Editorial

Valor de la determinación del genotipo de CYP2C19 *2 y *17 en la práctica clínica. Prometedor, aunque todavía no está listo

Value of CYP2C19 *2 and *17 Genotyping in Clinical Practice. Promising but Not Ready Yet

Thomas O. Bergmeijer y Jurriën M. ten Berg*

Department of Cardiology, St. Antonius Hospital Nieuwegein, Nieuwegein, Países Bajos

Historia del artículo:

On-line el 28 de enero de 2012

Numerosos estudios han puesto de manifiesto el efecto preventivo del tratamiento antiagregante plaquetario doble, mediante el empleo de ácido acetilsalicílico y clopidogrel, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) y en los sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Por consiguiente, todas las guías clínicas han incorporado el uso del tratamiento antiagregante plaquetario doble para los pacientes con SCA o ICP: clopidogrel durante 1 año y ácido acetilsalicílico de por vida.

El clopidogrel es un profármaco que requiere varios pasos de biotransformación mediante las enzimas hepáticas del citocromo (CYP) P450 antes de adquirir su acción antiagregante plaquetaria¹. Tras los pasos de activación, el clopidogrel bloquea de forma irreversible el receptor de adenosina difosfato P2Y₁₂, que es un mediador clave en la activación plaquetaria. Sin embargo, a pesar del éxito del clopidogrel, que lo ha convertido en el segundo fármaco más prescrito en el mundo, hay un número considerable de pacientes que continúan sufriendo eventos aterotrombóticos tras los SCA, con o sin ICP. La trombosis del *stent* es una complicación especialmente temida, que se asocia a una mortalidad sustancial (del 15 al 45% de los casos).

VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AL CLOPIDOGREL

Hay gran variabilidad interindividual en la respuesta de los pacientes al clopidogrel cuando se analiza la función plaquetaria². A los 30 días del inicio del tratamiento antiagregante plaquetario, un subgrupo de alrededor de un 20% de los pacientes mostró un efecto inhibidor plaquetario pequeño o incluso nulo; en este subgrupo hubo un aumento del riesgo de eventos aterotrombóticos³. La observación de que los pacientes con alta reactividad plaquetaria (ARP) a pesar de los antiagregantes plaquetarios tienen mayor riesgo de eventos recurrentes ha sido corroborada en muchos estudios posteriores y actualmente hay consenso respecto a los puntos de corte para identificar a esos pacientes con

cuatro pruebas de función plaquetaria (agregometría de transmisión óptica, grado de fosforilación de fosfoproteína estimulada por vasodilatadores, test de P2Y₁₂ VerifyNow y el analizador Multiplate)^{3,4}.

PRUEBAS GENÉTICAS

Los mecanismos que conducen a la gran variabilidad interindividual en el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel no se conocen por completo, pero se han realizado avances en determinar las bases de la variabilidad. Como ya se ha mencionado, el clopidogrel debe ser convertido al metabolito activo por la acción de múltiples enzimas hepáticas del citocromo P450, como CYP2C19, 3A4/5, 1A2, 2B6 y 2C9¹. La evidencia actual apunta al CYP2C19 como la enzima más importante involucrada en estos pasos de bioactivación. Los polimorfismos de nucleótido único del gen *CYP2C19*, con pérdida parcial o total de la función, están relacionados con diferencias en la exposición de los pacientes al metabolito activo de clopidogrel⁵. Concretamente, el polimorfismo génico *2 (el más frecuente) está relacionado con una disminución de la función enzimática y una reducción de la efectividad del clopidogrel, al igual que ocurre con el polimorfismo génico *3, menos frecuente. En un estudio⁶ realizado en individuos sanos tratados con una dosis de carga de clopidogrel, la concentración máxima y el área bajo la curva del metabolito activo fueron un 40 y un 46% inferiores, respectivamente, en los portadores de CYP2C19*2. El alelo de pérdida de función no es un fenómeno infrecuente, puesto que aproximadamente de uno a dos tercios de la población caucásica y asiática, respectivamente, son portadores de al menos un alelo de pérdida de función.

