



Estudio de la Farmacogenética para el Clopidogrel

PACIENTE		PROVEEDOR DE CUIDADOS MÉDICOS	
Nombre:	N.A.	Nombre del médico referente:	N.A.
Fecha de nacimiento:	N.A.	Referencia médica:	N.A.
Género:	N.A.	Institución de recogida:	N.A.
Etnia:	N.A.	Institución:	N.A.
Número del proceso/consulta:	N.A.	Fecha de entrada de la solicitud:	N.A.
Historia familiar:	N.A.	Fecha de cumplimiento de la solicitud:	2017-12-12
Razón de referencia médica:	Adecuación terapéutica		
Razón de referencia del laboratorio de genética:	N.A.		
Propósito:	Farmacogenética		
Tipo de muestra:	Sangre		

1. RESULTADOS

1.1. INFORMACIÓN SOBRE LA DOSIS

- *2/*2: *CYP2C19* metabolizador pobre

Se recomienda tener en cuenta un tratamiento antiplaquetario alternativo (si no hay contraindicaciones) por ejemplo, prasugrel o ticagrelor. Basándose en el resultado del genotipo, el paciente se define como un metabolizador pobre, presentando niveles significativamente reducidos de inhibición de plaquetas y mayores niveles de agregación plaquetaria residual en respuesta al tratamiento con clopidogrel. En este contexto, el paciente posee un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos (adaptado de [1]).

1.2. RECOMENDACIONES DE MANEJO CLÍNICO

Los resultados de la prueba genética deben ser interpretados en el contexto de la historia familiar clínica y el origen racial/étnico del paciente. Otros factores como la edad, el índice de masa corporal, la diabetes *mellitus* y la administración de ciertos inhibidores de la bomba de protones (tal como el omeprazol) pueden influir en la respuesta a la terapia con clopidogrel [1, 2, 3].

El *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) [4] de *National Institutes of Health Pharmacogenomics Research Network* desarrolla directrices clínicas (*peer-reviewed* acerca de las interacciones gen-fármaco las cuales se publican y actualizan periódicamente de acuerdo con los nuevos desarrollos en el área.

El CPIC estableció una serie de recomendaciones sobre la terapia antiplaquetaria con base en la interpretación y aplicación clínica de los genotipos de *CYP2C19* [5].

2. INFORMACIÓN TÉCNICA

2.1. METODOLOGÍA

1. La extracción de ADN se realizó en un equipo de extracción automática mediante el uso de un kit comercial. La concentración y calidad del ADN fueron evaluados mediante el uso de un espectrofotómetro.
2. El genotipado se realizó mediante el estudio de tres variantes genéticas de el gen *CYP2C19*, asociadas con la farmacocinética y la farmacodinámica de el clopidogrel.
3. La genotipificación se realizó utilizando un Microchip de ADN en una plataforma de alto rendimiento que hace uso de la tecnología del sistema iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). Esta plataforma permite el análisis genético óptimo mediante la combinación de las ventajas de una química exacta de los cebadores de extensión con la espectrometría de masas MALDI - TOF. Las diferentes masas de cada uno de los productos de PCR generados se convierten en información del genotipo.

4. De acuerdo con el folleto químico iPLEX® de Agena Bioscience, el sistema MassARRAY® realiza genotipado SNP con un alto nivel de precisión y reproducibilidad (>99 % de exactitud en los ensayos validados).

2.2. PANEL DE PRUEBAS GENÉTICAS

CYP2C19 : Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 | ENSG00000165841

2.3. RIESGOS Y LIMITACIONES

El Clopidogrel PGX Kit | 2016 fue construido bajo un proceso de control de calidad riguroso, que no puede excluir la posibilidad de errores que puedan influir en los resultados de la prueba. La fiabilidad de los resultados siempre está garantizada ya que las recomendaciones estándar de calidad se han seguido durante la ejecución de las pruebas genéticas por la HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Los resultados presentados en este informe se limitan a los conocimientos científicos existentes hasta la fecha de elaboración de esta prueba. La empresa garantiza la exactitud del conocimiento científico presentado en el informe. Se han asumido como verdaderas todas las declaraciones anteriores sobre la identidad del paciente y del médico, el propósito del estudio, caso índice y la naturaleza y identificación de los productos biológicos analizados.

