

# CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

**TÍTULO: Farmacogenética de Clopidogrel**

**PONENTE: Bonny Lewis Van (Departamento de Salud Pública del Condado de Marion en Indianápolis, Indiana)**

---

## **Diapositiva 1: Introducción**

Hola, mi nombre es Bonny Lewis Van. Soy Directora de Laboratorio del Departamento de Salud Pública del Condado de Marion en Indianápolis, Indiana. Bienvenido a esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre la "Farmacogenética de Clopidogrel".

## **Diapositiva 2: Visión general**

En esta presentación definiré la farmacogenética, seguida de una breve reseña del papel que tienen las plaquetas en la formación de coágulos sanguíneos. Esto será importante cuando aborde el mecanismo de acción de nuestro tema principal para esta presentación, Clopidogrel. Revisaremos brevemente la variación genética en CYP2C19 antes de exponer el papel que tiene la variación de este gen en la farmacodinamia del clopidogrel. También le presentaré los resultados de algunos ensayos clínicos de mayor escala sobre la farmacogenética de clopidogrel y, finalmente, presentaré las guías clínicas actuales sobre el uso del genotipado de CYP2C19 para guiar la dosificación de clopidogrel.

## **Diapositiva 3: Farmacogenética**

La farmacogenética es una parte de un enfoque más integral de la atención médica llamada Medicina Personalizada, en la cual el tratamiento de la enfermedad se adapta a las necesidades de un individuo, en la medida de lo posible, mediante el uso prudente de pruebas de laboratorio para describir mejor el estado de paciente, sus necesidades y su respuesta al tratamiento.

Las pruebas de laboratorio que utilizan la genética para personalizar la farmacoterapia en particular se denominan pruebas farmacogenéticas. Estas pruebas pueden evaluar la variación natural heredada en el paciente, denominados alelos. También pueden detectar mutaciones

somáticas que pueden desarrollarse debido a procesos patológicos como el cáncer; o bien, las pruebas farmacogenéticas pueden evaluar marcadores particulares de virulencia o resistencia a medicamentos en agentes infecciosos como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (del inglés, MRSA- *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) o el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Por otro lado, antes no existían códigos de procedimientos específicos de pruebas moleculares. En su lugar, la prueba fue contabilizada por los códigos de apilamiento que explicaron los pasos específicos utilizados para llegar a un resultado. Por ejemplo, los códigos para el aislamiento de ADN, la PCR y la discriminación de alelos se usarían todos juntos y podrían utilizarse en múltiples para explicar la técnica utilizada. En 2013, esta codificación cambió y muchas de las pruebas moleculares más comunes ahora tienen códigos únicos de la Terminología Procesal Actual (de inglés, CPT-*Current Procedural Terminology*).

#### **Diapositiva 4: Formación del tapón plaquetario**

Para comprender la farmacogenética de clopidogrel, primero debemos revisar el papel de las plaquetas en la formación de coágulos. Dentro de la cascada de la coagulación, el tapón plaquetario es un paso importante para detener el flujo sanguíneo después de que ocurre una lesión (o señal pro-trombótica). El tapón de plaquetas se forma en 3 pasos. Primero, en la adhesión plaquetaria, las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto subyacente a las células endoteliales dañadas en la pared del vaso. En segundo lugar, las plaquetas se activan mediante la adhesión y extienden proyecciones para hacer contacto entre sí. Luego liberan adenosín difosfato (ADP) y vasoconstrictores llamados tromboxano A2 y serotonina (disminuyendo aún más el flujo sanguíneo). Las extensiones y los activadores provocan pegajosidad, activando así otras plaquetas. Y finalmente, en el tercer y último paso de agregación plaquetaria, las plaquetas activadas se unen y activan nuevas plaquetas para formar una masa llamada tapón plaquetario. El tapón de plaquetas está reforzado por hilos de fibrina formados durante el proceso de coagulación.

#### **Diapositiva 5: Medidas de la actividad plaquetaria**

El objetivo de la terapia anticoagulante es reducir la formación de este tapón plaquetario en un intento de limitar la formación inadecuada de coágulos intravasculares. Para evaluar la eficacia de esta terapia, varias pruebas de laboratorio para medir la actividad plaquetaria están disponibles. Los resultados de estas pruebas se expresan como índice de reactividad plaquetaria (del inglés, PRI- *Platelet Reactivity Index*). Entre estas pruebas disponibles se incluyen las que se realizan en el sitio de atención (Point of Care- por sus siglas en inglés), la medición del mediador de la actividad y las pruebas funcionales directas de agregación plaquetaria in vitro. He enumerado algunas pruebas de cada tipo. Entonces, ¿por qué nos preocupamos por la variación genética? ¿Por qué no confiamos simplemente en el índice de actividad plaquetaria (PRI) para conocer el fenotipo del paciente relativamente en tiempo real? Es precisamente porque hay tantas formas de medir el índice de actividad plaquetaria (del inglés, PRI-*Platelet Reactivity*

*Index*), y las medidas no están directamente relacionadas entre sí, lo que presenta un problema. Las distintas pruebas pueden proporcionar información diferente y están sujetas a variaciones intra e interindividuales. Además, si un paciente es atendido por varios proveedores, esos proveedores pueden utilizar diferentes pruebas de laboratorio. Esto puede dificultar la evaluación de la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo.

