ácido acetilsalicílico a dosis baja y ticagrelor (90 mg/12 h o 60 mg/12 h) a pacientes (> 21.000) con antecedentes de infarto de miocardio o con alto riesgo (definido como paciente mayor, diabético, con enfermedad renal crónica o enfermedad multivaso) redujo significativamente los eventos cardiovasculares⁶⁶.

Nuestro estudio también arroja luz sobre otros posibles efectos beneficiosos relacionados con la capacidad del ticagrelor de reducir la formación de edema mediante mecanismos asociados con la adenosina. Concretamente, el tratamiento con ticagrelor se asoció con mayor activación de la vía de señalización de la proteincinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK) y una reducción en la expresión de acuaporina-4 en el miocardio infartado (figura 2). Tanto la AMPK como la acuaporina-4 son proteínas que regulan la formación del edema, y su actividad/expresión está modulada por la adenosina.

Específicamente, la AMPK es un complejo enzimático del que se ha demostrado que, además de actuar como un sensor clave del estado de energía en momentos de estrés (p. ej., isquemia)⁶⁷, previene la formación de edemas ventriculares⁶⁸. Es más, estudios recientes han propuesto que la activación de la AMPK también protege contra el daño y la inflamación tisular inducidos por sepsis⁶⁹. En línea con estas observaciones, un análisis *post hoc* del ensayo PLATO ha demostrado que el tratamiento con ticagrelor reduce la mortalidad por sepsis de los pacientes con SCA⁷⁰. Por otro lado, se ha demostrado que la acuporina-4, una proteína de membrana implicada en el transporte de moléculas de agua, es la principal causa del edema posinfarto^{71,72}. Nuestros resultados no excluyen que el ticagrelor, al igual que el clopidogrel, pueda haber tenido un efecto de poscondicionamiento isquémico a través de la inhibición de P2Y₁₂. De hecho, en nuestro estudio en cerdos, ambos antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ticagrelor) redujeron el tamaño de la lesión agudamente tras la inducción de IAM, en comparación con los animales no tratados. Sin embargo, también pone de relieve la existencia de un efecto cardioprotector adicional y único relacionado con la capacidad del ticagrelor de incrementar la biodisponibilidad de adenosina, un factor clave para alcanzar cardioprotección. En este aspecto, la administración exógena de un bolo de adenosina durante la perfusión en el ámbito clínico ha tenido resultados discordantes y la mayoría desalentadores, posiblemente por la corta (segundos) semivida de la adenosina, que los glóbulos rojos captan rápidamente, con lo que se reduce su biodisponibilidad en el área de isquemia⁷³. Por el contrario, un estudio reciente en ratas ha demostrado que la administración conjunta de ticagrelor y rosuvastatina (un activador de la ecto-5'-nucleotidasa CD73 que facilita la conversión de ATP en adenosina) induce un efecto sinérgico en la reducción del tamaño del infarto asociado con un incremento de las concentraciones plasmáticas de adenosina⁴⁶.

Finalmente, también cabe mencionar los efectos secundarios del tratamiento con ticagrelor, como disnea y pausas ventriculares; se ha postulado que podrían derivar del incremento en las concentraciones plasmáticas de adenosina. Es este aspecto, la administración de teofilina, un inhibidor del receptor de adenosina, se ha mostrado capaz de revertir la sensación de disnea^{74,75}. Se ha planteado la hipótesis de que la disnea podría ser el resultado de la inhibición de P2Y₁₂ en las neuronas sensoriales, especialmente cuando se utiliza un inhibidor reversible de P2Y₁₂ como el ticagrelor⁷⁶. De todos modos, sí se sabe que la disnea inducida con ticagrelor no está causada por alteraciones de la función cardíaca o pulmonar, que generalmente es transitoria y leve, tiende a ocurrir tempranamente tras comenzar el tratamiento y conduce a la interrupción prematura de este solo en un pequeño porcentaje de pacientes⁷⁷. Por otro lado, las pausas ventriculares son mayoritariamente asintomáticas, nocturnas y sin consecuencias clínicas⁷⁵ (véase en la ficha técnica las advertencias y precauciones especiales en el empleo).

CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

Hay múltiple evidencia de que, más allá de su primordial función antiagregante plaquetaria, los inhibidores del receptor P2Y₁₂ tienen potencial para ejercer efectos beneficiosos en el marco del SCA, ya sea mediante el bloqueo extraplaquetario del receptor o un incremento en la biodisponibilidad de adenosina, característica solo atribuida al ticagrelor y que refuerza su superioridad sobre el clopidogrel en el ensayo PLATO⁵³. Sin embargo, los esfuerzos aún siguen centrados no solo en dilucidar los mecanismos subyacentes a las acciones extraplaquetarias de los distintos inhibidores de P2Y₁₂, sino en confirmar que estas acciones se producen en humanos. Es necesario determinar las implicaciones clínicas de estos efectos cardioprotectores para optimizar el tratamiento de los pacientes con SCA sometidos a angioplastia primaria e ir hacia una personalización del tratamiento identificando los subgrupos de pacientes que podrían obtener mayor beneficio con un inhibidor del receptor P2Y₁₂ específico. Asimismo hay que exami-

nar si las propiedades cardioprotectoras atribuidas al bloqueo del receptor P2Y₁₂ podrían verse atenuadas por comorbilidades y comedicaciones, como sucede con el poscondicionamiento isquémico.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el continuo apoyo de la Fundación de Investigación Cardiovascular y la Fundación Jesús Serra.