2.4. GESTIÓN DE LA CALIDAD

El Clopidogrel PGX Kit | 2016 es un dispositivo médico CE-IVD certificado, desarrollado por HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Este producto ha sido aprobado, autorizado o con la licencia de la Autoridad Reguladora Portuguesa INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde). HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA es una empresa certificada ISO 9001 e ISO 13485 para el Sistema de Gestión de Calidad y aplica un Programa de Evaluación de Calidad Externa de UK NEQAS. El laboratorio que realiza esta prueba genética se compromete, en todo momento, a cumplir con todas las certificaciones aplicables y la Ley en su territorio.

2.5. TÉRMINOS Y CONDICIONES

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hará responsable ya sea en contrato, agravio, garantía, o bajo cualquier estatuto, o cualquier otra base de daños especiales, incidentales, indirectos punitivos, múltiples o consecuentes, asociados, resultantes de este documento, o uso incorrecto del producto descrito aquí, o cualquier uso de dicho producto fuera del alcance de las expresas licencias escritas o permisos concedidos por HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, en la medida en que lo permita la ley.

Los resultados presentados en la Sección 3.1, Datos Genéticos, son de la responsabilidad del laboratorio que ejecutó la prueba genética.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio (electrónico, mecánico, fotocopia o grabación) o almacenada en un sistema de recuperación, por cualquier motivo que no sea el uso interno de un titular de licencia sin la previa autorización por escrito de HeartGenetics.

En el desarrollo de su actividad, HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumple rigurosamente todas las exigencias previstas en la legislación adoptada por las instancias de la Unión Europea. El cumplimiento de las normas internas de los ordenamientos jurídicos respectivos corresponde a los socios de HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hace responsable de posibles incumplimientos de las normas vigentes en los países de origen de sus socios.

© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos los derechos reservados.**

DIRECCIÓN TÉCNICA

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, 2017-12-12
Portugal

Helena Vazão

Bióloga Molecular, PhD
Directora Asociada del Laboratorio
(Responsabilidad de la operación)

Susana Rodrigues Santos

Especialista en Genética Humana; Biología Molecular, PhD
Directora del Laboratorio
(Responsabilidad de la validación)

3. APÉNDICE

3.1. DATOS GENÉTICOS

Los resultados, descritos de acuerdo con la nomenclatura HGVS (<http://www.hgvs.org>), se presentan en la siguiente tabla.

Gen	Referencia de la variante genética		Cambio nucleotídico ¹	Cambio aminoácido	Observación ²
	HGMD	Ensembl			
<i>CYP2C19</i>	CM942096	rs4986893	c.636G>A	p.Trp212Term	WT
<i>CYP2C19</i>	CS941458	rs4244285	c.681G>A	p.Pro227Pro	HMC
<i>CYP2C19</i>	CR067132	rs12248560	c.-806C>T	-	WT

¹ El ID numérico asociado a cada una de las alteraciones, está indexado a una secuencia de referencia obtenida de la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>).

² HMC - Homocigosis; HTC - Heterocigosis; WT - Wild type

3.2. EVIDENCIAS PARA LOS MARCADORES MOLECULARES

El anexo incluye una interpretación detallada de la información genética asociada con la adecuación terapéutica. Todas las pruebas se apoyan en los artículos científicos indexados en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) también por datos de la base de datos The Human Gene Mutation (HGMD® versión 2015.4) y PharmGkb (<http://www.pharmgkb.org>), accedido en octubre de 2016.

CYP2C19, CM942096 / rs4986893 + CYP2C19, CS941458 / rs4244285 + CYP2C19, CR067132 / rs12248560

CYP2C19 metabolizador pobre

El clopidogrel es un profármaco (inactivo) que requiere bio-activación hepática por varias enzimas de la familia del citocromo P-450, incluyendo la enzima CYP2C19.

Pacientes portadores de dos alelos de pérdida de función (*CYP2C19**2 y/o *CYP2C19**3) se definen como metabolizadores pobres que tienen un efecto antiplaquetario asociado al clopidogrel muy bajo [1, 6].