En marzo de 2010, la *Food and Drug Administration* estadounidense introdujo la siguiente advertencia en la etiqueta del clopidogrel: «Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de un paciente que se puede usar como ayuda para la determinación de las estrategias terapéuticas. Considere un tratamiento alternativo u otras estrategias de tratamiento en los pacientes identificados como metabolizadores lentos por CYP2C19». Sin embargo, la *American College of Cardiology Foundation* y la *American Heart Association* emitieron una alerta clínica sobre la manera de abordar esta advertencia de la *Food and Drug Administration*. Dicha alerta proporciona a los clínicos una guía matizada sobre cómo abordar esta advertencia de la etiqueta del clopidogrel y se muestra reticente ante la determinación

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.revesp.2011.07.013, Rev Esp Cardiol. 2012;65:219-26.

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, St. Antonius Hospital Nieuwegein, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein, Países Bajos.

Correos electrónicos: jurtenberg@gmail.com, j.ten.berg@antoniuziekenhuis.nl (J.M. ten Berg).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

sistemática del genotipo como ayuda para el juicio clínico⁷, principalmente porque el tratamiento antiagregante plaquetario guiado por el genotipo no se ha estudiado en un test clínico aleatorizado a gran escala.

TRASCENDENCIA CLÍNICA

La cuestión importante es determinar la relevancia de los polimorfismos genéticos del *CYP2C19* para la práctica clínica diaria. Un metaanálisis de la asociación entre los alelos de pérdida de función del *CYP2C19* y los eventos cardiovasculares adversos mayores (*major adverse cardiovascular events* [MACE]) en pacientes tratados con clopidogrel y, predominantemente, con ICP (nueve estudios, con un total de 9.685 pacientes) puso de manifiesto que los pacientes portadores de 1 o 2 alelos de pérdida de función, principalmente el polimorfismo génico *2, tenían un riesgo de MACE superior al de los no portadores, con razón de riesgos (HR) = 1,55 (p = 0,01) y HR = 1,76 (p = 0,002), respectivamente. Por otra parte, para la trombosis del *stent* en los portadores de 1 o 2 alelos de pérdida de función fueron HR = 2,67 (p < 0,0001) y HR = 3,97 (p = 0,01), respectivamente⁸.

Sin embargo, los análisis *post-hoc* genéticos de los test PLATO, CURE y ACTIVE-A^{9,10} no se incluyeron en el metaanálisis realizado por Mega et al⁸. Con una población en la que solamente un 64% de los pacientes fueron tratados con ICP, el estudio PLATO sólo mostró un efecto del alelo de pérdida de función del *CYP2C19* en los MACE a los 30 días (HR = 1,37; p = 0,028). En los test ACTIVE-A y CURE no se observaron correlaciones significativas.

Si los polimorfismos genéticos del *CYP2C19* desempeñan realmente un papel importante en el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel, ¿por qué no se observa este resultado en esos test clínicos importantes? En el estudio de Tello-Montoliu et al¹¹, publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, se examinó a 40 pacientes con SCA estables que recibían un doble tratamiento antiagregante plaquetario para determinar el genotipo *CYP2C19* *2 y *17 y la reactividad plaquetaria durante el tratamiento, mediante agregometría de transmisión óptica y pruebas de fosfoproteína estimulada por vasodilatadores. En la agregometría de transmisión óptica no se observaron diferencias significativas entre los individuos con el tipo natural (*wild*) y los polimórficos. En la prueba de fosfoproteína estimulada por vasodilatadores, los pacientes portadores de *2 mostraron un aumento del índice de reactividad plaquetaria (el 72,3 ± 11,9% frente al 56,1 ± 18,8%; p = 0,02), y los pacientes portadores de *17 presentaron una disminución del índice de reactividad plaquetaria (el 51,3 ± 17,8% frente al 63,8 ± 18,0%; p = 0,048).

Posteriormente se obtuvieron datos de seguimiento de 6 meses para un grupo de 426 pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) no seleccionados, tratados con doble antiagregación plaquetaria. No se observó ninguna asociación significativa entre el estado de portador de *CYP2C19* y el objetivo de valoración combinado formado por la muerte cardiovascular o el SCA recurrente con necesidad de hospitalización. Rivera et al concluyen que hay asociación entre el genotipo *CYP2C19* *2 y *17 y la reactividad plaquetaria durante el tratamiento, pero esta asociación no pudo observarse para el genotipo y los eventos clínicos en este grupo de pacientes con IAMSEST.