FINANCIACIÓN

El trabajo analizado en esta revisión ha sido financiado por el Programa Nacional de Salud (SAF2016-76819R concedido a LB; SAF2015-71653R concedido a GV) del Ministerio de Ciencia e Innovación; una beca de la Sociedad Española de Cardiología (Beca FEC Investigación Básica 2016 a GV); CIBERCV (LB, GV) del Instituto de Salud Carlos III; FEDER «Una Manera de Hacer Europa», Fundació La Marató de TV3 (155/U/2015 a GV) «CERCA Programme/Generalitat de Catalunya».

CONFLICTO DE INTERESES

L. Badimon y G. Vilahur han disfrutado de un proyecto de investigación competitivo de AstraZeneca, Suecia, para estudiar los efectos cardioprotectores del ticagrelor.

BIBLIOGRAFÍA

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
- Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): A randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375:283-293.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-533.
- Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618-632.
- Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: Progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:501-513.
- Badimon L, Mendieta G, Vilahur G. Diferencias en los mecanismos de acción de los nuevos antiagregantes: ¿cómo actúan? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2014;14(A):3-9.
- Algaier I, Jakubowski JA, Asai F, Von Kugelgen I. Interaction of the active metabolite of prasugrel, r-138727, with cysteine 97 and cysteine 175 of the human P2Y₁₂ receptor. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1908-1914.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:246-251.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: Relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009;119:2553-2560.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: A pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010;376:1312-1319.
- Siller-Matula JM, Trenk D, Krahenbuhl S, Michelson AD, Delle-Karh G. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y₁₂ receptor inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12:2-13.
- Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2008;29:21-30.
- Schrör K, Siller-Matula JM, Huber K. Pharmacokinetic basis of the antiplatelet action of prasugrel. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26:39-46.
- Michelson AD, Frelinger AL, Braunwald E, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. Clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1753-1763.
- Price MJ, Walder JS, Baker BA, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: The RECOVERY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2338-2343.
- Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:1514-1521.
- Vang JJ, Nilsson L, Berntsson P, et al. Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1556-1565.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in