Estudios de metaanálisis son consistentes en demostrar que portadores de al menos una copia de un alelo de pérdida de función, tratados con clopidogrel, tienen un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares [7, 8, 9], como muerte cardíaca (OR = 2.07, 95 %CI = [1.22;3.52] [8]; RR = 1.28, 95 %CI = [0.95;1.73] [7]), infarto de miocardio no fatal (OR = 1.69, 95 %CI = [1.09;2.61] [8]; RR = 1.48, 95 %CI = [1.05;2.07] [7]), accidente cerebrovascular (OR = 5.78, 95 %CI = [1.62;20.65] [8]; RR = 1.98, 95 %CI = [0.77;5.09] [7]) y trombosis del stent (OR = 3.81, 95 %CI = [2.27;6.40] [8]; RR = 1.75, 95 %CI = [1.50;2.03] [7]) en comparación con los no portadores. Como se esperaba, el riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con dos alelos de pérdida de función (RR = 1.76, 95 %CI = [1.24;2.50]) es más alto que la de los pacientes con sólo un alelo (RR = 1.55, 95 %CI = [1.11;2.17] [9]). Por otro lado, portadores de al menos un alelo de pérdida de función presentan menor riesgo de hemorragia en comparación con los portadores de los alelos *CYP2C19**1 o *CYP2C19**17 (RR = 0.84, 95 %CI = [0.75;0.94]) [7].

3.3. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

El clopidogrel es un agente antiplaquetario utilizado ampliamente en todo el mundo y está indicado para el tratamiento o la prevención de eventos aterotrombóticos. Está indicado: en caso de contraindicación de la aspirina, en los casos de arteriopatía periférica, en pacientes con antecedentes de cirugía de revascularización coronaria y en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. La terapia dual con clopidogrel y aspirina está indicada en los casos de angioplastia percutánea e implante de *stent*, en los síndromes coronarios agudos sin implante *stent*, en casos de fibrilación auricular en que no es posible administrar anticoagulantes orales y en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida [7, 8, 10, 11, 12, 13].

La inhibición de la agregación plaquetaria por clopidogrel se debe a un metabolito activo (Clop-AM) [2]. Al ser un profármaco, el clopidogrel requiere biotransformación en un metabolito activo (Clop-AM), por las enzimas del citocromo P-450, para ejercer su efecto antiplaquetario [2, 6, 7, 8, 9, 14]. El Clop-AM inhibe selectivamente la unión del adenosín difosfato a su receptor en la superficie de las plaquetas, inhibiendo de este modo su agregación. Esta acción es irreversible, es decir, cuando se exponen al metabolito activo del clopidogrel, las plaquetas son afectadas hasta el término de su existencia (aproximadamente 10 días) [2].

El *CYP2C19* constituye una importante enzima hepática, metabolizadora de fármacos, responsable de la activación metabólica del clopidogrel [6]. Esta activación puede ser influenciada por las variantes genéticas en el gen *CYP2C19* y cada vez más pruebas sugieren que los polimorfismos de pérdida de función, en este gen, están asociados con una menor exposición al Clop-AM, afectando el nivel de inhibición plaquetaria [2, 8, 14].

La importancia clínica del genotipo de *CYP2C19* en la terapéutica con el clopidogrel ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. Los alelos de pérdida de función *CYP2C19**2 y *CYP2C19**3 causan una disminución en el efecto antiplaquetario en pacientes tratados con clopidogrel, lo que resulta en un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos recurrentes [1, 6, 9, 11]. El alelo de ganancia de función *CYP2C19**17 se asocia con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos [1, 6]. La frecuencia de estos tres alelos difiere entre poblaciones, siendo que en la población europea el alelo *CYP2C19**17 es predominante (21 %), seguido de los alelos *CYP2C19**2 (15 %) y *CYP2C19**3 (0.42 %) [1, 6].

En este contexto, la FDA (*Food and Drug Administration*) publicó un *Boxed Warning* acerca de los pacientes que no metabolizan eficazmente el clopidogrel y que, por esa razón, no pueden recibir todos los beneficios del fármaco. Se recomienda que los profesionales de la salud consideren el uso de otros agentes antiplaquetarios o estrategias de dosificación alternativas para el clopidogrel. Se declaró que el genotipado de *CYP2C19* puede ayudar en la optimización de las estrategias terapéuticas [2]. A su vez, el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) también estableció diversas recomendaciones terapéuticas teniendo en cuenta el fenotipo asociado al gen *CYP2C19* [1].

Recomendaciones terapéuticas para el clopidogrel según el fenotipo y el genotipo del gen <i>CYP2C19</i>			
Fenotipo	Haplotipo	Implicaciones asociadas con el clopidogrel	Recomendaciones terapéuticas
Metabolizador extensivo	*1/*1	Inhibición plaquetaria normal. Agregación plaquetaria residual normal.	Prescripción de dosis estándar.
Metabolizador ultrarrápido	*1/*17; *17/*17	Aumento de la inhibición plaquetaria. Disminución de la agregación plaquetaria residual.	Prescripción de dosis estándar.
Metabolizador intermedio	*1/*2; *1/*3; *2/*17	Disminución de la inhibición de plaquetas. Aumento de la agregación plaquetaria residual. Riesgo aumentado de eventos cardiovasculares adversos.	Considerar el tratamiento antiplaquetario alternativo (si no hay contraindicaciones), por ejemplo: prasugrel, ticagrelor.
Metabolizador pobre	*2/*2; *2/*3; *3/*3	Disminución significativa de la inhibición plaquetaria. Aumento de la agregación plaquetaria residual. Riesgo aumentado de eventos cardiovasculares adversos.	

Adaptado de [1]

NOTA: *CYP2C19**1 denota el alelo *wild-type* (es decir, función normal). Esta prueba genética evalúa solamente los alelos *CYP2C19**1, *2, *3 y *17. Tenga en cuenta que los alelos, como *CYP2C19**4 y *5, también resultan en la disminución de la actividad enzimática, pero son raros en todas las etnias (<1 %) y su efecto en términos de laboratorio no ha sido todavía completamente documentado.

4. REFERENCIAS

- [1] S. A. Scott, K. Sangkuhl, C. M. Stein, J.-S. Hulot, J. L. Mega, D. M. Roden, T. E. Klein, M. S. Sabatine, J. A. Johnson, and A. R. Shuldiner, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **94**, 317 (2013).
- [2] U. Food, D. Administration, *et al.*, Accessed March **19** (2010).
- [3] D. J. Angiolillo, A. Fernandez-Ortiz, E. Bernardo, F. Alfonso, C. Macaya, T. A. Bass, and M. A. Costa, *Journal of the American College of Cardiology* **49**, 1505 (2007).
- [4] *Clin Pharmacol Ther* **89**, 464 (2011).
- [5] *Clin Pharmacol Ther* **90**, 625 (2011).
- [6] Y. Li, H.-L. TANG, Y.-F. HU, and H.-G. XIE, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **10**, 199 (2012).
- [7] M. V. Holmes, P. Perel, T. Shah, A. D. Hingorani, and J. P. Casas, *Jama* **306**, 2704 (2011).
- [8] B. Jin, H.-C. Ni, W. Shen, J. Li, H.-M. Shi, and Y. Li, *Molecular biology reports* **38**, 1697 (2011).
- [9] J. L. Mega, T. Simon, J.-P. Collet, J. L. Anderson, E. M. Antman, K. Bliden, C. P. Cannon, N. Danchin, B. Giusti, P. Gurbel, *et al.*, *Jama* **304**, 1821 (2010).
- [10] S. B. King, S. C. Smith, J. W. Hirshfeld, A. K. Jacobs, D. A. Morrison, D. O. Williams, T. E. Feldman, M. J. Kern, W. W. O'Neill, H. V. Schaff, *et al.*, *Circulation* **117**, 261 (2008).
- [11] D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard, T. Schuster, S. Braun, J. Stegherr, T. Morath, A. Schömig, N. von Beckerath, and A. Kastrati, *Circulation* **121**, 512 (2010).
- [12] M. Yildiz, B. Sahin Yildiz, M. Ozan Gursoy, and I. Akin, *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)* **14**, 225 (2014).
- [13] T. O. Bergmeijer, P. W. Janssen, J. C. Schipper, K. Qaderdan, M. Ishak, R. S. Ruitenbeek, F. W. Asselbergs, A. W. van't Hof, W. J. Dewilde, F. Spanó, *et al.*, *American heart journal* **168**, 16 (2014).
- [14] J. L. Mega, S. L. Close, S. D. Wiviott, L. Shen, R. D. Hockett, J. T. Brandt, J. R. Walker, E. M. Antman, W. Macias, E. Braunwald, *et al.*, *New England Journal of Medicine* **360**, 354 (2009).