



Farmacogenética de los antiagregantes plaquetarios.



 12 min.



En este trabajo la Dra. María Perez de la Sección de Medicina Genómica perteneciente al Laboratorio de Análisis Clínicos Génesis-Manlab nos explica la importancia de la Farmacogenética en el uso de los antiagregantes plaquetarios. Esta disciplina que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en respuesta a un determinado fármaco permite conocer el perfil genético de una persona al momento de administrarle una droga determinada, identificando las características metabólicas de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar toxicidad, refractariedad o resistencia a los tratamientos con drogas convencionales y posibilitando mejorar sensiblemente el diagnóstico, la prevención y el tratamiento contra una determinada enfermedad, maximizando no sólo sus efectos terapéuticos sino también disminuyendo el daño a los tejidos o células sanas.



Dra. María Silvia Perez
Departamento de Medicina Genómica y
Biología Molecular
Génesis – Manlab



E-mail:
maria.perez@genesis-manlab.com.ar



Introducción

La farmacogenética es la disciplina que permite identificar las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a drogas. La farmacogenética estudia la manera en que el perfil genético de un individuo afecta la respuesta a una determinada droga. Las distintas variantes genéticas pueden afectar tanto la farmacodinamia como la farmacocinética de la droga en cuestión.

El mecanismo de respuesta a drogas se lo define como poligénico y multifactorial, es decir es la sumatoria de una gran cantidad de factores no solo genéticos que afectan en distinto grado la absorción, metabolismo, transporte y eliminación de la misma, así como también a los blancos de acción de la droga.

Con la tecnología actualmente disponible es posible conocer las características metabólicas de los pacientes y de esta manera se identifican distintos fenotipos que se los clasifica como metabolizadores lentos, regulares, rápidos y ultrarrápidos.

La identificación del genotipo y su correspondiente fenotipo en los pacientes podría identificar pacientes con un mayor riesgo de desarrollar toxicidad a tratamientos con drogas convencionales, predecir refractariedad o resistencia al tratamiento.

Son numerosas las drogas que la FDA (siglas del inglés Food and Drug Administration) recomienda identificar las características metabólicas de los pacientes

que están genéticamente determinadas antes de administrarlas. Son ejemplos conocidos la identificación de variantes genéticas en los genes CYP2C9 y VCORK-1 cuando se administran anticoagulantes orales, la identificación de variantes genéticas en el gen CYP2D6 cuando se administra tamoxifeno, la identificación de variantes genéticas en el gen CYP2C19 cuando se administran anti-agregantes plaquetarios como el clopidogrel.

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios son un grupo de fármacos cuyo principal efecto es inhibir la capacidad de agregación de las plaquetas, mecanismo fisiológico normal de las mismas para la formación del tapón hemostático. Estos se utilizan como un recurso terapéutico de naturaleza antitrombótica en las enfermedades vasculares arteriales tales como:

- Trastornos cardiacos (infarto agudo de miocardio, angor estable/inestable, by pass aorto-coronario).
- Trastornos cerebrovasculares.
- Trastornos vasculares periféricos de origen arterial.

La adhesión plaquetaria, la activación y la agregación son el primer paso del proceso hemostático que se desencadena como reacción al daño endotelial de la pared vascular. En este proceso, las plaquetas se agregan para formar el tapón hemostático primario.

El endotelio dañado libera factor de von Willebrand sintetizado por las células endoteliales sobre el cual se adhieren las



La vida es más fácil cuando tenemos en quién confiar.

A la hora de prevenir, detectar y monitorear enfermedades se requieren resultados en los que se pueda confiar y... "rápidamente".

Roche pone a su disposición la más amplia gama de productos y servicios. Los innovadores productos de la línea Cobas lo ayudarán en el diagnóstico y el seguimiento ofreciéndole las mejores soluciones. Porque la vida necesita respuestas.



Productos Roche S.A.Q. e I.
División Diagnóstica
Rawson 3150 - Ricardo Rojas
Tigre - Buenos Aires

cobas[®]

Life needs answers

plaquetas. Las plaquetas se activan también por agonistas solubles, como el adenosindifosfato (ADP), la trombina y el tromboxano A2. La activación de las plaquetas produce su desgranulación liberando ADP y serotonina, entre otros productos; simultáneamente, se producen cambios en la conformación de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), que es el receptor plaquetario del fibrinógeno. Finalmente, el fibrinógeno se une a las plaquetas y da estabilidad al coágulo.

