



*Better health through
laboratory medicine.*

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Farmacogenética de Clopidogrel

Bonny Lewis Van, PhD, FACB, HCLD(ABB)

Departamento de Salud Pública del Condado de Marion



Visión general

- Farmacogenética
- Plaquetas en la coagulación
- Clopidogrel (Plavix™)
 - Mecanismo de acción
 - Ensayo del efecto farmacodinámico

- Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)
 - Rol en el metabolismo de Clopidogrel
 - Variación genética

- Genotificación en la práctica clínica
 - Ensayos clínicos de mayor escala
 - Guías de la aplicación de la farmacogenética a la prescripción de fármacos del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC)

Farmacogenética

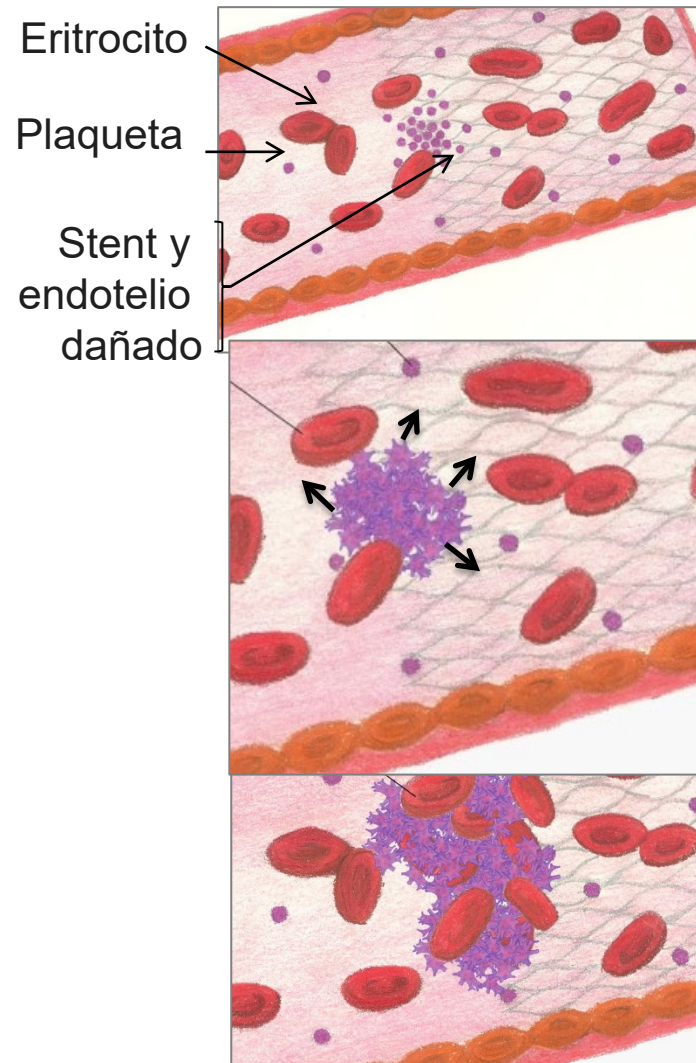
- Una parte de la medicina personalizada
 - Permite a los profesionales de la salud aplicar pruebas de laboratorio para obtener información única del paciente para tomar acciones específicas para el paciente.
- Pruebas de laboratorio que utilizan la genética para personalizar el tratamiento con medicamentos = Farmacogenética
 - Puede ser variación hereditaria (alelos)
 - Mutación somática (como en el cáncer)
 - Genética de agentes infecciosos (i.e. genotipado del VIH)
- Los cambios recientes de Centros de Servicios para Medicare y Medicaid (CMS*) han dado lugar a códigos CPT únicos para algunas pruebas farmacogenéticas



Formación del tapón plaquetario

3 pasos

1. Adhesión plaquetaria
2. Reacción de liberación de plaquetas
3. Agregación plaquetaria



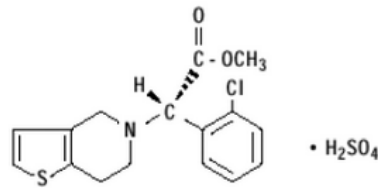
ADP
liberado,
serotonina y
tromboxano
A2

