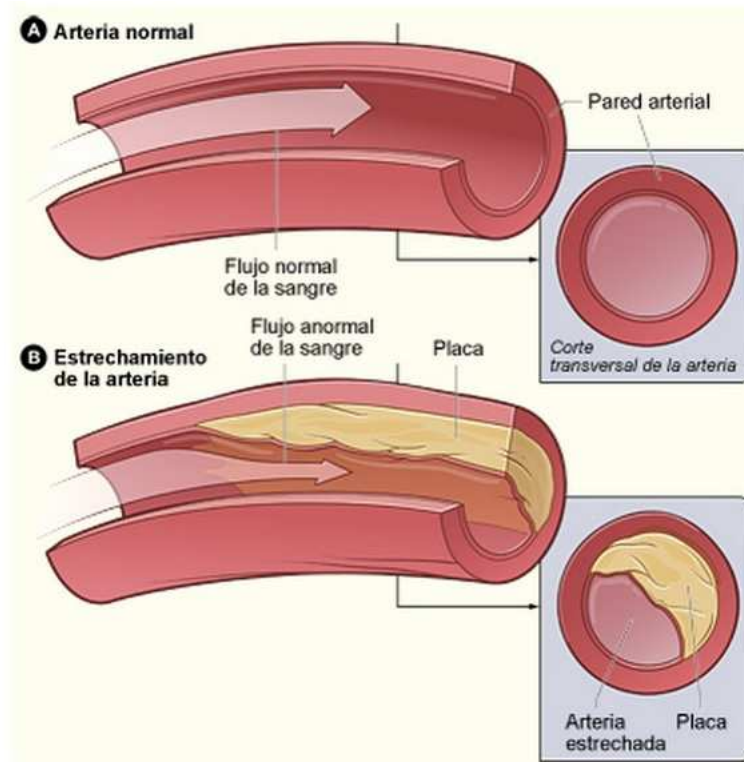


# TICAGRELOR (BRILIQUE®): INFORME TÉCNICO

## INTRODUCCIÓN



La enfermedad coronaria arterial (arterioesclerosis de las arterias coronarias) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los depósitos (de colesterol, calcio y otras sustancias) que estrechan la luz de las arterias coronarias son a su vez un factor desencadenante del proceso de coagulación<sup>1</sup>. Los trombos que obliteran las arterias y arteriolas están constituidos por agregados de plaquetas. Así pues, el principal tratamiento de este cuadro clínico consiste en inhibir la agregación plaquetaria a largo plazo.

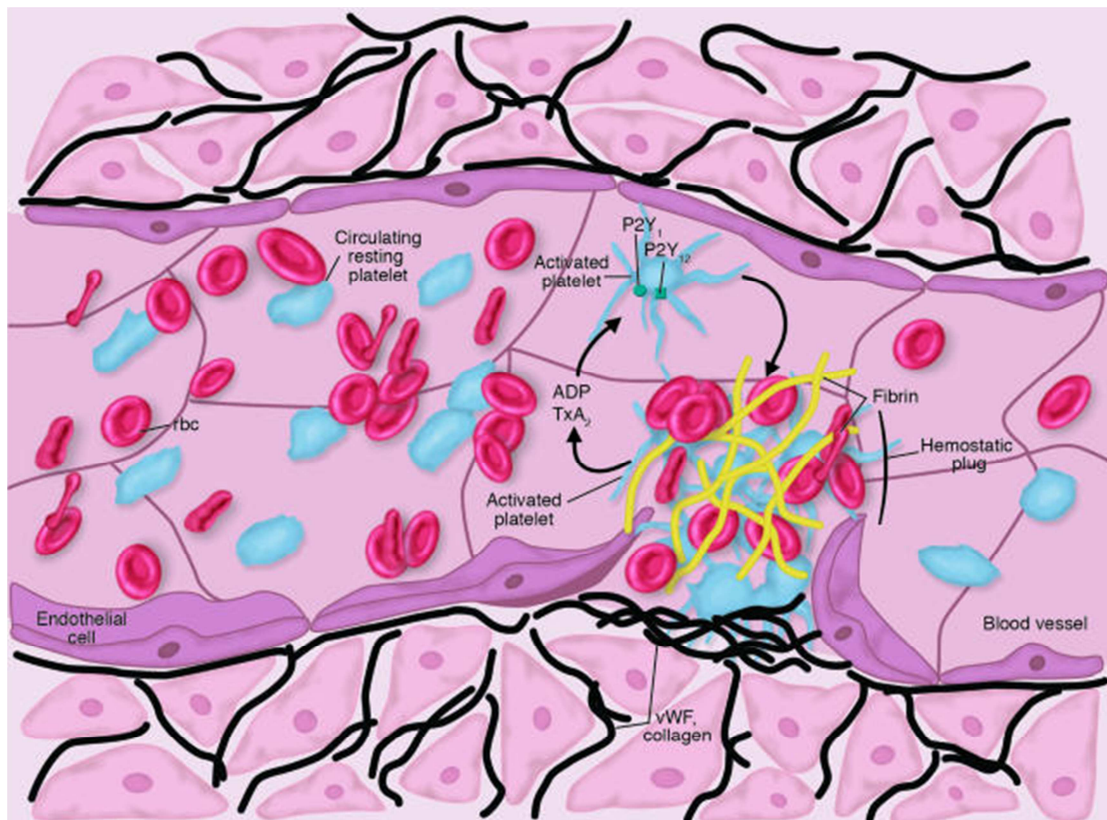
La agregación plaquetaria se desencadena por múltiples mecanismos. Dos de éstos se han explotado, hasta ahora, terapéuticamente:

---

<sup>1</sup> La denominada «vía extrínseca» de la coagulación.

1º.-Inhibición de la enzima ciclooxygenasa-1. La inhibición de esta enzima imposibilita la síntesis de *tromboxano-2*, un potente vasoconstrictor y agonista de la agregación plaquetaria. El medicamento que actúa por esta vía es ácido acetilsalicílico. Durante años ha existido un debate, probablemente excesivo, acerca de la dosis óptima.

2º.-Bloqueo del receptor P2Y<sub>12</sub> del que el ADP<sup>2</sup> es su agonista fisiológico<sup>3</sup>. Este receptor se localiza en las plaquetas. A este segundo grupo pertenece *ticagrelor*. Los medicamentos de este grupo se clasifican, con acierto, «antagonistas del ADP<sup>4</sup>».



Proceso hemostático. Se inicia tras la interacción entre las fibras de colágeno (representado como líneas gruesas negras) y el

<sup>2</sup> ADP: Adenosina difosfato.

<sup>3</sup> PYP, es el acrónimo de *Photoactive Yellow Protein*, una proteína que adquiere tonalidad amarillenta cuando se expone a la luz.

<sup>4</sup> ADP: *Adenosin Difosfato*.

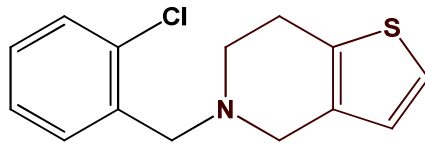
Factor *von Willebrand*<sup>5</sup>. Como consecuencia de esta interacción, las plaquetas cambian su aspecto (cambio conformacional), agrupándose. Las plaquetas “activadas” sintetizan *tromboxano A2* a través de una cascada enzimática de la que la *ciclooxigenasa-1* es la enzima *alostérica* (reguladora); y así mismo, segregan el ADP acumulado en gránulos *intraplaquetarios*.

La injuria a los vasos sanguíneos también desencadena la secreción del “Factor Tisular” que cataliza la coagulación de la sangre, mediante la formación de trombina que, a su vez, cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina. El conglomerado de plaquetas y fibrina constituyen el coágulo que puede dar lugar a la obliteración de la arteria o arteriola.

<i>Antiagregación plaquetaria oral</i>			
Inhibición COX-1	<i>Ácido acetilsalicílico</i>		
Antagonismo receptor PYP <sub>12</sub>	<i>Tienopiridinas</i>	1ª generación	<i>Ticlopidina</i>
		2ª generación	<i>Clopidogrel</i>
		3ª generación	<i>Prasugrel</i>
	<i>No-tienopiridinas</i>	1ª generación	<i>Ticagrelor</i>

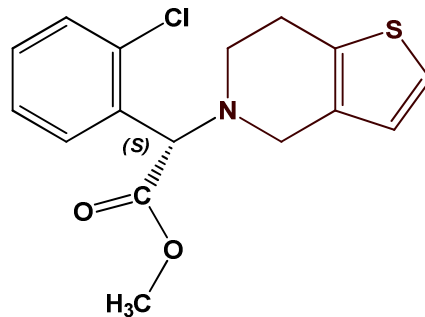
---

<sup>5</sup> *Factor von Willebrand*, es uno de los factores (proteínas) que forman parte de la cascada de coagulación. Se hidroliza rápidamente, salvo que se engarce al Factor VIII durante el proceso cooperativo que conduce a la síntesis de fibrina.



