

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA POR TICAGRELOR

MAGALI S. BÖRNER, FEDERICO LÓPEZ, JOSÉ J. CASTRO,
ALEJANDRO PELLEGRINI, SIMÓN SALZBERG*División Cardiología, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández. Buenos Aires. Argentina*

Resumen El ticagrelor es un antiagregante plaquetario que actúa a través de la unión reversible a los receptores P2Y₁₂ de la adenosina-difosfato. En el síndrome coronario agudo, ha demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte. Si bien se han descrito en detalle ciertas complicaciones hemorrágicas, renales, hepáticas y respiratorias por el uso del ticagrelor, otros efectos adversos menos frecuentes de la droga no han sido adecuadamente esclarecidos. Presentamos el caso de un paciente con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario al uso de ticagrelor.

Palabras clave: ticagrelor, síndrome coronario agudo, fiebre

Abstract *Systemic inflammatory response syndrome associated with use of ticagrelor.* Ticagrelor is an antiplatelet agent which acts through reversible binding to the P2Y₁₂ adenosine-diphosphate receptors. In acute coronary syndromes it has been shown to reduce the risk of major cardiovascular events such as myocardial infarction, stroke and death. Although some hemorrhagic, kidney, liver and respiratory complications have been described in detail with the use of ticagrelor, other less frequent adverse effects are not so well clarified. We report the case of a patient with a systemic inflammatory response syndrome secondary to the use of ticagrelor.

Key words: ticagrelor, acute coronary syndrome, fever

Se presenta el caso de un paciente que ingresó a la guardia del hospital cursando dolor precordial asociado a supradesnivel del segmento ST. Ante el diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA), se instauró el tratamiento médico convencional y se efectuó una angioplastia coronaria primaria (ATCP) a la arteria responsable. Luego de 24 horas de internación en la Unidad Coronaria (UCO) y en los días subsiguientes, presentó fiebre recurrente mayor a 38 °C, malestar general, neutrofilia, eritrosedimentación (ESD) acelerada y elevación de la proteína C reactiva (PCR). Luego de descartarse una etiología infecciosa, se rotó el ticagrelor a prasugrel, desapareciendo la fiebre y el malestar general, dentro de las 24 horas. El paciente fue dado de alta permaneciendo asintomático en los controles ambulatorios posteriores.

Caso clínico

Un hombre de 52 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y tabaquismo, ingresó a la UCO con un

SCA. Se encontraba hemodinámicamente estable, con una frecuencia cardíaca (FC) de 100 l/m y una tensión arterial de 220/140 mmHg. El examen físico no evidenció datos relevantes, mientras que en el electrocardiograma se observó taquicardia sinusal, agrandamiento auricular izquierdo, supradesnivel del segmento ST infero-posterior, infradesnivel del ST lateral y bloqueo completo de rama derecha. Ante el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, se inició tratamiento con nitroglicerina endovenosa (sin normalización del ST), aspirina y ticagrelor previos a la realización de una cineangiografía. El estudio mostró una arteria coronaria derecha (CD) hiperdominante, ocluida en segmento medio, además de una obstrucción significativa del segundo ramo diagonal de la arteria descendente anterior, que a su vez brindaba circulación colateral al vaso ocluido. La lesión del vaso responsable se trató mediante tromboaspiración, infusión intracoronaria de nitroprusiato sódico, pre-dilatación con balón e implante de 2 *stents* liberadores de drogas (sirolimus), en el segmento ocluido de la CD. La ATCP fue exitosa, cediendo el dolor y normalizándose los marcadores séricos y el supradesnivel del ST. La presencia de abundante material trombótico y de lechos vasculares ectásicos, motivó la indicación de anticoagulación durante 7 días, debido a la no disponibilidad institucional de tirofiban al momento del procedimiento. El ecocardiograma mostró dilataciones leves de la aurícula izquierda y de la raíz aórtica, ventrículo izquierdo hipertrófico con hipocinesia ínfero-dorsal, basal y media y fracción de eyección de 50%. A las 24 horas del procedimiento y en los días subsiguientes, el paciente presentó malestar general, fiebre recurrente mayor a 38 °C, diaria y generalmente vespertina. No se acompañaba de ningún otro

