

Efectos antiinflamatorios y antifibróticos del edoxabán

Comentario crítico

Dr. Fernando Di Tommaso

ACCIONES PLEIOTRÓPICAS DEL EDOXABÁN

El edoxabán atenúa los efectos proinflamatorios y profibróticos inducidos por el factor Xa y la trombina, al disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias. En algunos modelos, el edoxabán también se asocia con reducción de la expresión de PAR-1 y de PAR-2.

Introducción

En pacientes con fibrilación auricular (FA), el tratamiento con inhibidores del factor X activado (FXa) es útil para la prevención y el abordaje del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y del embolismo sistémico. Estos fármacos se consideran anticoagulantes de primera línea para la profilaxis de eventos tromboembólicos. El FXa cumple un papel decisivo en la hemostasia, ya que induce la activación del factor II (protrombina) en trombina. Evidencia reciente sugirió que la trombina y el FXa ejercen efectos no vinculados con la hemostasia, mediados por receptores activados por proteasas acoplados a proteína G (*G-protein coupled protease-activated receptors* [PAR]), con 4 isoformas reconocidas. Las isoformas de PAR-1-4 se expresan de diferente manera en distintos tipos celulares. La trombina induce la activación de PAR-1 y, en menor medida, de PAR-3 y PAR-4, subtipos con mayor expresión en las células de músculo liso, las células del miocardio, los fibroblastos, las células endoteliales, las plaquetas y los glóbulos blancos. El FXa activa los PAR-1 y PAR-2 que se expresan en células endoteliales, células de músculo liso y músculo cardíaco. La activación de los PAR se acompaña de efectos proinflamatorios y profibróticos en diversos tipos celulares que participan en el proceso de la aterosclerosis, en el remodelado auricular, en la hipertrofia cardíaca y en trastornos inflamatorios crónicos del pulmón. Los PAR-1 y PAR-2 tienen un papel fundamental en la aterosclerosis; los PAR son activados mediante serina-proteasas, como la trombina y el FXa, luego de la fragmentación del extremo N-terminal del receptor, el ligando de los PAR. La ubicación del corte depende de la proteasa y es crucial para la vía de señalización. En concentraciones bajas, la trombina activa la proteína C, que se une al receptor de proteína C endotelial (*endothelial protein C receptor* [EPCR]) y, por lo tanto, activa el PAR-1, y ejerce efectos protectores y antiinflamatorios sobre el endotelio. En presencia de concentraciones altas de trombina, el PAR-1 es activado directamente por la trombina mediante la fragmentación N-terminal, con efectos proinflamatorios (Figura 1). El FXa también puede unirse al EPCR, activar los PAR-1 y PAR-2 y, de esta forma, iniciar la señalización proinflamatoria. Por ende, la inhibición del FXa y de la trombina con anticoagulantes orales (ACO) no antagonistas de la vitamina K podría asociarse con acciones pleiotrópicas, por medio de las vías de señalización de los PAR. En los últimos años, se han descrito efectos potencialmente beneficiosos para todos los ACO directos (ACOD); el objetivo de esta revisión fue analizar específicamente los posibles efectos pleiotrópicos del inhibidor del FXa edoxabán.

Aterosclerosis y el remodelado vascular

Los antagonistas de la vitamina K pueden acelerar la aterosclerosis y la formación de la placa de ateroma, debido a la calcificación vascular. En cambio, los ACOD no se asociaron con calcificación valvular ni arterial al ser evaluados en un modelo murino. En comparación con el control, los ratones que recibieron edoxabán tuvieron cantidades significativamente reducidas de placas de ateroma en el seno aórtico y fibrosis significativamente disminuida. La reducción de la fibrosis y de las placas en ratones con deficiencia de apoE^{-/-} fue mayor con edoxabán que con warfarina. Los hallazgos en conjunto sugieren que el edoxabán ejerce un efecto estabilizador sobre las células endoteliales humanas en presencia de FXa. Además, el edoxabán inhibe la adhesión de plaquetas o células mononucleares de sangre periférica, inducida por FXa y factor de necrosis tumoral alfa [TNF] y, a una monocapa de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC, por su sigla en inglés). A nivel del ARNm se observó una regulación positiva inducida por FXa de la expresión de tres moléculas de adhesión celular: la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la selectina E (SELE). El tratamiento con edoxabán no alteró los niveles basales de expresión de las moléculas de adhesión, pero contrarrestó la regulación positiva inducida por FXa. La regulación positiva de VCAM-1 y SELE estaría mediada por los PAR-1 y 2, mientras que la expresión de ICAM-1 no estaría regulada por estos receptores. En caso de que las observaciones se confirmen *in vivo*, es posible que el edoxabán ejerza efectos cardioprotectores.