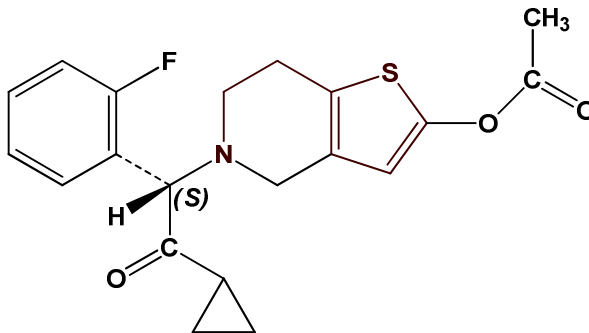
TICLOPIDINA

5-(2-Clorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina



CLOPIDOGREL

(S)-metil-2-(2-clorofenil)-2-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)acetato



PRASUGREL

(S)-5-(2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il-acetato

Los primeros «antagonistas del ADP» plaquetario fueron *ticlopidina* (*tienopiridina* de 1ª generación), *clopidogrel* (*tienopiridina* de 2ª generación) y *prasugrel* (*tienopiridina* de 3ª generación). *Clopidogrel* es, de hecho, un pro-fármaco que precisa su activación mediante el citocromo P450 hepático. Esta circunstancia determina que su inicio de acción sea relativamente lento, y que la inhibición plaquetaria esté sujeta a variaciones en función de polimorfismo genético de las enzimas responsables de su metabolismo, o por interacciones farmacológicas con otros medicamentos que compitan por las mismas enzimas hepáticas. Además, las *tienopiridinas* están

asociadas a *agranulocitosis* y *púrpura trombocitopénica trombótica*<sup>6</sup>.

La tercera generación de *tienopiridinas* está representada por *prasugrel*. Esta *tienopiridina* da lugar a menos interacciones que *clopidogrel* en lo que respecta al polimorfismo genético de metabolización y potenciales interacciones farmacológicas. Pero su mayor potencia conlleva un riesgo de hemorragia más elevado.

Todas las *tienopiridinas* se unen a los receptores de las plaquetas de modo irreversible. Nuevas remesas de plaquetas han de ser producidas a partir de los megacariocitos. Esta inhibición irreversible del receptor PYP<sub>12</sub> complica los procedimientos quirúrgicos de urgencia (intervención percutánea con *stent*).

Con objeto de superar estas limitaciones (variabilidad de la inhibición de la agregación plaquetaria, e irreversibilidad de la inhibición) se ha desarrollado una novedosa molécula: *ticagrelor*. Tiene un mecanismo de acción distinto de las *tienopiridinas*. Consiguientemente su farmacodinamia y farmacocinética son también diferentes. Se comercializa con los nombres de *Brilique*<sup>®</sup> y *Possia*<sup>®</sup> (Unión Europea) y *Brilinta*<sup>®</sup> (Estados Unidos).

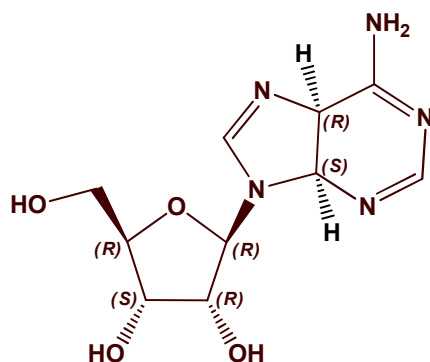
Químicamente *ticagrelor* es un derivado de la *ciclopentiltriazolpirimidina*. Es un sosia farmacológico de la adenosina. Se considera el primer representante *no-tienopiridínico* antagonista del receptor plaquetario PYP<sub>12</sub>. La estructura química muestra la semejanza con la adenosina.