Medidas de la actividad plaquetaria

- Monitorización del efecto: índice de reactividad plaquetaria (PRI)*
 - Pruebas diagnósticas en el sitio de atención o Point of Care (*VerifyNow, PFA-100, Plateletworks*)
 - Medición de mediadores (fosforilación de fosfoproteínas estimulada por vasodilatadores mediante citometría de flujo)
 - Pruebas funcionales (agregometría turbidimétrica, de impedancia y conductancia utilizando agonistas apropiados)

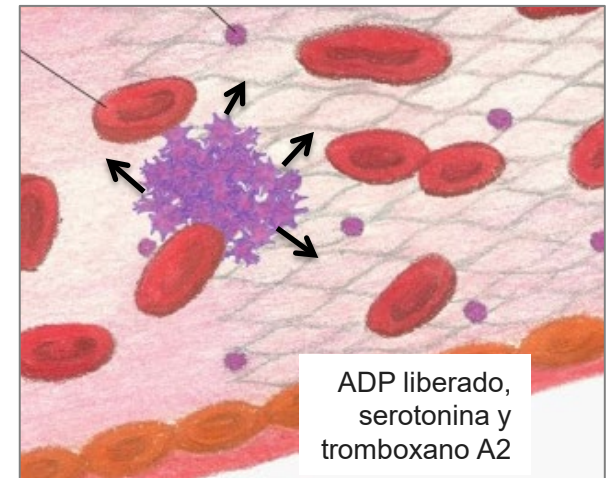


Clopidogrel

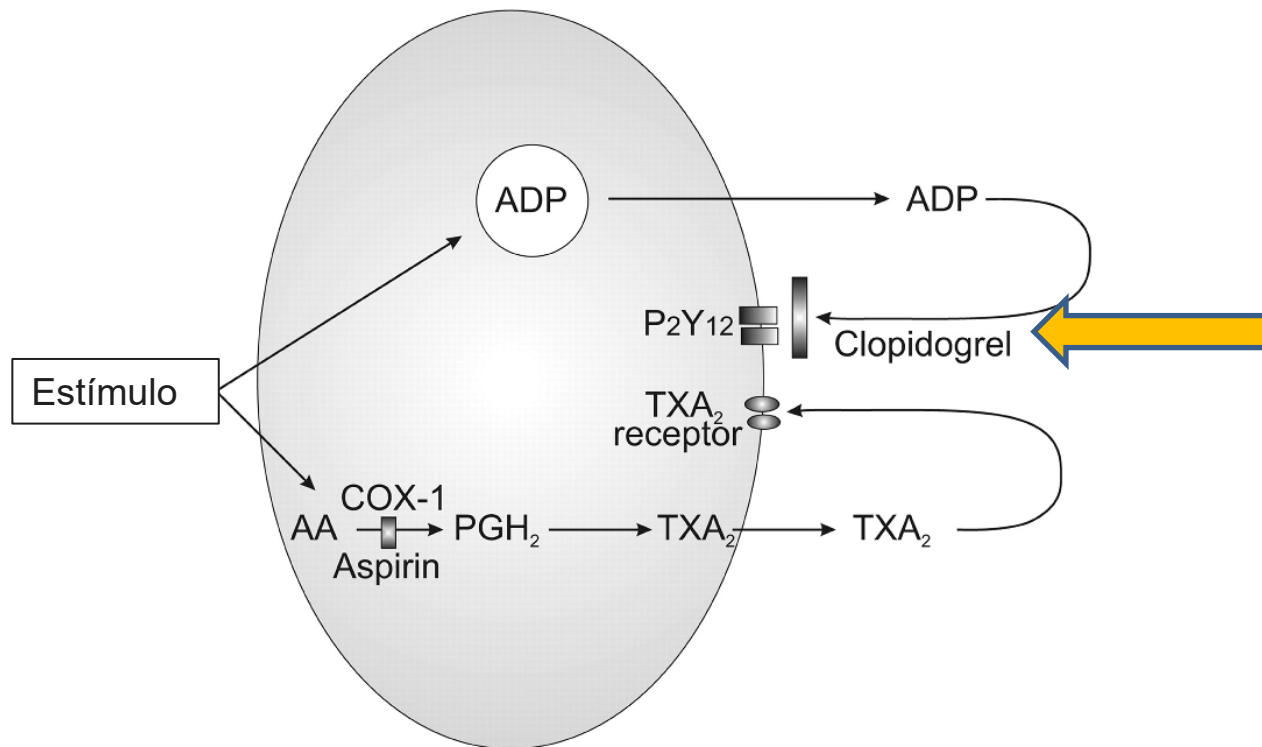


- Inhibe los receptores plaquetarios P2Y₁₂ ADP
 - Atenúa la agregación plaquetaria [reactividad plaquetaria] en respuesta al ADP liberado de las plaquetas activadas
- Administrado junto con aspirina
 - Efecto sinérgico sobre la reactividad plaquetaria
 - Dosis de carga estándar de 300 mg, mantenimiento de 75 mg

Paso 2, Formación del tapón plaquetario

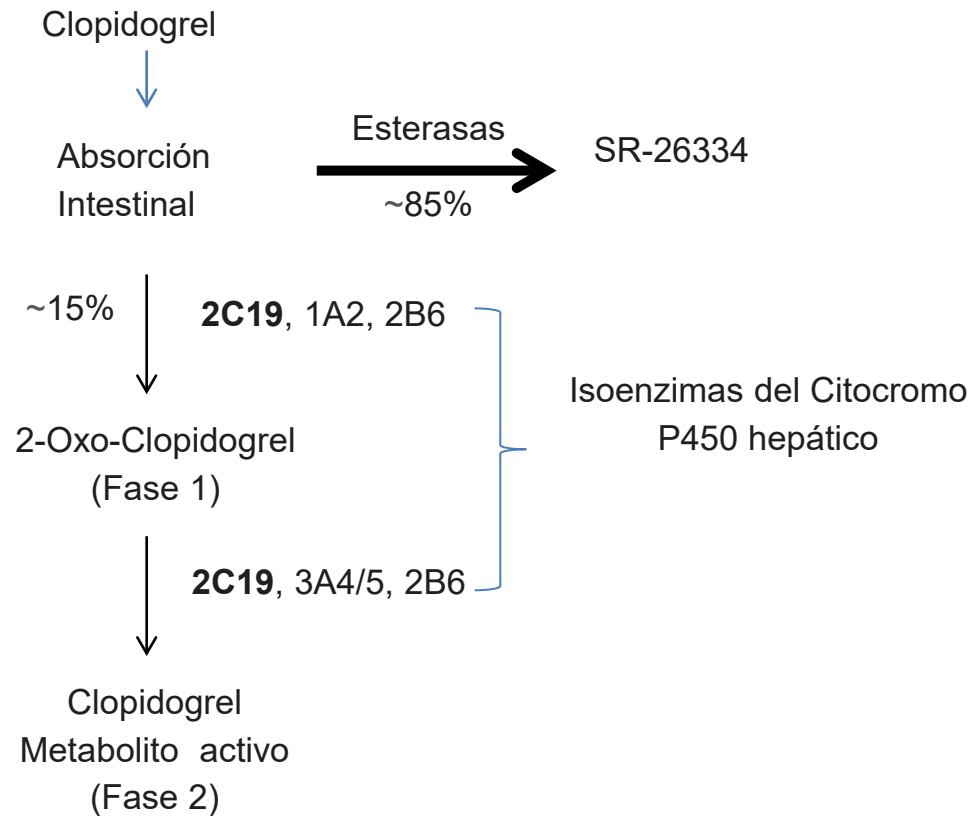


Mecanismo de acción



Mecanismo de acción de la aspirina y el clopidogrel.. Al acetilar irreversiblemente la COX, la aspirina bloquea la síntesis de TXA₂, un potente agonista plaquetario liberado por las plaquetas activadas. En contraste, clopidogrel inhibe irreversiblemente P2Y₁₂, un importante receptor de difosfato de adenosina (ADP), atenuando así la activación plaquetaria en respuesta al ADP liberado.

Metabolismo vía CYP2C19



El clopidogrel se metaboliza en un proceso de 2 pasos, donde CYP2C19 es requerido en ambos pasos para la activación.