Fibrosis auricular

El FXa induce la activación de vías de señalización inflamatoria en el tejido auricular humano; el resultado final es el remodelado fibrótico auricular. En un modelo canino de insuficiencia cardíaca congestiva, y después de 14 días de taquicardia

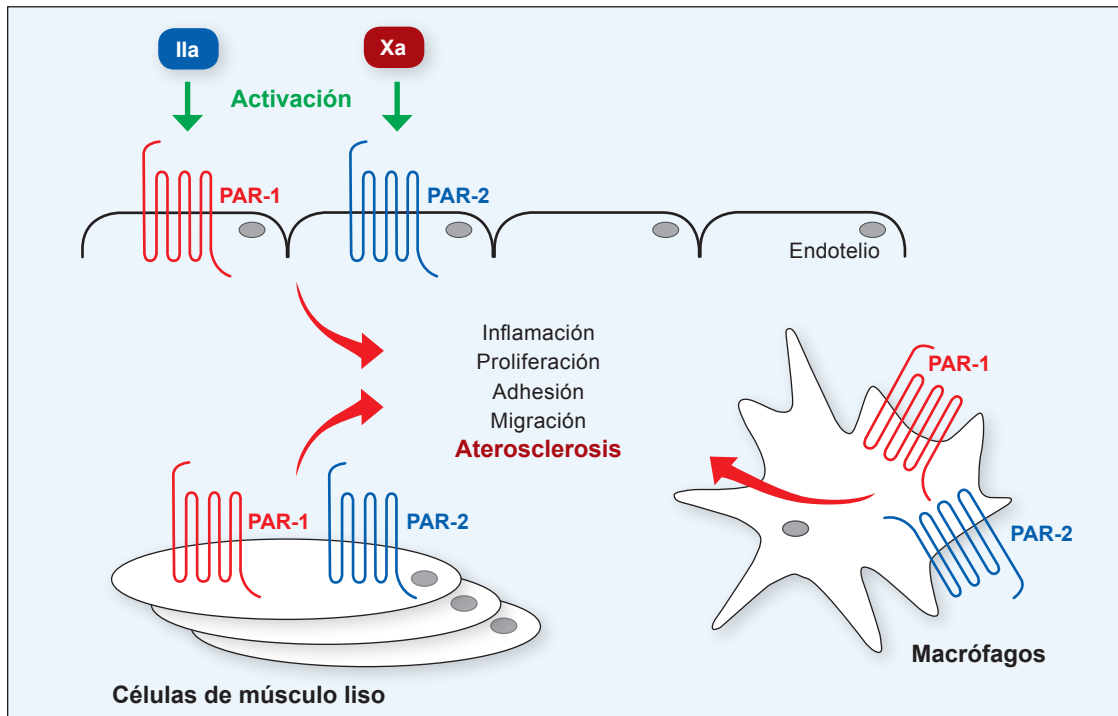


Figura 1. Papel de los receptores activados por proteasas en la aterosclerosis. El factor Xa y la trombina inducen la activación de los receptores activados por proteasas PAR-1 y PAR-2 en las células endoteliales, las células de músculo liso vascular y los macrófagos. Las consecuencias son mayor inflamación, proliferación, adhesión celular y migración, con aparición y progresión de la aterosclerosis.

inducida y sostenida, los animales del grupo placebo tuvieron una duración significativamente más prolongada de los episodios de FA, efecto que se atenuó con el tratamiento con edoxabán. La expresión de PAR-2 en la pared auricular izquierda estuvo significativamente aumentada en los animales que recibieron placebo, un fenómeno que no se observó en los tratados con edoxabán. Por lo tanto, el edoxabán podría inhibir la progresión de la FA inducida y sostenida, y reducir el remodelado estructural mediante la supresión de PAR-2 y la regulación positiva de la fibronectina. En un modelo murino de FA inducida por angiotensina II (AngII) se analizaron los efectos antiarrítmicos y antifibróticos de la inhibición del FXa con edoxabán; el tratamiento con este fármaco atenuó la vulnerabilidad inducida por la AngII para los episodios de FA y redujo la duración de estos; además, los incrementos mediados por AngII en los niveles plasmáticos de trombopoyetina, IL-17, IL-4, interferón (INF), IL-5 y MCP-5 se atenuaron significativamente con edoxabán.

Efectos sobre los canales de potasio repolarizantes auriculares

En modelos experimentales de ovocitos de *Xenopus laevis* con expresión de los genes humanos que codifican para los canales cardíacos de potasio, el uso de edoxabán no afectó significativamente las amplitudes de corriente máxima ni las relaciones corriente-voltaje de los canales investigados. Los resultados con otros ACOD fueron similares. No obstante, se requieren más estudios para conocer los efectos indirectos del edoxabán sobre los canales cardíacos de potasio y sus posibles vías de señalización.

FXa como mediador de efectos proinflamatorios y de alteraciones mitocondriales mediante la señalización del PAR en células alveolares humanas

Para el estudio de los posibles efectos antiinflamatorios del edoxabán en las enfermedades pulmonares crónicas se utilizó un modelo de células epiteliales alveolares humanas tipo II (A549). El FXa activó la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2) e indujo mayor expresión de las moléculas proinflamatorias IL-8, ICAM-1 y MCP-1. La exposición a vorapaxar, un inhibidor de PAR-1, y a edoxabán evitó la inducción de la activación de ERK1/2 mediada por FXa, así como la expresión de IL-8, ICAM-1 y MCP-1. Asimismo, la administración de edoxabán o vorapaxar evitó la disminución del consumo de oxígeno y, por lo tanto, el deterioro de la función mitocondrial. Curiosamente, el FXa activó la vía de señalización intracelular que ocasiona apoptosis de células tumorales epiteliales. Las diferencias podrían deberse a las concentraciones de FXa.

Eficacia en la gravedad del ACV isquémico y la inflamación de la barrera hematoencefálica

Los pacientes con FA y antecedente de ACV isquémico tienen mayor riesgo de presentar nuevos eventos cerebrovasculares. El edoxabán es igual de eficaz que la warfarina para la prevención secundaria del ACV isquémico en pacientes con FA; sin embargo, el edoxabán reduce significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal en aproximadamente un 50%. Los posibles efectos de la inhibición del FXa por edoxabán sobre la inflamación y la función de la barrera hematoencefálica en el ACV agudo se estudiaron en un modelo de oclusión transitoria de la arteria cerebral media, en ratones tratados con edoxabán, fenprocumón o solo vehículo. El tratamiento con edoxabán redujo significativamente el volumen del infarto, en comparación con el fenprocumón o el vehículo, y se asoció con una mejor evolución neurológica y funcional después del ACV. El edoxabán redujo significativamente la fuga de la barrera hematoencefálica y la formación ipsilateral de edema cerebral, como también la expresión cerebral de las citoquinas proinflamatorias IL-6 e IL-1. Asimismo, el tratamiento con edoxabán, pero no con antagonistas de la vitamina K, disminuyó de manera significativa el reclutamiento de macrófagos y de la microglía en el parénquima cerebral. Los hallazgos en conjunto sugieren que el edoxabán ejercería efectos antiinflamatorios y protectores de la barrera hematoencefálica, que podrían ser beneficiosos en el ACV isquémico.

Impacto sobre el crecimiento tumoral

En un modelo murino de cáncer colorrectal se evaluaron los efectos antitumorales del edoxabán. Los ratones inoculados con la línea tumoral *Colon26* y tratados con edoxabán u otros ACOD presentaron tumores significativamente más pequeños, en comparación con los controles. El tratamiento con edoxabán redujo el volumen del tumor en alrededor del 28%; asimismo, el tamaño del tumor observado en los animales tratados con edoxabán también fue muy inferior respecto del observado en animales tratados con otros dos ACOD. El edoxabán también disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de IL-6 y de metaloproteinasa-2 de la matriz (MMP-2) en ratones inoculados con la línea celular tumoral. El tratamiento con edoxabán aumentó el número de células apoptóticas, así como el nivel de expresión de la proteína p53, un factor de transcripción que regula la proliferación celular y la apoptosis. Entonces, es posible que la inhibición de la vía PAR-2 con edoxabán ejerza una regulación positiva de p53 y, por tanto, incremente la apoptosis en el tejido tumoral.

Conclusión

En esta revisión se analizaron los efectos pleiotrópicos del edoxabán *in vitro* y en modelos con animales de experimentación. En los diferentes modelos y tipos de células, el edoxabán atenuó los efectos proinflamatorios y profibróticos inducidos por el FXa y la trombina. Los hallazgos clave fueron la reducción del FXa y los aumentos inducidos por la trombina en la expresión de citoquinas proinflamatorias. Algunos estudios, encontraron reducciones en los niveles de PAR-1 y PAR-2. Aún se desconoce hasta qué punto la fibrosis auricular es inducida por PAR-2, en comparación con otras posibles vías; sin embargo, los hallazgos sugieren que el edoxabán es un fármaco prometedor para la inhibición de la vía PAR-2. Se han referido efectos pleiotrópicos no hemostáticos (antiinflamatorios y antiproliferativos) similares para el rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán. Las observaciones con edoxabán avalan la hipótesis de que la inhibición del FXa y la trombina con ACOD sería beneficiosa para evitar la progresión de la aterosclerosis, la fibrosis y otras afecciones inflamatorias. Se necesitan datos clínicos e *in vivo* para determinar con precisión los efectos pleiotrópicos del edoxabán y otros ACOD, y sus posibles objetivos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Título: Pleiotropic Effects of NOACs with Focus on Edoxaban: Scientific Findings and Potential Clinical Implications
Autores: Goette A, Mollenhauer M, Böhm M y colaboradores
Fuente: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 34(2):142-152, Jun 2023

El artículo original fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de SIIC, Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), febrero 2024. Impreso en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

EDOXABÁN: EFECTOS PLEIOTRÓPICOS Y BENEFICIOS



Dr. Fernando Di Tommaso

Médico cardiólogo, especialista en electrofisiología cardíaca.
 Jefe de la Unidad Coronaria, Hospital Bernardino Rivadavia,
 Ciudad de Buenos Aires; jefe del Servicio de Electrofisiología,
 Clínica Provincial, Merlo, Argentina.

Está claramente establecido el efecto beneficioso de la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular y con algún factor de riesgo tromboembólico. Desde hace algunos años los anticoagulantes directos se establecieron como primera opción en la mayoría de estos pacientes, dejando en un segundo lugar a los anti vitamina K. La fibrilación auricular tiene su acción trombogénica a través de distintos mecanismos. También conocemos el papel del factor Xa y II (trombina) en los eventos trombóticos. Se publicaron datos en el último año que refieren que estos dos factores de la coagulación tienen efectos no relacionados con la hemostasia, mediados por receptores activados por proteasa acoplados a proteínas (PAR). Estos receptores tienen 4 isoformas, estas son PAR-1 a 4 y tienen expresiones diferentes en distintos tipos celulares. La trombina activa principalmente PAR-1, y menos a PAR-3 y PAR-4. El factor Xa a PAR-1 y PAR-2. La activación de los PAR genera efectos proinflamatorios y profibróticos, que actúan sobre el remodelado auricular y la hipertrofia cardíaca. La trombina en bajas concentraciones tiene efectos antiinflamatorios y protectores sobre el endotelio, con un efecto opuesto en altas concentraciones.

Ventajas del edoxabán

- Las investigaciones en modelos animales con aterosclerosis mostraron que el edoxabán, en comparación con dieta control, reduce placas de ateromas y fibrosis, siendo superior a la warfarina. Se suman a estos efectos la estabilización sobre células endoteliales humanas en presencia del factor Xa y la inhibición de la adhesión de plaquetas o células mononucleares de sangre periférica. En caso que lo dicho se confirme *in vivo* se podría considerar un efecto cardioprotector del edoxabán.
- El edoxabán puede tener efecto sobre la fibrosis auricular por la inhibición del factor Xa. Estudios en modelos caninos muestran una reducción de la respuesta fibrótica y la reducción de los episodios de fibrilación auricular en comparación con placebo, cuando esta es inducida por la generación de insuficiencia cardíaca y la taquicardia ventricular inducida y sostenida por 14 días. La reducción de los episodios de fibrilación auricular inducidos por angiotensina II también se observó en modelos murinos.
- Otro de los efectos investigados de los anticoagulantes directos alude a los canales de potasio responsables de la repolarización auricular.
- Estudios sobre células alveolares pulmonares evidenciaron que el factor Xa activa quinasas con efecto proinflamatorio. Cuando se utilizaron inhibidores de PAR-1 y edoxabán, se evitó el efecto de estas quinasas, como también la disminución del consumo de oxígeno y el deterioro de la función mitocondrial.
- Ratones con oclusión transitoria de la arteria cerebral media, tratados con edoxabán, mostraron una reducción significativa del tamaño del infarto con mejor evolución neurológica y funcional. El edoxabán, en comparación con la warfarina, reduce la concentración de macrófagos y de la microglía en el parénquima cerebral, con efectos antiinflamatorios y protectores de la barrera hematoencefálica.
- El edoxabán podría ser útil para la reducción de la nefropatía diabética.

En conclusión, los estudios clínicos publicados muestran resultados que van más allá del propio efecto anticoagulante del edoxabán: reduce de manera significativa la mortalidad cardiovascular, pero también tiende a reducir la mortalidad por todas las causas. Es igual de eficaz que la warfarina en la reducción del accidente cerebrovascular isquémico, pero significativamente superior en la reducción de la hemorragia intracraneal. Los efectos pleiotrópicos del edoxabán en modelos animales e *in vitro* mostraron disminución de efectos proinflamatorios y profibróticos generados por el factor Xa y la trombina. También los efectos pleiotrópicos no hemostáticos, antiinflamatorios y antiproliferativos tienen su papel, con reducción de la progresión de la aterosclerosis, la fibrosis y los eventos inflamatorios. Todo lo desarrollado necesita ser evaluado en estudios clínicos adicionales para confirmar el potencial beneficio de estos efectos pleiotrópicos.