Recibido: 13-II-2021

Aceptado: 18-V-2021

Dirección postal: Magali S. Börner, Paunero 2733 9° C, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: maguiborner@gmail.com

síntoma y el examen físico era normal. Los estudios complementarios revelaron leucocitosis $\cdot 19\ 100$ glóbulos blancos/mm³ (82% de neutrófilos)- eritrosedimentación (ESD) acelerada (92 mm/h) y proteína C reactiva (PCR) elevada (15 mg/dl). Los hemocultivos, el urocultivo, las serologías para hepatitis A, B y C, Epstein Barr, citomegalovirus, toxoplasmosis, HIV, Chagas, sífilis y la prueba cutánea de derivado proteico purificado fueron negativos. Tanto el examen odontológico, como el ecocardiograma transesofágico, la ecografía abdominal y las tomografías computarizadas de tórax, abdomen, pelvis y senos paranasales, fueron negativas para identificar un foco séptico. Finalmente, luego de excluir un factor infeccioso como causante de la fiebre, se rotó el ticagrelor a prasugrel, desapareciendo la fiebre y el malestar general dentro de las 24 horas. Consecuentemente, el paciente fue dado de alta, permaneciendo asintomático en los controles ambulatorios posteriores.

Discusión

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), descrito por primera vez en 1991, permitió explicar la fisiopatología de un cuadro complejo, que resultaba de una reacción defensiva exagerada del organismo ante un agente nocivo. Se hacía referencia puntualmente a un proceso infeccioso, que generaba anomalías clínicas y de laboratorio secundarias a la liberación de reactantes séricos de fase aguda (RSFA). Estos RSFA, serían responsables de alteraciones hematológicas, inmunológicas, autonómicas y endocrinas sistémicas, que desencadenan una disfunción orgánica reversible o irreversible, e incluso la muerte del sujeto¹. Posteriormente, quienes describieron previamente el SIRS, informaron que esta respuesta inmune idiosincrática, obedecería a múltiples causas y no solamente a infecciones. Así, definieron el cuadro por la presencia de dos o más de los criterios siguientes: - Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$. - FC > 90 l/minuto. - Frecuencia respiratoria > 20 ciclos/minuto o presión parcial de dióxido de carbono < 32 mmHg. - Leucocitosis $> 12\ 000$ o $< 4000/\mu\text{l}$ o más del 10% de formas inmaduras¹.

En pacientes con SIRS, diversas publicaciones han informado niveles sanguíneos elevados de interleucina 6 (IL6)², adrenomedulina³, CD14 soluble, moléculas solubles de adhesión endotelial de leucocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1α ⁴, fosfolipasa extracelular A2⁵ y de PCR⁶, entre muchos otros mediadores. Las causas identificadas de este síndrome, tan prevalente en los servicios de urgencias y de cuidados críticos, son las infecciones, quemaduras, cirugías, traumas, inflamaciones agudas, tumores y el fenómeno de isquemia/reperfusión¹. No obstante, Comstetdt y col. demostraron que la búsqueda de fuentes infecciosas es primordial, ya que el 62% de los pacientes con SIRS que consultaron a una guardia tenían una infección confirmada⁷. También es bien conocida la asociación del SIRS con fármacos como antibióticos, hidralazina, furosemida y salicilatos, pero no lo es tanto con el ticagrelor. En nuestro caso, la

ausencia de una causa infecciosa o inflamatoria demostrable luego de una exhaustiva investigación clínica, la presencia de 2 de los criterios previamente explicitados para SIRS (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ y leucocitosis) y la elevación de RSFA (PCR y ESD), orientaron al diagnóstico. Entre los diagnósticos diferenciales se planteó, además de la causa infecciosa, el síndrome postimplantación, que, si bien se lo ha observado luego del implante de *stent* por enfermedad aórtica, es excepcional en el caso de un implante coronario. En segundo lugar, la pericarditis epistenocárdica, pero la ausencia de los signos típicos en el ECG, del dolor precordial y de hallazgos compatibles en las imágenes redujeron su sospecha. Y, en tercer lugar, un cuadro inflamatorio de etiología diversa, aunque también poco probable.

Las drogas que inhiben los receptores P2Y12 (RP2Y12), además de claros beneficios antitrombóticos, tienen un importante papel en la inflamación y en la inmunidad. Se ha demostrado que reducen la liberación del contenido proinflamatorio de los gránulos α de las plaquetas y la formación de agregados leucocitarios y plaquetarios. La inhibición de los RP2Y12 por clopidogrel y prasugrel por ejemplo, reduce la liberación de mediadores de inflamación relacionados con las plaquetas, como la P-selectina soluble y el ligando CD40, que participaría en la interacción entre las células inmunes y la liberación de mediadores inflamatorios (citocinas y quimiocinas)⁸. El ticagrelor, además de estos efectos comunes a los inhibidores de los RP2Y12, inhibe la captación celular de adenosina⁹. Este nucleótido, modulador importante de la inflamación y la respuesta inmune innata, actúa sobre cuatro tipos de receptores transmembrana leucocitarios (A1, A2A, A2B y A3)⁹. A bajas concentraciones, acciona sobre los receptores A1 de alta afinidad, que potencian la quimiotaxis y la fagocitosis de neutrófilos y macrófagos (efectos proinflamatorios)^{10, 11}. A concentraciones más elevadas, lo hace predominantemente sobre los receptores A2A y A2B de baja afinidad, que inhiben la liberación de IL6 y del factor de necrosis tumoral α (efectos antiinflamatorios)⁹. Los posibles efectos del ticagrelor mediados por adenosina, son complejos y poco claros, debido precisamente a este doble mecanismo de acción del nucleótido. Es presumible que, en el caso presentado, predominara el primero de estos 2 escenarios con respecto al comportamiento de la adenosina.

Luego de la búsqueda de publicaciones relacionadas hasta la fecha, solo se encontró un reporte de caso en el año 2017 con desarrollo de SIRS asociado a ticagrelor, con una presentación similar, que también llevó a la búsqueda que un probable foco infeccioso e incluso se indicó tratamiento antibiótico empírico, con resolución del cuadro al rotarse ticagrelor a clopidogrel¹².

En nuestra opinión, debería considerarse al ticagrelor como causante de SIRS en aquellos pacientes con fiebre sin otra causa evidente. La sospecha diagnóstica temprana

na, evitaría internaciones prolongadas y la realización de estudios invasivos y no invasivos innecesarios. Aunque el mecanismo de esta afección no se ha esclarecido totalmente hasta la fecha, es importante valorar su presencia tan precozmente, como dentro de las 24 horas de administrada la droga.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
2. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1262-4.
3. Ueda S, Nishio K, Minamino N, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 132-6.
4. Stoiser B, Knapp S, Thalhammer F, et al. Time course of immunological markers in patients with the systemic inflammatory response syndrome: evaluation of sCD14, sVCAM-1, sELAM-1, MIP-1 alpha and TGF-beta 2. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 672-8.
5. Hietaranta A, Kemppainen E, Puolakkainen P, et al. Extracellular phospholipases A2 in relation to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and systemic complications in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 385-91.
6. Takala A, Jousela I, Olkkola KT, et al. Systemic inflammatory response syndrome without systemic inflammation in acutely ill patients admitted to hospital in a medical emergency. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 287-95.
7. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 67.
8. Thomas MR, Storey RF. Effect of P2Y12 inhibitors on inflammation and immunity. *Thromb Haemost* 2015; 114: 490-7.
9. Haskó G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol* 2013; 4: 85.
10. Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 856-64.
11. Haskó G, Pacher P. Regulation of macrophage function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 865-9.
12. Krisai, P., Haschke, M., Buser, P.T. et al. Ticagrelor induced systemic inflammatory response syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 14.