#### **Diapositiva 6: Clopidogrel**

El bisulfato de clopidogrel estaba inicialmente disponible como Plavix, pero ahora está disponible como una formulación genérica. Pertenece a la clase de anticoagulantes conocidos como inhibidores de la clase tienopiridina de los receptores plaquetarios P2Y<sub>12</sub> ADP. Estos receptores son importantes en el segundo paso de la formación del tapón plaquetario, ya que hacen que las plaquetas se agreguen en respuesta al ADP liberado por la respuesta plaquetaria inicial a la lesión. El clopidogrel se puede administrar como monoterapia, o en combinación con aspirina, para reducir la reactividad plaquetaria.

#### **Diapositiva 7: Mecanismo de acción**

En esta diapositiva, vemos una representación esquemática de la acción del clopidogrel y la aspirina sobre la señalización en las plaquetas. Los dos estímulos, tromboxano activado y ADP, son bloqueados irreversiblemente por la aspirina y el clopidogrel, respectivamente. Clopidogrel se une específicamente al receptor P2Y<sub>12</sub>, atenuando así el efecto de señalización del ADP.

#### **Diapositiva 8: Metabolismo vía CYP2C19**

El clopidogrel se administra por vía oral como profármaco. Después de la absorción intestinal, la mayor parte de la dosis es inactivada por esterases en el tracto gastrointestinal (GI-por sus siglas en inglés) y en el hígado. El 15% restante del fármaco es metabolizado por una serie de enzimas en un proceso de dos pasos que resulta en hasta un 5% de la dosis original disponible como metabolito activo. La enzima CYP2C19 oxida ambos pasos de la activación del profármaco a fármaco activo.

#### **Diapositiva 9: Variación genética en CYP2C19**

El citocromo P450 2C19 pertenece a una vasta y diversa clase de enzimas oxidantes ubicadas en el retículo endoplásmico. Las enzimas son responsables de metabolizar compuestos endógenos como lípidos y hormonas esteroideas, y también participan en la eliminación de sustancias tóxicas exógenas del cuerpo haciéndolas más solubles en agua. Como todas las enzimas CYP, CYP2C19 es genéticamente variable, y existen alelos de función mejorada y reducida en la población humana. Los alelos de función reducida más comunes se denominan CYP2C19 \* 2 y CYP2C19 \* 3. Estos alelos son bastante comunes, y el 3-5% de la población caucásica y un 15-20% de la población asiática tienen 2 copias, lo que resulta en un fenotipo previsto de metabolizador pobre o lento (del inglés, PM, *poor metabolizer*). El alelo CYP2C19 \*

17 da como resultado un aumento de la expresión de proteínas y, por lo tanto, un aumento de la actividad enzimática y se puede encontrar en el 3-5% de la población asiática y el 18% -27% en las poblaciones africanas y caucásicas, respectivamente. Cuando está presente, el alelo CYP2C19 \*17 puede resultar en un fenotipo de metabolizador ultrarrápido (del inglés *UM-ultrarapid metabolizer*) dependiendo del alelo con el que esté emparejado. La mayoría de la población son metabolizadores extensos (del inglés, *EM-extensive metabolizers*) o metabolizadores intermedios (del inglés, *IM-intermediate metabolizer*) al tener un alelo de función reducida o nula, respectivamente. Existen muchas más variaciones en este gen y se ha demostrado que muchas de ellas tienen un efecto sobre la actividad catalítica de la enzima in vitro. Todavía no hay suficiente información clínica para incluir más información genética en las guías para la dosificación de clopidogrel en este momento.

#### **Diapositiva 10: Pruebas clínicas para CYP2C19**

La terminología de procedimiento actual (CPT, del inglés *Current Procedural Terminology*) fue desarrollado por Asociación Médica Estadounidense (AMA, del inglés *American Medical Association*) y el código CPT para pruebas clínicas de variación hereditaria en CYP2C19 es 81225. Actualmente, existen dos dispositivos de Autogenomics y de Nanosphere que están aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (del inglés, *Food and Drug Administration*, FDA) y son específicos para CYP2C19. Estas pruebas se limitan únicamente a la determinación del estado metabólico de CYP2C19 y no están autorizados para predecir la dosificación del fármaco. Muchos laboratorios que ofrecen servicios de genotipado de CYP2C19 están utilizando una prueba desarrollada en el laboratorio. Ya sea evaluando una prueba molecular desarrollada por el laboratorio (del inglés, *LDT-Laboratory Developed Test*) o completando la validación de un método de un ensayo aprobado, hacer esto tiene importantes diferencias con las pruebas de química clínica tradicionales. He incluido en esta diapositiva una referencia de Mattocks y otros que describe un marco estándar para diseñar y completar validaciones y verificaciones de métodos moleculares.

#### **Diapositiva 11: Ensayos clínicos**

Se han realizado muchos estudios clínicos que analizan el impacto de la variación de CYP2C19 en la dosificación de clopidogrel. He destacado aquí tres publicaciones en el campo recientes.

Se ha planteado la hipótesis de que el aumento de la dosis en metabolizadores reducidos o lentos superaría la formación reducida de metabolitos activos. Un subestudio genético de los datos del ensayo GRAVITAS sobre la dosificación de clopidogrel no mostró ningún beneficio al duplicar la dosis de mantenimiento de 75 mg a 150 mg en pacientes con una o más copias de los alelos \* 2 o \* 3 de función reducida del CYP2C19.

Un metanálisis de Holmes y colaboradores publicado en JAMA en 2011 combinó los resultados de más de 40.000 pacientes en 32 estudios y evaluó el efecto del genotipo CYP2C19 y la respuesta al clopidogrel. Los autores concluyeron que los datos no apoyan el uso de genotipado

en la práctica clínica. Este hallazgo fue controvertido y provocó una gran respuesta y mucho debate.

Y finalmente, los resultados preliminares del estudio ELEVATE-TIMI 56 evaluaron el efecto del aumento de la dosis de mantenimiento de clopidogrel con el fin de determinar si se podía superar la disminución de la respuesta fenotípica de índice de reactividad plaquetaria (PRI) en individuos como metabolizadores intermedios (IM) y pacientes como metabolizadores lentos (PM).

#### **Diapositiva 12: Estudio ELEVATE-TIMI 56**

Al observar más de cerca el diseño y los resultados del estudio ELEVATE-TIMI 56, vemos que según lo informado por GRAVITAS, duplicar la dosis de mantenimiento no superó el aparente déficit de formación de compuesto activo observado en pacientes heterocigotos para CYP2C19. Sin embargo, triplicando la dosis a 225 mg se logró el mismo nivel de represión del índice de reactividad plaquetaria (PRI) que con 75 mg en los tipos silvestres. Sin embargo, los pacientes metabolizadores pobres (PM) para CYP2C19 nunca pudieron alcanzar el nivel de metabolizador extensivo (EM) del índice de reactividad plaquetaria (PRI) incluso con 300 mg de clopidogrel.

#### **Diapositiva 13: ELEVATE –TIMI 56 (cont.)**

La respuesta farmacodinámica observada en este estudio de aumento de dosis demostró por primera vez que el estado de metabolizador intermedio de clopidogrel podría superarse triplicando la dosis. El estudio también reforzó la observación de que el estado de metabolizador lento de CYP2C19 no se podía superar aumentando la dosis de mantenimiento de clopidogrel. Queda una pregunta abierta sobre qué efecto puede tener esta estrategia de dosificación en las consecuencias, incluido el infarto de miocardio (del inglés, MI, *myocardial infarction*) o la mortalidad.

#### **Diapositiva 14: Pautas de dosificación clínica**

Los resultados de ELEVATE-TIMI 56 no se han confirmado ni probado de forma prospectiva en un ensayo clínico de dosificación. Por lo tanto, no se han incorporado al algoritmo de dosificación clínica actualizado recientemente para CYP2C19 con clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo e intervención coronaria percutánea (ACS/PCI- por sus siglas en inglés). Dependiendo de los resultados de la genotipificación, hay dos acciones clínicas sugeridas de este algoritmo; dosificación estándar o considerar terapias alternativas, ya sea con prasugrel o ticagrelor.

#### **Diapositiva 15: Conclusión**

En conclusión, esta presentación solo ha tocado la superficie del papel de la farmacogenética de clopidogrel. Hemos revisado brevemente el papel de la variación genética en la farmacoterapia con clopidogrel, incluidos los resultados de ensayos y revisiones recientes. Se presentaron las

pruebas de fenotipado actuales y las de genotipado aprobadas por la FDA. También se presentaron las guías clínicas actuales. A partir de junio de 2013, la adopción del genotipado de CYP2C19 para clopidogrel es baja y el reembolso no es universal.

### **Diapositiva 16: Recursos**

Para obtener más información sobre este tema, consulte las referencias incluidas en la presentación. También me gustaría dirigir su atención a fuentes de información más general sobre este y otros temas de farmacogenética en la base de datos Pharmacogenomics Knowledge Source <<http://www.pharmgkb.org>> y en la División de Medicina Personalizada de la AACC <<http://www.aacc.org/members/divisions/personalized/pages/default.aspx>>. También he incluido un enlace para información sobre la prescripción de clopidogrel. <[http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_plavix.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_plavix.pdf)>.

### **Diapositiva 17: Referencias**

Las referencias de esta presentación se muestran en esta diapositiva.

### **Diapositiva 18: Declaraciones**

Además de mi función como directora de laboratorio del Departamento de Salud Pública del condado de Marion, también trabajo como consultor técnico de Harmonyx Diagnostics, que ofrece pruebas de CYP2C19 para la dosificación de clopidogrel.

### **Diapositiva 19: Gracias en nombre de [www.TraineeCouncil.org](http://www.TraineeCouncil.org)**

Gracias por acompañarme en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre “Farmacogenética de Clopidogrel”. Soy Bonny Lewis Van.