## FARMACODINAMIA DE TICAGRELOR

---

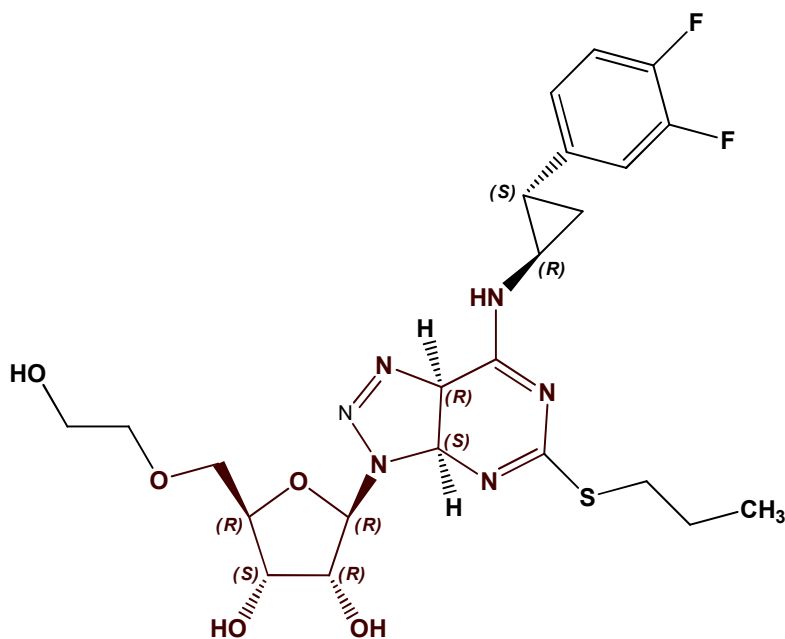
<sup>6</sup> Dib C., et al. A new era for Antiplatelet Therapy in patients with Acute coronary syndrome. Am J Med Sci 2010; **340**: 407-11

A diferencia de las *tienopiridinas*, que compiten con la adenosina por el sitio de unión al receptor PYP12, *ticagrelor* (*no-tienopiridina*) se engarza al receptor en un lugar distinto a la adenosina. Actúa como un antagonista *alostérico*.



Adenosina

(2R,3R,4S,5R)-2-((4S,5R)-(6-amino-4H-purin-9(5H)-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol



TICAGRELOR

(2R,3R,4S,5R)-2-(4S,5R)-7-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3a, 7a-dihidro-3H-[1,2,3]triazol[4,5-d]]pirimidin-3-il)-5-((2-hidroxietoxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol  
(se resalta en color la estructura de la adenosina incluida en la de ticagrelor)

*Ticagrelor* no precisa activación metabólica previa, a diferencia de clopidogrel. Su acción inhibitoria de la agregación plaquetaria se evidencia tanto *in vitro* como *in vivo*. Su principal metabolito

activo (AR-C124910XX) es también un inhibidor *alostérico* del receptor PYP12.

La acción de *ticagrelor* es más rápida que la de *clopidogrel*. Logra una inhibición de la agregación plaquetaria del 88% al cabo de 2 horas de la administración de una dosis oral estándar. La función plaquetaria se normaliza al cabo de entre 3 y 5 días de suspender el tratamiento.

## INDICACIÓN APROBADA

Prevención de la trombosis en el síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto de miocardio con, o sin, prolongación del intervalo QT<sup>7</sup> del electrocardiograma. *Ticagrelor* se ha de prescribir siempre asociado a ácido acetilsalicílico.

## CINÉTICA Y METABOLISMO

Tras la ingesta oral, *ticagrelor* se absorbe de manera rápida aunque incompleta (biodisponibilidad ~ 36%).

Se convierte rápidamente en dos metabolitos, activo uno (AR-C124910XX), e inactivo el otro (AR-V133913XX).

Alrededor del 98% del *ticagrelor* en plasma se halla unido a proteínas plasmáticas.

*Ticagrelor* se ajusta a un modelo cinético lineal *bicompartimental*.

Siguiendo una dosis de carga de 180mg y una posología posterior de 90mg *b.i.d.*<sup>8</sup> hasta alcanzar el estado de equilibrio (*steady-state*), los parámetros *farmacocinéticos* son los siguientes:

---

<sup>7</sup> Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma es indicativo de una alteración en la conducción del impulso cardíaco, un retraso en la repolarización, siendo las arritmias una de las posibles consecuencias.

<sup>8</sup> *b.i.d.*: *bis in die* (dos veces al día).