Variación genética en CYP2C19

- Acerca del gen
 - Forma parte de un conjunto grande y diverso de enzimas oxidantes
 - Se localiza en el retículo endoplásmico (ER*), hígado, intestino, la barrera hematoencefálica, etc.
- Alelos de pérdida de función
 - Los más comunes son CYP2C19*2, CYP2C19*3
 - 3-5% de los caucásicos y 15-20% de los asiáticos son metabolizadores pobres (PM*)
- Aumenta la función
 - CYP2C19*17 aumenta la actividad
 - La prevalencia varía. Se encuentra hasta en un 27% de la población



Pruebas clínicas para CYP2C19

- CPT2013 81225
- Dispositivos aprobados por la FDA

Nombre de la prueba	Compañía	Fecha de aprobación
VERIGENE CYP2C19 NUCLEIC ACID TEST (2C19)	NANOSPHERE, INC	Nov 06, 2012
INFINITI CYP2C19 ASSAY	AUTOGENOMICS, INCORPORATED	Oct 25, 2010

- Se introducen pruebas genéticas laboratorios clínicos
 - Mattocks CJ, et al. A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. Eur J Hum Genet. 2010 Dec;18(12):1276-88.

Ensayos clínicos

➤ GRAVITAS

- Dosificación doble (150 mg) en * 2 portadores no es efectiva

➤ Holmes et. Al (*Jama December 28, 2011, Vol 306, No. 24*)

- No apoya la genotipificación
- Población de pacientes muy diversa
- Controversial

➤ ELEVATE –TIMI 56 (en curso)

- La dosis triple de mantenimiento para IM* (225 mg) FUE efectiva
- PM* no se puede superar mediante la dosificación



ELEVATE –TIMI 56

Efecto de la dosis de clopidogrel y del genotipo de pérdida de función sobre el índice de reactividad plaquetaria (PRI) medido por la prueba VAST**

Grupo	75 mg	150 mg	225 mg	300 mg	p
No portadores	57.5	46.9	—	—	<0.001
CYP2C19*2 heterocigotos	70.0	61.4	52.7	48.9	<0.001
CYP2C19*2 homocigotos	86.6	77.8	73.0	68.3	0.003

Efecto de la dosis de clopidogrel y del genotipo de pérdida de función en las unidades de reactividad plaquetaria medido por la prueba VerifyNow

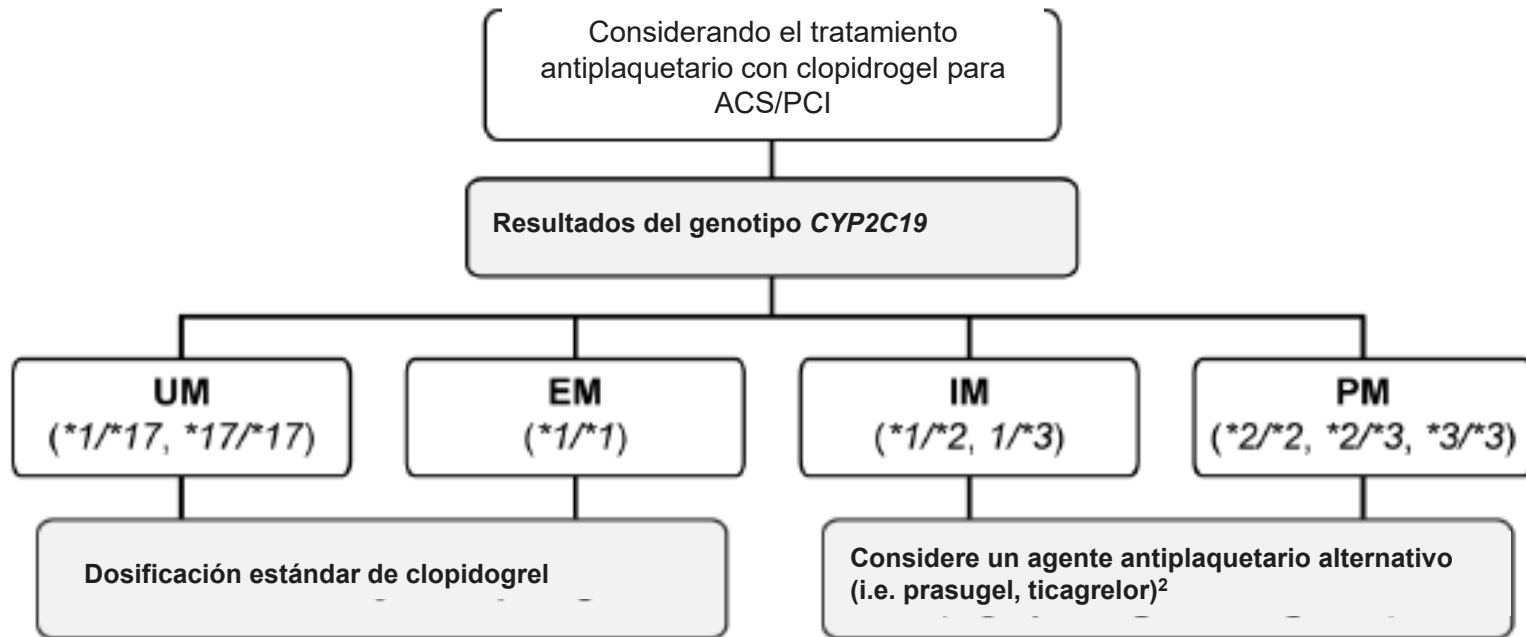
Grupo	75 mg	150 mg	225 mg	300 mg	p
No portadores	163.6	126.7	—	—	<0.001
CYP2C19*2 heterocigotos	225.6	188.1	152.9	127.5	<0.001
CYP2C19*2 homocigotos	328.8	310.2	286	287.0	0.32

Entre los heterocigotos CYP2C19 * 2, cada aumento de 75 mg en la dosis de clopidogrel condujo a una reducción absoluta de aproximadamente 8% a 9% en el índice de reactividad plaquetaria.

ELEVATE –TIMI 56 (cont.)

- A medida que las dosis aumentaron en pacientes heterocigotos, el número de no respondedores disminuyó (52% con 75 mg, 26% con 150 mg y 10% con 225 mg y 300 mg), y fueron comparables a los no portadores que recibieron la dosis estándar.
- Si bien eran pequeños en número, los pacientes portadores homocigotos con pérdida de función nunca lograron una respuesta comparable a los no portadores, incluso con la dosis de 300 mg.





Algoritmo para las acciones clínicas sugeridas según el genotipo *CYP2C19* al considerar el tratamiento con clopidogrel para pacientes con ACS sometidos a PCI (ACS/PCI)*. ACS*: síndrome coronario agudo; PCI*: intervención coronaria percutánea; UM*: metabolizador ultrarrápido; EM*: metabolizador extenso; IM*: metabolizador intermedio; PM*: metabolizador pobre.

Conclusión

- La variación genética heredada afecta la farmacoterapia con clopidogrel
 - A través de la falta de metabolismo de profármacos
- Las pruebas genéticas son para los dos alelos más comunes (* 2 y * 3), y son analíticamente sensibles y específicos
- Las guías clínicas simples permiten una implementación sencilla
- La adopción clínica y el reembolso continua siendo irregular (2013)

Le gustaría saber más?

- Pharmacogenomics Knowledge Source
 - <http://www.pharmgkb.org/>
- La División de Medicina Personalizada de la AACC
 - <http://www.aacc.org/members/divisions/personalized/pages/default.aspx>
- Plavix (clopidogrel) información para prescribir
 - http://packageinserts.bms.com/pi/pi_plavix.pdf



Referencias

1. Martin O'Donnell, Giancarlo Agnelli, and Jeffrey I. Weitz. Emerging therapies for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* (May 2005) 7 (suppl C): C19-C27 *Eur J Hum Genet*. 2010 Dec;18(12):1276-88.
2. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Dec 28;306(24):2704-14.
3. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tet al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305(11):1097-105.
4. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011;306(20):2221-8.
5. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-323.

Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor or rol consultivo:** Consultor técnico para Harmonyx Diagnostics, que ofrece pruebas de CYP2C19 para la dosificación de clopidogrel
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado

Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y
más información del Trainee Council en:
www.traineecouncil.org

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