- patients with stable coronary artery disease: The ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577-2585.
20. Bliden KP, Tantray US, Storey RF, 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;162:160-165.
 21. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: A double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27:1038-1047.
 22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
 23. Parodi G, Xanthopoulos I, Bellandi B, et al. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: The MOJITO study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:511-512.
 24. Husted S, Van Giezen JJ. Ticagrelor: The first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009;27:259-274.
 25. Gravel J, Abercrombie S, Chacko S, et al. Implications of the 2011 ACGME duty hour rules. *Ann Fam Med*. 2011;9:558-559.
 26. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: A genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376:1320-1328.
 27. Tantray US, Bliden KP, Wei C, et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: The ONSET/OFFSET and respond genotype studies. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:556-566.
 28. Sible AM, Nawarskas JJ. Cangrelor: A new route for P2Y₁₂ inhibition. *Cardiol Rev*. 2017;25:133-139.
 29. Chatteraj SC. Cangrelor AstraZeneca. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001;2:250-255.
 30. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. New directions in antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:433-445.
 31. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2001;85:401-407.
 32. Foster CJ, Prosser DM, Agans JM, et al. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. *J Clin Invest*. 2001;107:1591-1599.
 33. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*. 2001;409:202-207.
 34. Hogberg C, Svensson H, Gustafsson R, Eijolfsson A, Erlinge D. The reversible oral P2Y₁₂ antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and human vasculature. *Int J Cardiol*. 2010;142:187-192.
 35. Diehl P, Olivier C, Halscheid C, Helbing T, Bode C, Moser M. Clopidogrel affects leukocyte dependent platelet aggregation by P2Y₁₂ expressing leukocytes. *Basic Res Cardiol*. 2010;105:379-387.
 36. Haynes SE, Hollopeter G, Yang G, et al. The P2Y₁₂ receptor regulates microglial activation by extracellular nucleotides. *Nat Neurosci*. 2006;9:1512-1519.
 37. Warnholtz A, Ostad MA, Velich N, et al. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: Results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis*. 2008;196:689-695.
 38. Xiao Z, Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1982-1988.
 39. Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;93:679-684.
 40. Foldi G, Bertin R, Dorigo P, Montopoli M, Caparrotta L. Endothelium-independent vasorelaxation by ticlopidine and clopidogrel in rat caudal artery. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63:1056-1062.
 41. Yang XM, Liu Y, Cui L, et al. Platelet P2Y₁₂ blockers confer direct postconditioning-like protection in reperfused rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:251-262.
 42. Yang XM, Cui L, Alhammouri A, Downey JM, Cohen MV. Triple therapy greatly increases myocardial salvage during ischemia/reperfusion in the in situ rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27:403-412.
 43. Ye Y, Birnbaum GD, Perez-Polo JR, Nanhwan MK, Nylander S, Birnbaum Y. Ticagrelor protects the heart against reperfusion injury and improves remodeling after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1805-1814.
 44. Sugidachi A, Yamaguchi S, Jakubowski JA, et al. Selective blockade of P2Y₁₂ receptors by prasugrel inhibits myocardial infarction induced by thrombotic coronary artery occlusion in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58:329-334.
 45. Vilahur G, Gutierrez M, Casani L, et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation*. 2016;134:1708-1719.
 46. Birnbaum Y, Birnbaum GD, Birnbaum I, Nylander S, Ye Y. Ticagrelor and rosuvastatin have additive cardioprotective effects via adenosine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:539-550.
 47. Roubille F, Lairez O, Mewton N, et al. Cardioprotection by clopidogrel in acute ST-elevated myocardial infarction patients: A retrospective analysis. *Basic Res Cardiol*. 2012;107:275.
 48. Patti G, Barci G, Orlic D, 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;58:1592-1599.
 49. Cohen MV, Yang XM, White J, Yellon DM, Bell RM, Downey JM. Cangrelor-mediated cardioprotection requires platelets and sphingosine phosphorylation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:229-232.
 50. Hausenloy DJ, Barrabes JA, Botker HE, et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: A 30 year voyage of discovery. *Basic Res Cardiol*. 2016;111:170.
 51. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: Signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015;116:674-699.
 52. Heusch G, Rassaf T. Time to give up on cardioprotection? A critical appraisal of clinical studies on ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Basic Res Cardiol*. 2016;119:676-695.
 53. Varenhorst C, Alstrom U, Braun OO, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart*. 2014;100:1762-1769.
 54. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO study. *Circulation*. 2013;127:673-680.
 55. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2732-2740.
 56. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: Evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2503-2509.
 57. Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:872-877.
 58. 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;418:754-758.
 59. Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y₁₂ antagonism. *Thromb Haemost*. 2013;11:1867-1876.
 60. Janssens GN, Van Leeuwen MA, Van der Hoeven NW, et al. Reducing microvascular dysfunction in revascularized patients with st-elevation myocardial infarction by off-target properties of ticagrelor versus prasugrel. Rationale and design of the REDUCE-MVI study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2016;9:249-256.
 61. Cerrato E, Quiros A, Echavarría-Pinto M, et al. Protective effect on the coronary microcirculation of patients with diabetes by clopidogrel or ticagrelor (PREDICT): Study rationale and design. A randomized multicenter clinical trial using intracoronary multimodal physiology. *Cardiovasc Diabet*. 2017;16:68.
 62. Nanhwan MK, Ling S, Kodakandla M, Nylander S, Ye Y, Birnbaum Y. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size: An adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2078-2085.
 63. Heusch G, Skyschally A, Schulz R. The in-situ pig heart with regional ischemia/reperfusion – ready for translation. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50:951-963.
 64. Piper HM, García-Dorado D. Prime causes of rapid cardiomyocyte death during reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1913-1919.
 65. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124:544-554.
 66. Bonaca MP, Bhatt DL, Oude Ophuis T, et al. Long-term tolerability of ticagrelor for the secondary prevention of major adverse cardiovascular events: A secondary analysis of the PEGASUS-TIMI 54 trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:425-432.
 67. Peleli M, Hezel M, Zollbrecht C, et al. In adenosine A2B knockouts acute treatment with inorganic nitrate improves glucose disposal, oxidative stress, and AMPK signaling in the liver. *Front Physiol*. 2015;6:222.
 68. Castanares-Zapatero D, Bouleti C, Sommerens C, et al. Connection between cardiac vascular permeability, myocardial edema, and inflammation during sepsis: Role of the alpha1AMP-activated protein kinase isoform. *Crit Care Med*. 2013;41:e411-22.
 69. Escobar DA, Botero-Quintero AM, Kautza BC, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase activation protects against sepsis-induced organ injury and inflammation. *J Surg Res*. 2015;194:262-272.
 70. Storey RF, James SK, Siegbahn A, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*. 2014;25:517-525.
 71. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nature Med*. 2000;6:159-163.
 72. Zhang HZ, Kim MH, Lim JH, Bae HR. Time-dependent expression patterns of cardiac aquaporins following myocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2013;28:402-408.
 73. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32:867-877.
 74. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:2945-2953.
 75. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (platelet inhibition and patient outcomes) trial: Results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1908-1916.
 76. Cattaneo M, Faioli EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost*. 2012;108:1031-1036.
 77. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:185-193.