Debido a la estrecha interacción que existe entre la agregación plaquetaria y el mecanismo de coagulación, en el tratamiento se utilizan fármacos asociados que bloquean ambos procesos.



Anticoagulantes → Bloque en diferentes puntos de la cascada de la coagulación plasmática

Antiagregantes → Antagonizar diferentes receptores celulares

Dentro de los antiagregantes plaquetarios más usados están:

- Inhibidores de ciclooxygenasa plaquetaria: AAS (aspirina)
- Antagonistas del receptor de Fibrinogeno IIb/IIIa: Abciximab, Eptifibatida, Tirofiban
- Antagonistas del receptor de ADP: Ticlopidina, Clopidogrel
- Inhibidores de fosfodiesterasas: Dipyridamol

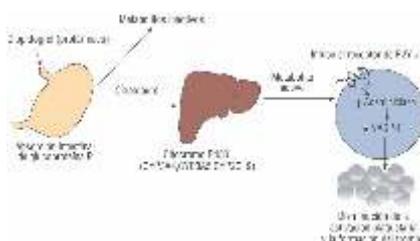
Clopidogrel:

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario de estructura tienopiridínica. Se trata del (S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c] piridino-5 (4H) ácido acético metil éster. Este es administrado como profármaco. Como monoterapia o combinado con aspirina ha sido aceptado como droga de primera línea en el tratamiento y la prevención de eventos ateroscleróticos como infarto de miocardio, trombosis y muerte vascular. La actividad antiagregante plaquetaria se debe a un metabolito activo de corta duración producido por la activación hepática del citocromo P450. La mayoría de la droga se degrada en metabolitos inactivos (85%). El 15% restante del fármaco es metabolizado

por los citocromos P450 3A4, 3A5 y 2C19 en su forma activa. (Figura 1) Esta bioactivación de la prodroga se lleva a cabo a diferente velocidad de acuerdo a las características genéticas de cada individuo. Los citocromos involucrados presentan polimorfismos que afectan esta conversión y por lo tanto el efecto activo a nivel plaquetario.



Figura 1: Esquema descriptivo del metabolismo y mecanismo de acción del clopidogrel. (Freedman JE and lafrati HF, et. al., 2010).



Está descrita una variabilidad interindividual en la respuesta a esta droga. Hay evidencias que describen que la respuesta a esta droga está afectada por: variables que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de esta droga. Los genes que regulan mecanismos tales como la absorción intestinal y la activación metabólica en el hígado están afectados por polimorfismos genéticos. La absorción del mismo es modulada por ABCB1 cuando entra al organismo, la biotransformación como se expresó previamente está a cargo de los citocromos P450 3A4, 3A5 y 2C19 y el blanco de acción de esta droga es P2RY12 y ITGB3.

Numerosos estudios han descrito como responsable de la baja respuesta a la droga a las variantes descritas en el CYP2C19.

De acuerdo a la literatura, el 25% de los pacientes tratados con dosis standard de clopidogrel responden muy pobremente, de este modo se incrementa el riesgo de eventos isquémicos recurrentes. Dentro de las razones se describen:

- Baja dosis
- Interacción con otras drogas
- Polimorfismos genéticos

Dentro de los polimorfismos del

gen CYP2C19 los más estudiados y con variaciones en su actividad son los descritos en la tabla 1.



Tabla 1. Diferentes genotipos del gen CYP2C19.

Variante CYP2C19	Efecto del SNP
2*	Pérdida de la función enzimática
3*	Pérdida de la función enzimática
4*	Pérdida de la función enzimática
5*	Pérdida de la función enzimática
6*	Pérdida de la función enzimática
7*	Pérdida de la función enzimática
8*	Pérdida de la función enzimática
9*	Disminución de la función enzimática
10*	Disminución de la función enzimática
17*	Incrementada actividad enzimática

Los pacientes con características metabólicas lentas o pobres para transformar esta droga podrían tener riesgo de ser resistentes al antiagregante. Se sabe que las variaciones genéticas descritas en el gen CYP450 2C19 afectan considerablemente la respuesta a clopidogrel y puede alterar los resultados clínicos esperados.