Biodisponibilidad media absoluta <sup>9</sup>	36%
C <sub>MÁX</sub>	529ng/ml
T <sub>MÁX</sub>	~ 1,5 horas
AUC <sup>10</sup> concentración vs tiempo	3.451ng x hora x ml-1
V <sub>D</sub> ( <i>steady-state</i> )	87
T <sub>1/2</sub> de eliminación (fase β)	7 horas

La principal ruta de eliminación de *ticagrelor* y su metabolito activo es fecal. No se precisa reajuste de la dosificación en insuficiencia renal.

*Ticagrelor* es un inhibidor de la glucoproteína P, de donde se infieren interacciones en la absorción de otros medicamentos. Ejemplos trascendentes de esta interacción son *ciclosporina*, *verapamilo*, *quinidina* o *digoxina*, entre otros.

Los medicamentos que sean inductores de las enzimas hepáticas disminuirán las concentraciones plasmáticas de *ticagrelor*. Además, *ticagrelor* es un inhibidor de las *isoenzimas* CYP3A4 del hígado. Las interacciones particulares y sus implicaciones clínicas se han de considerar de modo individualizado.

Siguiendo las recomendaciones de la *European Medicines Agency*, la Unión Europea aprobó *ticagrelor* (*Brilique*®), formulado en comprimidos de 90mg, en septiembre de 2010; la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana autorizó el fármaco en el mercado norteamericano en julio de 2011, comercializado como *Brilinta*®. En la actualidad está autorizado en más de 55 países, con idéntica indicación: [prevención de la trombosis en el síndrome coronario agudo](#).

En la intervención coronaria percutánea, *ticagrelor* asociado a ácido acetilsalicílico se considera el tratamiento de elección, de preferencia sobre *clopidogrel* u otros derivados *tienopiridínicos*.

Los estudios clínicos más importantes que avalan la eficacia clínica de *ticagrelor* fueron [DISPERSE-I](#) (**D**ose **c**onfirmation **S**tudy assessing anti-**P**latelet **E**ffects of AZD6140<sup>11</sup> *versus* clopidogrel in non-ST Segment Elevation myocardial infarction). El estudio incluyó 200 pacientes. Su objetivo era valorar aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y de seguridad de *ticagrelor*. Los resultados favorables extendieron el estudio

<sup>9</sup> Varía en función de las razas: un 18% más baja en los afroamericanos, y un 39% más elevada en la población asiática.

<sup>10</sup> AUC: *Area Under Curve* (Área bajo la curva), representa la cantidad total de fármaco que penetra en el organismo.

<sup>11</sup> AZD6140: designación pre-clínica de *ticagrelor* durante los estudios clínicos previos a la comercialización.



(DISPERSE-II) incluyendo 900 pacientes. Los resultados de estos estudios (fase 2) establecieron la posología de 90mg *b.i.d.* para el diseño del estudio clínico fase 3, **PLATO** (PLatelet inhibition And paTient Outcomes). Los resultados de este estudio fueron determinantes para la autorización de *ticagrelor*, debido a que fue el único estudio que evidenció un beneficio en reducción de mortalidad. Este estudio también estableció que las dosis de ácido acetilsalicílico no deben ser superiores a 100mg *q.d.* [Recordar que *ticagrelor* se administra siempre asociado a ácido acetilsalicílico]. El estudio no llegó a su conclusión debido a los excelentes resultados preliminares.

Actualmente (agosto 2015) hay otros cuatro ensayos clínicos fase 3 en fase de realización:

- 1º/ [NCT01294462](#), limitado a Japón, que incluye a ~800 pacientes (estudio comparativo de *ticagrelor* 90mg *b.i.d.* vs *clopidogrel* 75mg *q.d.*).
- 2º/ [PEGASUS-TIMI](#), que incluye alrededor de 21.000 pacientes divididos en tres brazos, tratados con *ticagrelor* 60mg *b.i.d.*, *ticagrelor* 90mg *b.i.d.*, o placebo (*b.i.d.*). Los primeros resultados ya se han dado a conocer.
- 3º/ [ATLANTIC](#) (Administration of *Ticagrelor* in the cardiac catheterization Laboratory or in the Ambulance for New sT-elevation myocardial infarction to open Coronary artery trial). Participan ~1.770 pacientes candidatos a intervención coronaria percutánea con *stent*.
- 4º/ [TAP-CABG](#) (*Ticagrelor* and Aspirin for the Prevention of cardiovascular events after Coronary Artery Bypass Surgery trial).

Zaragoza, 22 de agosto de 2015

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza