

Puesta al día: Síndromes coronarios agudos (V)

Tratamiento antiagregante plaquetario personalizado



Paul A. Gurbel*, Rahil Rafeedheen y Udaya S. Tantry

Sinai Center for Thrombosis Research, Sinai Hospital of Baltimore, Baltimore, Maryland, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 1 de mayo de 2014

Palabras clave:

Trombosis
Tratamiento antiagregante plaquetario personalizado
Determinación de genotipo
Pruebas de la función plaquetaria

Keywords:

Thrombosis
Personalized antiplatelet therapy
Genotyping
Platelet function testing

RESUMEN

Actualmente está bien establecido que la alta reactividad plaquetaria a la adenosina difosfato durante el tratamiento con clopidogrel es un factor independiente predictivo del riesgo de eventos isquémicos en pacientes a los que se ha practicado una intervención coronaria percutánea. Sin embargo, el papel exacto de las pruebas de la función plaquetaria sigue siendo objeto de controversia. Las pruebas de la función plaquetaria para asegurar una inhibición plaquetaria óptima han sido recomendadas por algunos autores para mejorar los resultados en los pacientes tratados con clopidogrel. En ensayos prospectivos y aleatorizados recientes sobre tratamiento antiagregante plaquetario personalizado, no se ha podido demostrar un efecto favorable de las pruebas de la función plaquetaria en cuanto a mejora de los resultados clínicos. En este artículo se analizan los mecanismos de la falta de respuesta a clopidogrel, los ensayos recientes de las pruebas de la función plaquetaria y otros nuevos avances en el campo del tratamiento antiagregante plaquetario personalizado.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Personalized Antiplatelet Therapy

ABSTRACT

It is well established that high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate during clopidogrel therapy is an independent risk factor for ischemic event occurrences in a postpercutaneous coronary intervention patients. However, the precise role of platelet function testing remains debated. Platelet function testing to ensure optimal platelet inhibition has been recommended by some authorities to improve outcomes in patients treated with clopidogrel. Recent prospective, randomized trials of personalized antiplatelet therapy have failed to demonstrate a benefit of platelet function testing in improving outcomes. In this review article, we discuss the mechanisms responsible for clopidogrel nonresponsiveness, recent trials of platelet function testing, and other new developments in the field of personalized antiplatelet therapy.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Sección patrocinada por AstraZeneca

Abreviaturas

ADP: adenosina difosfato
ARP: alta reactividad plaquetaria durante el tratamiento
ICP: intervención coronaria percutánea
PFP: pruebas de la función plaquetaria
PRU: unidades de reacción de P2Y₁₂
SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

La interacción entre adenosina difosfato (ADP) y receptor P2Y₁₂ desempeña un papel central en la generación del trombo rico en plaquetas en los lugares de rotura de la placa y la posterior aparición de eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria. La eficacia clínica del tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble consistente en ácido acetilsalicílico y un bloqueador del receptor P2Y₁₂ se ha demostrado ampliamente en una gran variedad de pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo¹. Sin embargo, el tratamiento con clopidogrel, que es el bloqueador del receptor P2Y₁₂ más utilizado, se asocia a una respuesta farmacodinámica muy variable; aproximadamente uno de cada tres pacientes tratados con clopidogrel presenta alta reactividad plaquetaria durante el tratamiento (ARP). Esta complicación tiene clara relación con la aparición de un episodio isquémico tras la intervención coronaria percutánea (ICP) en estudios observacionales de miles de pacientes. A pesar de la importancia fundamental de los receptores P2Y₁₂ no bloqueados

* Autor para correspondencia: Sinai Center for Thrombosis Research, Cardiac Catheterization Laboratory, Sinai Hospital of Baltimore, 2401 W. Belvedere Ave., Baltimore, MD 21215, Estados Unidos.

Correo electrónico: pgurbel@lifebridgehealth.org (P.A. Gurbel).

en la génesis de la trombosis, la demostración clara de la falta de respuesta al clopidogrel, e incluso la identificación de genes asociados a la resistencia —*CYP2C19*2* y **3*— y de su intensa relación con el aumento del riesgo isquémico tras la ICP, los cardiólogos no suelen determinar la función plaquetaria o los polimorfismos genéticos en sus pacientes de alto riesgo tratados con clopidogrel. En comparación con las evaluaciones objetivas y los ajustes que se hacen con frecuencia durante el tratamiento con la mayoría de los demás fármacos cardiovasculares, este enfoque «no selectivo» o «de talla única» del uso de clopidogrel, el inhibidor de P2Y₁₂ más ampliamente utilizado para prevenir la aparición de un evento trombótico catastrófico, resulta paradójico^{2,3}.

Durante mucho tiempo ha habido cierta reticencia a evaluar la función plaquetaria debido a la posible introducción de artefactos como consecuencia de los métodos de laboratorio, el reflejo incompleto del proceso trombótico *in vivo* real y la imposibilidad de establecer inequívocamente una relación causal entre los resultados de la prueba y la aparición del evento trombótico. En la última década se ha producido una notable mejora del conocimiento sobre la fisiología del receptor plaquetario, se han desarrollado bloqueadores del receptor P2Y₁₂ más potentes, que pueden superar algunas de las limitaciones del clopidogrel, y se ha comercializado el clopidogrel genérico, de menor coste. La introducción de análisis de la función plaquetaria de uso más sencillo que pueden evaluar de manera fiable el efecto antiagregante plaquetario de los bloqueadores del receptor P2Y₁₂ y de pruebas genéticas para realizar en el lugar de asistencia que permiten determinar con fiabilidad los polimorfismos genéticos asociados al metabolismo de los bloqueadores del receptor P2Y₁₂ (en especial clopidogrel y prasugrel) han estimulado un enorme interés por la monitorización del tratamiento antiagregante plaquetario y el tratamiento antiagregante plaquetario personalizado^{3,4}.

MECANISMOS DE LA FALTA DE RESPUESTA AL CLOPIDOGREL

Varias líneas de investigación indican claramente que la generación variable e insuficiente del metabolito activo es la principal explicación de la variabilidad y la falta de respuesta al clopidogrel cuando se observa un efecto de clopidogrel antiagregante plaquetario insignificante o nulo⁵. El grado variable de generación del metabolito activo tras la administración de clopidogrel podría explicarse: *a*) absorción intestinal variable o escasa que puede verse influida por el polimorfismo del gen *ABCB1*, y *b*) variabilidad funcional de la actividad de la isoenzima del CYP (citocromo P450) que se ve influida por interacciones farmacológicas y polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican las isoenzimas del CYP⁵.

Numerosos estudios han evaluado la influencia de los polimorfismos de un solo nucleótido tanto del gen que codifica el *CYP2C19* como del gen del transportador de glucoproteína P (*ABCB1*) en la variabilidad de la respuesta a clopidogrel y los resultados clínicos⁵. Los polimorfismos de un solo nucleótido más ampliamente analizados y más frecuentes son el *CYP2C19*2* (alelo de pérdida de función o *LoF*), que se asocia a ausencia completa de actividad enzimática, y el **17* (alelo de ganancia de función), que se asocia a aumento de la expresión y la actividad enzimáticas⁶. Se demostró menor exposición al metabolito activo de clopidogrel en plasma (reducción relativa del 32%; $p < 0,001$) y menor inhibición plaquetaria (reducción absoluta del 9% respecto al valor basal; $p < 0,001$) en portadores sanos de al menos un alelo de *CYP2C19 LoF* en comparación con los no portadores⁷. En el primer estudio de asociación de genoma completo, llevado a cabo en individuos amish sanos, el *CYP2C19*2* fue el único polimorfismo de un solo nucleótido asociado a la variabilidad de la respuesta a clopidogrel y

explicó tan solo un 12% de la variación de la agregación plaquetaria frente al ADP después del tratamiento con clopidogrel. En un estudio para replicar los resultados en pacientes tratados con ICP, los portadores del alelo *CYP2C19*2* presentaron una tasa de eventos cardiovasculares ~2,4 veces superior a la de los no portadores⁸. En un metanálisis colaborativo de diversos ensayos clínicos en los que participaron sobre todo pacientes sometidos a ICP (el 91%; el 55% tenía síndrome coronario agudo [SCA]), hubo un aumento del riesgo de la variable de valoración combinada formada por muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus en los portadores de un alelo *LoF* (razón de riesgos [HR] = 1,55; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,10-2,17; $p = 0,01$), así como en los portadores de dos alelos *LoF* (HR = 1,76; IC95%, 1,24-2,50; $p = 0,002$) en comparación con los no portadores. Se observó un aumento significativo del riesgo de trombosis del *stent* tanto en los portadores de un alelo *LoF* (HR = 2,67; IC95%, 1,69-4,22; $p < 0,0001$) como en los portadores de dos alelos *LoF* (HR = 3,97; IC95%, 1,75-9,02; $p = 0,001$) en comparación con los no portadores⁹.

Los posteriores análisis retrospectivos de ensayos realizados en pacientes sin ICP no mostraron asociación significativa entre ser portador del alelo *CYP2C19 LoF* y una evolución clínica adversa. La relación del estado de portador del alelo de ganancia de función (*CYP2C19*17*) y de los genotipos *ABCB1* y paraoxonasa-1 con la respuesta antiplaquetaria y los resultados clínicos en los pacientes tratados con clopidogrel no son concluyentes por el momento⁹⁻¹². Además, el estado de portador del alelo *LoF* es un importante predictor independiente de la respuesta farmacodinámica a clopidogrel y de los resultados clínicos en los pacientes de alto riesgo tratados con clopidogrel sometidos a ICP. En 2009, la *Food and Drug Administration* indicó que los profesionales de la asistencia sanitaria deben ser conscientes de que se dispone de pruebas para determinar el genotipo y de que la respuesta antiagregante plaquetaria en los metabolizadores lentos aumenta con el uso de dosis altas de clopidogrel. La *Food and Drug Administration* recomendó también el uso de otros medicamentos antiagregantes plaquetarios u otras estrategias de administración de clopidogrel alternativas para los metabolizadores lentos¹³.

Por último, se debe señalar que la isoenzima *CYP2C19* no es el único factor que determina la respuesta antiagregante plaquetaria a clopidogrel, ya que incluso en los metabolizadores lentos se ha observado cierto grado de inhibición plaquetaria cuando no se espera actividad enzimática alguna. En un estudio de individuos sanos con el genotipo metabolizador rápido de *CYP2C19* homocigoto, se administró clopidogrel 75 mg/día durante 9 días. En ese estudio, todos los factores identificados juntos explicaban solo un 18% de la variación interindividual de los parámetros farmacocinéticos y un 32-64% de la variación interindividual de la función plaquetaria medida con el ensayo VASP-P (fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores), el análisis VerifyNow P2Y₁₂ y la agregación plaquetaria inducida por ADP según el análisis convencional¹⁴. Se ha demostrado que la estimulación de la actividad de *CYP3A4* producida por la rifampicina y por la hierba de San Juan y la de la actividad de *CYP1A2* producida por el consumo de tabaco potencian la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel¹⁵⁻¹⁷. El efecto del consumo de tabaco en la acción antiagregante plaquetaria del clopidogrel se ha asociado con los resultados clínicos y puede explicar en parte la «paradoja del fumador»¹⁸. Por el contrario, los productos que compiten con el clopidogrel por el CYP o lo inhiben atenúan el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel. Se ha observado una disminución de la respuesta farmacodinámica al clopidogrel con la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, estatinas lipófilas y antagonistas del calcio metabolizados por las isoenzimas *CYP2C19* y *CYP3A4*¹⁹⁻²¹. Aunque en algunos estudios *ex vivo* se ha demostrado una disminución del grado de inhibición plaquetaria inducido por el clopidogrel tras la administración

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3013866>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3013866>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)