Tal como se menciona en el artículo publicado por Tello-Montoliu et al¹¹, el grupo de pacientes estudiado parece ser crucial. Hasta el momento, no se ha demostrado ninguna correlación entre los polimorfismos genéticos del *CYP2C19* y los objetivos clínicos de valoración en pacientes de bajo riesgo. Solamente los test que incluyen a un número elevado de pacientes de alto riesgo, es decir, grupos de pacientes con IAM con elevación del segmento ST

(IAMCEST) e ICP, muestran un aumento de la tasa de MACE en los portadores de alelos de pérdida de función del *CYP2C19*. Así pues, el efecto podría no haberse apreciado en los test ACTIVE-A y CURE a causa de la población de riesgo relativamente escasa y el bajo porcentaje de pacientes tratados con una ICP (18%). Los resultados significativos del estudio PLATO a los 30 días podrían deberse al aumento del riesgo de eventos relacionados con la intervención en los primeros días siguientes a una ICP.

RIESGO HEMORRÁGICO

En el otro extremo del espectro antiagregante plaquetario, en el que los polimorfismos de *2 y *3 desempeñan su papel de pérdida de función, los pacientes portadores de la variante génica *CYP2C19**17 presentan un aumento del metabolismo de clopidogrel en comparación con los no portadores. En estos pacientes el *CYP2C19**17 actúa como alelo de ganancia de función, y ello podría comportar unas tasas de eventos aterotrombóticos inferiores, pero también un aumento del riesgo de hemorragia. En los pacientes con IAMCEST, se observó relación entre el estado de portador de *17 y la reducción de los MACE, pero en otros subgrupos de pacientes este efecto no está claro todavía¹². Serán necesarios más estudios para establecer si la determinación del genotipo *17 es útil en la práctica clínica diaria.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ALTERNATIVAS

¿Hay estrategias de tratamiento alternativas para los pacientes con una ARP a pesar del empleo de ácido acetilsalicílico y clopidogrel? Se propuso aumentar al doble la dosis de clopidogrel en esos pacientes, pero la dosis doble no mostró efecto beneficioso en la población de ICP de bajo riesgo del estudio GRAVITAS¹³. Una alternativa sería el empleo de un fármaco antiagregante plaquetario más potente, como prasugrel o ticagrelor, que no se afectan por la genética del *CYP*. En la nueva guía para el SCA, presentada en el Congreso de 2011 de la *European Society of Cardiology*, se asigna de hecho una recomendación I-B al uso de ticagrelor en pacientes de riesgo moderado a alto (p. ej., troponina elevada) y al de prasugrel para los pacientes que no han recibido tratamiento previo con inhibidores de P2Y₁₂ en los que se conoce la anatomía coronaria y se va a proceder a una ICP, a menos que haya riesgo elevado de hemorragia con peligro para la vida u otras contraindicaciones. El clopidogrel sólo se recomienda para los pacientes en los que no se puede utilizar prasugrel o ticagrelor¹⁴.

¿De dónde procede la evidencia? En el estudio TRITON-TIMI 38, que incluyó a pacientes que presentaban un SCA (incluidos angina inestable, IAMSEST e IAMCEST), todos ellos con previsión de una ICP, el prasugrel fue más eficaz que el clopidogrel en la prevención de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus, con HR = 0,81 (intervalo de confianza del 95%, 0,73-0,90). Sin embargo, comparado con el clopidogrel, el prasugrel aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor TIMI, no relacionada con intervenciones de revascularización coronaria (HR = 1,32; el 2,4 frente al 1,8%), así como las hemorragias con peligro para la vida (HR = 1,52; el 1,4 frente al 0,9%) y las hemorragias mortales (HR = 4,19; el 0,4 frente al 0,1%). Sin embargo, en un análisis *post-hoc* de los pacientes con IAMCEST, las complicaciones hemorrágicas no fueron más frecuentes en los pacientes tratados con prasugrel¹⁵.

El ticagrelor forma parte de una nueva clase bioquímica, las ciclopentiltriazolopirimidinas. Este nuevo fármaco es un inhibidor reversible de P2Y₁₂, con una semivida en plasma de aproximadamente 12 h. El fármaco actúa de forma más rápida y tiene un efecto

antiagregante plaquetario más potente que el del clopidogrel; en el test PLATO redujo del 11,7 al 9,8% el objetivo de valoración combinado formado por muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. La mortalidad total se redujo también significativamente (el 5,9 frente al 4,5%). Las incidencias de hemorragias menores y de hemorragias mayores no relacionadas con *bypass* coronario aumentaron, y se observó mayor frecuencia de hemorragias intracraneales mortales en el grupo de ticagrelor. Otro inconveniente fue la aparición de disnea en hasta un 15% de los pacientes con el empleo de ticagrelor¹⁶.

MEDICINA ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA INDIVIDUALIZADA

Sabiendo que la respuesta antiagregante plaquetaria al prasugrel y al ticagrelor no se ve influida por los polimorfismos del gen *CYP2C19* y que estos fármacos han sido más eficaces que el clopidogrel en comparaciones directas, ¿por qué no prescribir uno de estos nuevos medicamentos a todos los pacientes para los que es necesario un doble tratamiento antiagregante plaquetario? Se ha demostrado que las pruebas de la función plaquetaria tienen un valor predictivo negativo muy elevado (> 93%), que hace que los pacientes con reactividad plaquetaria normal durante el tratamiento con clopidogrel tengan un riesgo muy bajo de episodios aterotrombóticos recurrentes³. La administración de antiagregantes plaquetarios más potentes a esos pacientes de bajo riesgo no reduciría probablemente el riesgo trombótico, pero elevaría el riesgo de hemorragias. Además, con la disponibilidad de clopidogrel genérico, el uso general de prasugrel o ticagrelor implicaría un enorme aumento de los costes de medicación.

El antiguo régimen de la «talla única para todos» parece haber llegado a su fin y está siendo reemplazado por el tratamiento antiagregante plaquetario individualizado, basado en los factores de riesgo específicos de cada paciente para los eventos aterotrombóticos, como ARP, diabetes mellitus, SCA y estado de portador de *CYP2C19*. La prescripción de prasugrel o ticagrelor únicamente a los pacientes de alto riesgo podría conducir a una nueva era de medicina personalizada. Sin embargo, hasta el momento no se han publicado estudios para verificar esta hipótesis en test clínicos aleatorizados de potencia estadística suficiente. En la actualidad se ha completado ya un test realizado para evaluar esta estrategia (RAPID GENE Study, NCT01184300, en pacientes con angina estable o IAMSEST) y se está reclutando a los pacientes para un test (test GIANT, NCT01134380, en pacientes con IAMCEST). En los Países Bajos, se ha iniciado un test multicéntrico (POPular Genetics) en el que se asignará aleatoriamente a 2.500 pacientes con IAMCEST a la determinación del genotipo o a tratamiento habitual. En el grupo de determinación del genotipo, se prescribirá prasugrel o ticagrelor a los pacientes que sean portadores de un alelo de pérdida de función; a los pacientes sin alelo de pérdida de función se les prescribirá clopidogrel.

CONCLUSIONES

Ser portador de un alelo de pérdida de función del *CYP2C19* cuando se usa clopidogrel da lugar a reducción del efecto antiagregante plaquetario y mayor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los pacientes que no lo son.

En nuestra opinión, la individualización del tratamiento antiagregante plaquetario parece una estrategia prometedora para los pacientes de alto riesgo tras un IAMCEST o una ICP, basándose en factores como el estado de portador de *CYP2C19*, el uso de

clopidogrel en pacientes de bajo riesgo y el empleo de prasugrel o ticagrelor en los pacientes de alto riesgo. La prescripción de prasugrel o ticagrelor a pacientes de alto riesgo podría reducir sus tasas de eventos sin situar a los pacientes de bajo riesgo en una situación de mayor probabilidad de hemorragias. Sin embargo, hay urgente necesidad de test clínicos aleatorizados y amplios en los que se evalúe el tratamiento antiagregante plaquetario individualizado para confirmar esta hipótesis.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Kazui M, Nishiyama Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:92–9.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107:2908–13.
- Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010;303:754–62.
- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:919–33.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009;302:849–57.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J.* 2007;153:66.e9–16.
- Holmes Jr DR, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:537–57.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304:1821–30.
- Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al. Effects of *CYP2C19* genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med.* 2010;363:1704–14.
- Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Morrow J, et al. Effect of *CYP2C19* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010;376:1320–8.
- Tello-Montoliu A, Jover E, Marín F, Bernal A, Lozano ML, Sánchez-Vega B, et al. Influencia de los polimorfismos de *CYP2C19* en la reactividad plaquetaria y el pronóstico en una población no seleccionada de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:219–26.
- Tiroch KA, Sibbing D, Koch W, Roosen-Runge T, Mehilli J, Schömig A, et al. Protective effect of the *CYP2C19**17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J.* 2010;160:506–12.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305:1097–105.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999–3054.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–57.