Hay numerosos estudios clínicos que demuestran que un gran porcentaje de pacientes tienen infartos recurrentes por inactividad de la droga administrada.

En el estudio de Simon T, et. al., 2009 se demostró que las variantes genéticas *2, *3, *4, *5 en CYP2C19 que causan la pérdida de función fueron asociadas con un aumento del riesgo de muerte, infarto de miocardio o stroke.

En otro estudio publicado por Collet JP, et. al., 2009 se comprueba que la presencia de la variante CYP2C19*2 está asociado con una respuesta disminuida a clopidogrel en pacientes con enfermedad cardiovascular y además este alelo se lo asoció a un significativo aumento en la tasa de recurrencia de eventos cardiovasculares.

Otro de los factores que afectan la acción de esta droga son los inhibidores de la bomba de protones (PPIs siglas del inglés Proton Pump Inhibitors) como el omeprazol. La mayoría de los PPIs inhiben

la actividad del citocromo CYP 2C19 por lo tanto podría alterar la efectividad del antiagregante clopidogrel. La combinación de ambas drogas disminuye el efecto del antiagregante plaquetario y por lo tanto incrementa el riesgo de un evento cardiovascular recurrente. Según datos de FDA 2009 el riesgo de re-infarto de los individuos a los que se les administra la combinación de drogas es un 27% mayor que la población que recibe el antiagregante sin el PPI.

Los estudios que nos permiten evaluar la respuesta a un antiagregante plaquetario son:

- Métodos que miden agregación plaquetaria.
- Estudios de farmacocinética.
- Estudios genéticos.

Dentro de estos estudios los únicos que se pueden realizar antes de suministrar la droga son los estudios genéticos, los cuales nos permiten conocer a priori las características metabólicas del paciente que va a recibir el fármaco.

FDA en una emergencia, re-etiquetó Clopidogrel advirtiendo que la información genética podría ayudar a identificar a los pacientes que mejor respuesta tendrán y de esa manera brinda información que le ayuda al médico en la prescripción. Un test genético para genotipar el CYP2C19 brinda herramientas al médico para identificar el grupo de pacientes quienes pueden ser resistentes al clopidogrel. Esto permite administrar mayores dosis de la droga o usar una droga alternativa.

En la actualidad estos estudios genéticos están disponibles en nuestro medio en diferentes formatos: real time PCR o microarrays por lo tanto el uso racional de los mismos permitirían disminuir el número de eventos recurrentes y posibles desenlaces fatales en los pacientes que reciben este tipo de droga.

Bibliografía

1-Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel

after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009 Jan 24; 373(9660):309-17.

2-Freedman JE, Iafrati HF. Use of genetics and transcriptomics in the diagnosis and treatment of coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Oct; 63(10): 1123-6.

3-Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4):363-75.

4-Gladding P, White H, Voss J, Ormiston J, Stewart J, Ruygrok P, Bvaldivia B, Baak R, White C, Webster M. Pharmacogenetic testing for clopidogrel using the rapid INFINITI analyzer: a dose-escalation study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Nov; 2(11): 1095-101.

5-Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4): 354-62.

6-Ned Mmsc Phd RM. Genetic testing for CYP450 polymorphisms to predict response to clopidogrel: current evidence and test availability. Application: pharmacogenomics. *PLoS Curr*. 2010 Sep 20; 2. pii: RRN1180.

7-Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009 Aug 26; 302(8): 849-57.

8-Yun KH, Rhee SJ, Park HY, Yoo NJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Effects of omeprazole on the antiplatelet activity of clopidogrel. *Int Heart J*. 2010 Jan; 51(1): 13-6.



Enfermedad Celíaca

Identificación de individuos susceptibles de enfermedad celíaca

- PCR HLA DQ2 - DQ8 Screening

- PCR HLA DQ2 - DQ8 Typing:

HLA- DQA1*0201, DQA1*03, DQA1*05, DQB1*02, DQB1*0301/04, DQB1*0302, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*11, DRB1*12.

 **BioDiagene**
Molecular Diagnostic Essentials

 **BIODIAGNOSTICO**

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar