

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 6 N° 3, Marzo 2017

Resúmenes Destacados

Eficacia de la solución de cardioplejia con carvedilol

Haukeland University Hospital; University of Bergen; Bergen, Noruega y otros centros participantes. Pág. 6

Uso de clopidogrel luego de la cirugía de revascularización miocárdica

Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, Brasil; Duke University Medical Center, Durham, EE.UU. y otros centros participantes. Pág. 9

Efecto de las estatinas en la densidad del calcio arterial coronario y su relación con la estabilidad de la placa

Zhejiang University, Hangzhou, China. Pág. 12

Fuentes de variabilidad de la respuesta al clopidogrel

University of Florida at Lake Nona, Orlando, EE.UU. y otros centros participantes. Pág. 15

Resumen Especial

Polimorfismos del gen P2Y12 y eficiencia del clopidogrel

PNU	Sensible al clopidogrel (n = 184)	Resistente al clopidogrel (n = 24)	CHI al cuadrado	Valor de p
rs7428575 T>G				
TT	62 (40.3%)	12 (50.0%)		Ref.
TG	49 (31.8%)	9 (37.5%)	0.048	0.826
GG	43 (27.9%)	3 (12.5%)	3.052	0.081
rs2046934 C>T				
CC	23 (14.9%)	9 (37.5%)		Ref.
CT	54 (35.1%)	8 (33.3%)	3.301	0.069
TT	77 (50.0%)	7 (29.2%)	9.389	0.002
rs3732759 A>G				
AA	77 (50.0%)	6 (25.0%)		Ref.

En un estudio genético sobre el receptor plaquetario P2Y12, se determinó que los polimorfismos de los genes rs2046934 y rs3732759 se asocian con el riesgo de enfermedad coronaria y con la eficiencia del tratamiento con clopidogrel.

Chonbuk National University Hospital, Zhengzhou, Corea del Sur. Pág. 3

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Associations of *P2Y12R* Gene Polymorphisms with Susceptibility to Coronary Heart Disease and Clinical Efficacy of Antiplatelet Treatment with Clopidogrel

de
Yang HH, Chen Y, Gao C

integrantes de
Henan Provincial People's Hospital, Henan Zhengzhou, China

El artículo original fue editado por
Cardiovascular Therapeutics,
Ago 2016

Polimorfismos del gen *P2Y12R* y eficiencia del clopidogrel

En un estudio genético sobre el receptor plaquetario P2Y12, se determinó que los polimorfismos de los genes *rs2046934* y *rs3732759* se asocian con el riesgo de enfermedad coronaria y con la eficiencia del tratamiento con clopidogrel.

Introducción

La enfermedad coronaria (EC) abarca diferentes situaciones clínicas, tales como el infarto de miocardio (IM), la aterosclerosis coronaria y la insuficiencia cardíaca isquémica. Es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y en algunos países su tasa de mortalidad está en aumento. Algunos de los factores de riesgo para su aparición son la edad avanzada, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la dislipidemia y la obesidad. En estudios genómicos previos se ha determinado la participación de varios genes en su génesis. El receptor de adenosín difosfato (ADP) plaquetario P2Y12 es el responsable de estabilizar y amplificar la agregación plaquetaria. Los inhibidores receptor P2Y12, como el clopidogrel y el prasugrel, se utilizan habitualmente por su actividad antiagregante plaquetaria en la EC.

El gen humano del receptor P2Y12 se halla en el cromosoma 3q21-q25 y se expresa en plaquetas, megacariocitos y tejidos cerebrales. El receptor consiste en 342 aminoácidos y actúa a través de una proteína G inhibiendo la actividad de la adenil ciclasa, lo cual, a su vez, amplifica la respuesta de agregación plaquetaria. La importancia del gen del receptor P2Y12 lo convierte en un objetivo promisorio para el tratamiento de la

EC. En un estudio se demostró que el clopidogrel logró reducir significativamente los eventos isquémicos en pacientes con EC. No obstante, del 5% al 44% de los sujetos tratados no tuvieron una respuesta de inhibición plaquetaria. Así, los autores plantean que esto se asocia con polimorfismos del gen del receptor P2Y12.

En una base de datos genéticos se determinó que existen tres polimorfismos de nucleótido único (PNU) detectables: *rs7428575* T>G, *rs2046934* C>T y *rs3732759* A>G. En este estudio se propuso investigar la relación entre estos tres PNU y la susceptibilidad a EC y a la eficiencia clínica del tratamiento antiagregante plaquetario con clopidogrel.

Métodos

Desde mayo de 2014 hasta mayo de 2015 se seleccionaron 178 pacientes con EC del *Henan Provincial People's Hospital*, China. Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron: pacientes en tratamiento antiagregante plaquetario (aspirina o clopidogrel), edad mayor o igual a 18 años, tratamiento con clopidogrel previo durante al menos 6 meses y ausencia de consanguinidad con otro sujeto de estudio. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, alergia a la aspirina o clopidogrel, endocarditis infecciosa, altera-

Tabla 1. Análisis de los haplotipos de los tres polimorfismos genéticos del receptor P2Y12 en los grupos de casos y controles.

Haplotipo	Grupo control (n = 182)	Grupo de casos (n = 178)	CHI al cuadrado	Valor de p	Odds ratio e intervalo de confianza del 95%
GTA	27 (7.40%)	9 (2.60%)	8.71	0.003	0.33 (0.16-0.72)
GTG	125 (3.43%)	141 (3.95%)	2.08	0.149	1.25 (0.92-1.69)
TCA	94 (2.58%)	126 (3.54%)	7.76	0.005	1.57 (1.14-2.17)
TTA	118 (3.24%)	69 (1.93%)	16.11	< 0.001	0.50 (0.35-0.70)

ción significativa de las enzimas hepáticas, alteraciones mentales graves, factores que podrían provocar la discontinuación prematura del tratamiento, antecedentes de sangrado o de coagulopatías, recuento de plaquetas por debajo del normal o hematocrito menor que el 30%. Como grupo control se seleccionaron 182 individuos sanos que concurrieron por un control de salud. Antes de realizarles una intervención coronaria percutánea, los pacientes con IM recibieron 300 mg de clopidogrel y 300 mg de aspirina, junto con 5000 UI de heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea cada 12 h durante una semana. El tratamiento con aspirina se continuó con una dosis de 300 mg diarios por un mes, seguida de 100 mg diarios indefinidamente. El tratamiento con clopidogrel continuó con una dosis de 75 mg diarios durante 9 meses. Los pacientes que no se sometieron a una ICP fueron tratados con 100 mg/d de aspirina y 75 mg/d de clopidogrel. Se utilizó la turbidimetría de plasma rico en plaquetas (PRP) antes de la administración del clopidogrel y después de ésta para determinar la agregación plaquetaria inducida por ADP. Se estipuló que existía sensibilidad al clopidogrel ante una disminución igual o mayor del 10% de la tasa de agregación plaqueta-

ria a los 10 días de tratamiento, mientras que la resistencia al clopidogrel se definió como una disminución menor del 10%. Las recolecciones de muestras de sangre para análisis se llevaron a cabo en la mañana antes de recibir el clopidogrel, y sin utilizar torniquete para evitar la activación plaquetaria. La agregación plaquetaria se evaluó con agregometría de transmitancia lumínica en el PRP. Para la detección de los polimorfismos se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa. La genotipificación se llevó a cabo con cromatografía líquida de alta resolución.

El seguimiento se realizó a un año del procedimiento. El criterio principal de valoración fue una composición de eventos cardíacos adversos graves, muerte cardíaca IM no fatal, angina inestable y necesidad de revascularización del vaso responsable.

Para el análisis estadístico se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Los valores cualitativos se compararon con la prueba de chi al cuadrado. Se estipuló como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los pacientes del grupo con EC fueron en total 178, con 107 varones y 71 mujeres, y una edad promedio

Tabla 2. Comparación de las frecuencias de genotipos para los tres polimorfismos de nucleótido único (PNU) del receptor P2Y12 entre los pacientes sensibles y resistentes al clopidogrel.

PNU	Sensible al clopidogrel (n = 154)	Resistente al clopidogrel (n = 24)	CHI al cuadrado	Valor de p
rs7428575 T>G				
TT	62 (40.3%)	12 (50.0%)		Ref.
TG	49 (31.8%)	9 (37.5%)	0.048	0.826
GG	43 (27.9%)	3 (12.5%)	3.052	0.081
rs2046934 C>T				
CC	23 (14.9%)	9 (37.5%)		Ref.
CT	54 (35.1%)	8 (33.3%)	3.301	0.069
TT	77 (50.0%)	7 (29.2%)	9.389	0.002
rs3732759 A>G				
AA	77 (50.0%)	6 (25.0%)		Ref.
AG	33 (21.4%)	5 (20.8%)	0.507	0.476
GG	44 (28.6%)	13 (54.2%)	5.727	0.017

de 58.1 ± 7.2 años. No existieron diferencias significativas en cuanto a edad y sexo con el grupo control. Tampoco hubo diferencias en cuanto a tabaquismo, nivel educativo y valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad. Sí se encontraron diferencias significativas en la presión arterial, el índice de masa corporal y los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y colesterol total.

Las frecuencias de genotipos de los tres PNU del gen de receptor P2Y12 fueron similares en los dos grupos. En cuanto a los alelos, no se encontraron diferencias en el caso del PNU rs7428575 T>G. El genotipo TT del rs2046934 C>T presentó una asociación negativa significativa con el riesgo de EC, mientras que el genotipo GG del rs3732759 A>G tuvo una relación positiva significativa con el riesgo de EC.

Los haplotipos GTA y TTA presentaron una asociación negativa con el riesgo de EC ($p < 0.05$), mientras que el TCA tuvo una correlación positiva ($p < 0.05$). El haplotipo GTG no se asoció de manera significativa con el riesgo de EC ($p > 0.05$) (Tabla 1).

Con respecto a la tasa de agregación plaquetaria, no se encontró una relación con el PNU rs7428575 T>G. Antes del tratamiento con clopidogrel, tampoco hubo asociación con los otros dos PNU. Luego del tratamiento con clopidogrel, sin embargo, se encontró que los pacientes con el genotipo TT del rs2046934 C>T tuvieron una menor tasa de agregación plaquetaria, mientras que los portadores del genotipo GG del rs3732759 A>G presentaron una tasa mayor. Además, los pacientes con EC y portadores del genotipo TT del rs2046934 C>T o del GG del rs3732759 A>G mostraron una diferencia significativa en la disminución de la tasa de agregación plaquetaria luego del tratamiento con clopidogrel en relación con los portadores de los otros genotipos.

Hubo 154 individuos sensibles al clopidogrel y 24 resistentes. Luego del tratamiento con clopidogrel, no se encontraron diferencias en la distribución de frecuencias del genotipo rs7428575 T>G. Los pacientes sensibles al clopidogrel presentaron con mayor frecuencia el genotipo TT del rs2046934 C>T y con menor frecuencia el genotipo GG del rs3732759 A>G, en comparación con los sujetos resistentes al clopidogrel (Tabla 2).

Todos los participantes completaron el año de seguimiento y se registraron eventos cardiovasculares graves en el 11.2%. No hubo diferencias con el genotipo rs7428575 T>G entre quienes presentaron eventos y quienes no los presentaron, mientras que entre estos últimos se encontró una mayor prevalencia del genoti-

po TT del rs2046934 C>T y menor del genotipo GG del rs3732759 A>G, en comparación con quienes sí tuvieron eventos cardiovasculares.

Discusión y conclusiones

La agregación de las plaquetas como respuesta a una alteración del endotelio es responsable de la formación aguda de un trombo en los vasos de sangre. En este estudio, la agregación plaquetaria se midió utilizando al ADP como agonista. La eficacia clínica del clopidogrel se basa en la inhibición del receptor plaquetario de ADP. Este receptor, llamado receptor P2Y12, presenta variaciones genéticas que, a su vez, pueden condicionar la respuesta clínica al clopidogrel. Recientemente se determinó que ciertos haplotipos de los polimorfismos genéticos del receptor P2Y12 se asocian con la agregación plaquetaria mediada por ADP y la enfermedad vascular. En este estudio se llevó a cabo un análisis genotípico de tres PNU, con el que pudo determinarse que existe una relación entre el TT del rs2046934 C>T y el AA del rs3732759 A>G y la tasa de agregación plaquetaria, así como con los eventos clínicos. No hubo influencias del genotipo rs7428575 T>G.

Es así que pudo establecerse la hipótesis que el rs2046934 y el rs3732759 desempeñan un papel importante en la agregación plaquetaria y podrán conferir susceptibilidad para la EC.

Las principales limitaciones del estudio están dadas por su tamaño pequeño y la falta de consideración de la interacción de los genes con factores ambientales. Los autores concluyen que los genotipos rs2046934 C>T y rs3732759 A>G se asociarían con el riesgo de EC y la respuesta terapéutica al clopidogrel. El estudio aporta una posible explicación a la variabilidad de la inhibición plaquetaria observada con el fármaco.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/153293

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Carvedilol-Enriched Cold Oxygenated Blood Cardioplegia Improves Left Ventricular Diastolic Function after Weaning from Cardiopulmonary Bypass

de Dahle GO, Salminen PR, Grong K y colaboradores

integrantes de Haukeland University Hospital; University of Bergen; Bergen, Noruega y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 30(4):859-868, Ago 2016

Eficacia de la solución de cardioplejia con carvedilol

El agregado de carvedilol intracoronario durante la cardioplejia demostró mejorar el estrés oxidativo y la función diastólica.

Introducción y objetivos

En la recuperación cardiovascular luego de la circulación extracorpórea (CEC) se observa disfunción ventricular transitoria, que suele ser atribuida a factores como la lesión por isquemia/reperfusión, la apoptosis, la desensibilización de los receptores adrenérgicos, el estrés oxidativo y la sobrecarga de potasio. Los estudios experimentales y clínicos demostraron beneficios con la utilización de beta bloqueantes (betaB) en el perioperatorio de la cirugía cardíaca; sin embargo, la disfunción ventricular y la hipotensión en el posoperatorio inmediato hacen imposible su uso sistémico.

El carvedilol ejerce un efecto betaB no cardioselectivo y bloqueante alfa, adrenérgico, con efectos antioxidantes, y demostró efectos superiores a otros betaB en términos de cardioprotección en el contexto de la enfermedad coronaria y la reperfusión.

La solución de cardioplejia hiperpotasémica, fría, con oxigenación intermitente es la considerada en la actualidad para la protección cardíaca durante la circulación extracorpórea.

Los autores refieren que el agregado de carvedilol a la solución de cardioplejia evitaría la hipotensión sistémica, por lo que llevaron a cabo un ensayo clínico para

evaluar si esta estrategia reduce la lesión por reperfusión y mejora la función cardíaca durante las primeras horas luego de la CEC.

Sujetos y métodos

Se utilizaron 26 cerdos de 43 kg en promedio; luego de 7 días de preparación, se los premedicó con ketamina, diazepam y atropina, y luego se los anestesió con isoflurano, midazolam, fentanilo y vecuronio. El soporte respiratorio se realizó mediante traqueostomía y ventilación mecánica. Al final del experimento, los animales, aún bajo efectos de la anestesia, recibieron eutanasia mediante potasio intracardíaco.

Se canularon la vena y la arteria femoral, se colocó un catéter urinario suprapúbico, se realizó esternotomía y pericardiotomía, implante de catéter en la aurícula, una apertura en la cava inferior y se instaló un presurómetro a través de la arteria mamaria interna izquierda; además, se implantó un catéter de Swan-Ganz desde la vena mamaria interna derecha. La CEC se realizó mediante canulación de la orejuela derecha y del tronco braquiocefálico. Se implantó un catéter en el ventrículo izquierdo a través de la orejuela izquierda y se infundió a 6.3 ml/kg/min una dosis alta de cardioplejia oxigenada, y luego dosis bajas cada 2 minutos

Tabla 1. Variables basales antes de la cardioplejia.

Variable	Carvedilol (n = 10)	Control (n = 10)	p*
Frecuencia cardíaca (lpm)	85 ± 4	79 ± 3	0.24
Presión de fin de sístole del ventrículo izquierdo (mm Hg)	104 ± 6	95 ± 4	0.19
Volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo (ml/m ²)	28 ± 2	29 ± 2	0.76
Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (mm Hg)	9.4 ± 0.7	10.3 ± 0.7	0.35
Volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (ml/m ²)	72 (77; 68)	79 (85; 73)	0.21
Índice de volumen sistólico (ml/m ²)	44 ± 3	50 ± 2	0.056
Índice cardíaco (l/min/m ²)	3.6 ± 0.2	4.0 ± 0.2	0.28
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	61 ± 3	64 ± 2	0.36
Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (mm Hg · ml/m ²)	3917 ± 314	4184 ± 225	0.50
Índice de volumen de fin de diástole del ventrículo derecho (ml/m ²)	140 ± 8	147 ± 7	0.54
Fracción de eyección del ventrículo derecho (%)	25 ± 1	25 ± 1	0.91
Tensión circunferencial (%)	-15.8 ± 1.5	-18.8 ± 0.6	0.08
Tensión longitudinal (%)	- 12.1 ± 0.9	-13.7 ± 0.9	0.23
Tensión radial (%)	27.2 (48.6; 24.9)	28.2 (36.6; 26.6)	0.85
Tasa de deformación circunferencial (s ⁻¹)	- 1.15 ± 0.10	-1.22 ± 0.05	0.50
Tasa de deformación longitudinal (s ⁻¹)	- 1.05 ± 0.04	-1.03 ± 0.03	0.75
Tasa de deformación radial (s ⁻¹)	2.27 ± 0.23	1.98 ± 0.10	0.25
Flujo circulatorio en el ventrículo izquierdo (ml/min/g) [†]	0.78 ± 0.03	0.75 ± 0.05	0.58
Flujo circulatorio en el ventrículo derecho (ml/min/g) [†]	0.56 ± 0.03	0.61 ± 0.05	0.33
Presión arterial media (mm Hg)	95 ± 5	86 ± 4	0.18
Presión media de la arteria pulmonar (mm Hg)	17.0 ± 1.6	17.1 ± 0.9	0.94
Presión venosa central (mm Hg)	4.8 ± 0.7	5.5 ± 0.6	0.42
Tasa de llenado pico del ventrículo izquierdo/volumen de fin de diástole (s ⁻¹)	3.9 ± 0.2	4.0 ± 0.3	0.88
Resistencias vasculares sistémicas (dyn s/cm ⁵ .m ²)	2025 ± 134	1646 ± 106	0.040

Los valores se expresan como media ± error estándar de la media o mediana (percentil 75; percentil 25).

*Valores de p a partir de pruebas de la t de dos muestras o pruebas de suma de rangos de Mann-Whitney.

[†]n = 9 en el grupo de carvedilol.

cada 20 minutos. El despinzamiento aórtico se realizó a los 100 minutos y, 20 minutos después, la decanulación.

Se aleatorizó a los animales a recibir 8 mg de carvedilol o placebo diluidos en 1000 ml de solución de cardioplejia. Las evaluaciones se realizaron cada 60 minutos hasta 3 horas luego del despinzamiento. Se evaluaron indicadores de contractilidad independientes de las condiciones de carga, como el trabajo eyectivo reclutable por precarga (TERP), la relación presión-volumen de fin de sístole (RPVFS) y la distensibilidad diastólica (DD), calculada como la relación de

presión de fin de diástole-volumen exponencial, y la relajación isovolumétrica.

La evaluación ecocardiográfica se realizó con equipos Vivid E9, con técnicas *speckle tracking* y Doppler tisular; fueron evaluadas por un operador que desconocía la intervención.

Luego de la eutanasia se retiró el corazón y se tomaron muestras de diferentes segmentos. Se evaluó el estrés oxidativo mediante las concentraciones de malondialdehído; además, la apoptosis se evaluó mediante la actividad de la caspasa-3 y del ensayo TUNEL para ADN. También se evaluó la tinción fluorescente de mi-

croesferas administradas y se realizó la determinación de troponina T ultrasensible.

El análisis estadístico fue el convencional para estadística descriptiva y comparativa; se utilizó el programa SPSS y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se lograron analizar 10 cerdos en cada grupo. No se hallaron diferencias en las características basales, salvo la resistencia vascular, que fue mayor en el grupo de carvedilol.

No se observaron diferencias en la presión o la frecuencia cardíaca entre ambos grupos, y tampoco en el gasto cardíaco y diferentes parámetros hemodinámicos.

Se observó una mayor TERP en el grupo de carvedilol a partir de las 2 horas, pero no se observó a las 3 horas. Tampoco se registraron diferencias en las mediciones ecocardiográficas con tensión y con Doppler tisular.

La presión intraventricular decayó más con el uso de carvedilol, así como otros parámetros de función diastólica, la RPVFS y la DD. En concordancia con dichos hallazgos, se comprobó una menor concentración de malondialdehído (marcador de estrés oxidativo) en el grupo de carvedilol. (Tabla 1)

Discusión y conclusiones

En este modelo experimental, el agregado de carvedilol a la solución de cardioplejia se asoció con una mejoría en la función diastólica (incremento en la distensibilidad y en la relajación isovolumétrica).

En el contexto de la CEC, el bloqueo beta adrenérgico podría preservar la función ventricular posoperatoria, con lo que se evitaría el efecto de la descarga masiva de adrenalina y noradrenalina sobre los receptores beta; dicho efecto había sido demostrado previamente con esmolol.

En este estudio no se observó un efecto positivo sobre el inotropismo o el cronotropismo.

El carvedilol evita la desensibilización de los receptores beta, pero en estudios experimentales se demostró que, a diferencia de otros betaB, no se produce una regulación en aumento de los receptores, ya que actuaría a nivel intracelular como un agonista sesgado, es decir, no estimula a la proteína G para activar la señalización del AMP cíclico mediante la adenil ciclasa. No obstante, el carvedilol podría estimular la vía de señalización del receptor de proteína G a través de la beta arrestina. No se evaluó el efecto de alfa bloqueantes en la desensibilización de dicho receptor,

pero en este estudio se comprobó con el carvedilol un incremento en la presión de fin de sístole del ventrículo izquierdo, lo que representaría un incremento en la poscarga. Sin embargo, dado que existían diferencias en las características basales de ambas poblaciones en las resistencias vasculares sistémicas al inicio del estudio, los autores sugieren tomar dichos resultados con cautela.

La reperfusión se asocia con el incremento de las especies reactivas del oxígeno debido a una oferta brusca de oxígeno y una caída de los mecanismos antioxidantes; dicho desequilibrio lleva a la muerte celular. Si bien se observó una menor concentración tisular de malondialdehído, lo que sugeriría menor estrés oxidativo, los marcadores de daño tisular, como la caspasa-3, la tinción de ADN con TUNEL y los niveles de troponina, fueron similares en ambos grupos. No obstante, en diversos estudios se demostró un efecto beneficioso con el carvedilol en cuanto a la limitación del área del infarto de miocardio. Los autores refieren que las concentraciones utilizadas en esta investigación fueron menores respecto de los otros estudios, pero dado que se administró en infusión intracoronaria, los resultados no son comparables.

Como limitaciones, se describe que se trató de un modelo de animales previamente sanos, por lo que los resultados no pueden extrapolarse completamente a los seres humanos. Además, el poder estadístico fue bajo, por lo que los resultados negativos deben tomarse con cautela.

En conclusión, el agregado de carvedilol intracoronario a la solución cardiopléjica durante la CEC redujo el estrés oxidativo y mejoró los parámetros de función diastólica, pero no disminuyó el daño por isquemia/reperfusión.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/153285

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Clopidogrel Use after Myocardial Revascularization: Prevalence, Predictors, and One-Year Survival Rate

de
Prates PR, Williams JB, Lopes RD y colaboradores

integrantes de
Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, Brasil ; Duke University Medical Center, Durham, EE.UU y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por
Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery
31(2):106-114, Abr 2016

Uso de clopidogrel luego de la cirugía de revascularización miocárdica

El clopidogrel fue utilizado en 1 de 5 pacientes luego de la cirugía de revascularización miocárdica, y no se asoció con mortalidad al año de seguimiento.

Introducción y objetivos

La terapia antiagregante plaquetaria es eficaz luego de una cirugía de revascularización miocárdica (CRM); sin embargo, no existe un consenso acerca de cuándo iniciarla y cómo combinarla. Aunque el clopidogrel ha demostrado reducción de eventos y de mortalidad, su utilización combinada con aspirina es menos frecuente que la monoterapia con aspirina. Aunque los antiagregantes plaquetarios se utilizan con el fin de prolongar la duración de los puentes venosos, se desconoce cuántos de los pacientes sometidos a una CRM reciben efectivamente el clopidogrel. En este estudio, los autores describieron las características clínicas y quirúrgicas de los pacientes sometidos a clopidogrel luego de una CRM, y analizaron la tasa de uso de dicho fármaco al año y su asociación con la mortalidad.

Pacientes y métodos

Se evaluaron 6587 pacientes consecutivos sometidos a CRM en el *Duke University Medical Center* (Durham, Carolina del Norte) entre 2000 y 2007. Se excluyeron los casos con cirugía valvular concomitante, reintervenciones y muerte hospitalaria, con lo que permanecieron para el análisis 5404 individuos. No se solicitó consentimiento informado de los participantes para este estudio. Se incluyeron casos que habían

requerido CRM en forma electiva o urgente, fuera con circulación extracorpórea (CEC) o sin ésta. Se definió muerte relacionada con la cirugía a aquella sucedida en los primeros 30 días. El seguimiento fue a un año, durante el cual se evaluaron los registros hospitalarios y farmacéuticos de dispensación de clopidogrel. Las variables discretas se describieron como números y porcentajes. Las variables continuas se describieron como media y su desviación estándar o mediana e intervalo intercuartílico (25-75) de acuerdo con su tipo de distribución. Las características basales y los hallazgos intrahospitalarios de los pacientes que recibieron o no el clopidogrel se compararon mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (*rank sum test*), para las variables continuas, y la prueba de chi al cuadrado o la prueba exacta de Fisher, para las variables categóricas. Dadas las diferencias conocidas en la evolución de los pacientes en función del uso o no de la CEC, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier no ajustadas para evaluar la mortalidad al año, estratificada por el uso o no del clopidogrel y de la CEC. Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para determinar cuáles fueron los predictores de la utilización del clopidogrel durante la hospitalización, que incluyó sólo las variables que en un análisis univariado habían presentado significación estadística ($p < 0.05$). El análisis de riesgos

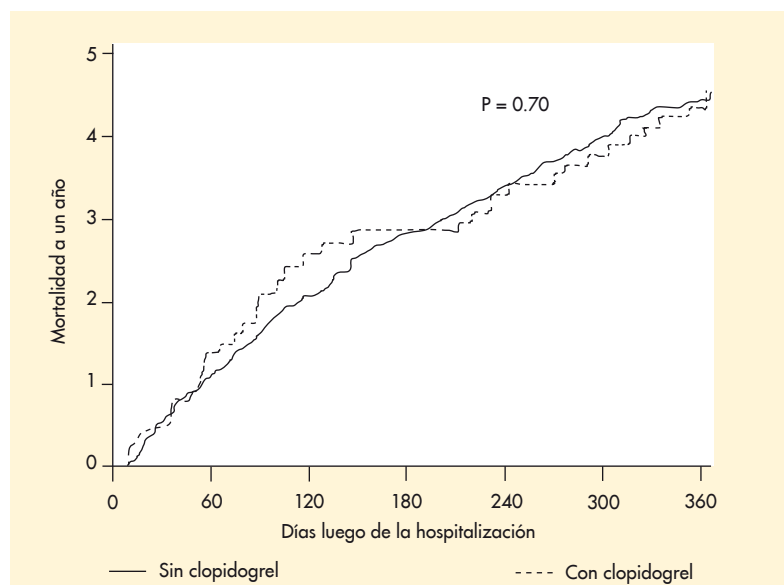


Figura 1. Mortalidad al año en función del uso de clopidogrel luego de la cirugía de revascularización miocárdica.

proporcionales de Cox se llevó a cabo para evaluar la asociación entre el uso o no del clopidogrel luego de la CRM y la mortalidad a un año de seguimiento. Se ajustaron los resultados a las variables previamente descritas en otro registro (*Project of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection IV*, PREVENT IV) que había detallado un modelo de mortalidad anual luego de la cirugía cardíaca en una cohorte de pacientes similar. Además, se realizaron ajustes en función del uso o no de aspirina, warfarina y CEC. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SAS versión 9.1.

Resultados

Se analizaron los resultados en 5404 pacientes, con una edad promedio de 64 años; el 29% era de sexo femenino y el 77%, de etnia blanca. La tasa de uso de clopidogrel luego de la CRM fue del 17.2% (931 pacientes). De ellos, 789 estaban vivos al año y, en ese momento, la tasa de uso de clopidogrel era del 39.8%. En la población que no recibió clopidogrel luego de la CRM, se observó una utilización del fármaco mencionado del 8.9% al año.

Los pacientes que recibieron clopidogrel eran más jóvenes y tenían más comorbilidades (factores de riesgo, eventos vasculares previos), pero menos incidencia de insuficiencia cardíaca. La tasa de uso de aspirina fue del 98%, sin diferencias entre los grupos. Los participantes que no recibieron clopidogrel habían tenido operaciones electivas en su mayoría. En ambos grupos, un 90% de los individuos recibió un puente con arteria mamaria interna izquierda.

Los predictores de uso de clopidogrel fueron la mala calidad de los puentes, el compromiso del tronco de la coronaria izquierda, el tiempo prolongado de CEC y el uso previo de clopidogrel, así como las angioplastias previas. Los predictores de no utilización

de clopidogrel en el análisis multivariado fueron la edad avanzada, el uso de la arteria mamaria interna izquierda, la cirugía electiva y el uso de aspirina antes de la operación y después de ésta.

No se observó una diferencia en la mortalidad al año con el uso o no del clopidogrel (4.7% y 4.5%, respectivamente; *hazard ratio* [HR]: 1.08, $p = \text{NS}$); sin embargo, se halló una interacción entre el uso de clopidogrel y la CEC, con una mortalidad menor en los pacientes que recibían clopidogrel y que habían sido operados sin CEC (HR: 0.47, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.19 a 1.13), en comparación con los que usaron CEC (HR: 1.35, IC 95%: 0.89 a 2.05, p para la interacción = 0.032). (Figura 1)

Discusión y conclusiones

Los principales hallazgos de este estudio son que el clopidogrel se utilizó en sólo 1 de cada 5 pacientes luego de la CRM (se trató de individuos con más antecedentes vasculares), en tanto que la mortalidad al año fue similar entre aquellos que recibieron o no clopidogrel.

El beneficio de los antiagregantes ya había sido demostrado, principalmente con aspirina, pero no existe un consenso acerca del momento de iniciarlos. Los estudios más recientes demostraron una mayor permeabilidad de los puentes venosos con la doble terapia antiagregante plaquetaria con aspirina y clopidogrel. Este último fármaco, administrado luego de un síndrome coronario agudo, ha demostrado una reducción de los infartos y la recurrencia isquémica, con una tendencia a reducir los accidentes cerebrovasculares y la mortalidad cardiovascular (estudio *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events CURE*). Este estudio pudo detectar qué factores se asociaron con el uso o no del clopidogrel y,

según los autores, al no existir ensayos clínicos en este contexto, los datos obtenidos son relevantes y pueden colaborar con la toma de decisiones. El clopidogrel se utilizó en pacientes más jóvenes pero con más antecedentes coronarios.

En la cohorte evaluada, se observó una mortalidad similar al año entre aquellos que recibieron o no clopidogrel. Sin embargo, se verificó una interacción favorable en el subgrupo que recibió clopidogrel y se operó sin CEC, en comparación con los que sí la requirieron (en ellos, la mortalidad fue mayor incluso que con aspirina sola). Según los autores, en las cirugías sin CEC existe una gran activación de las cascadas trombóticas, principalmente durante las primeras 24 horas, mientras que el efecto de la CEC provoca una inactivación plaquetaria que sería útil para mantener la permeabilidad de los injertos (justamente en ese grupo, el agregado de clopidogrel con mayor bloqueo de la actividad plaquetaria sería potencialmente riesgoso).

El estudio CURE había evaluado pacientes con síndromes coronarios agudos a los que se les administró clopidogrel, y los sujetos de dicho estudio que requirieron CRM presentaron una mayor tasa de sangrados graves; por ello, las normativas norteamericanas recomiendan suspender el clopidogrel al menos 5 días antes de la cirugía. La información para el uso de clopidogrel luego de una CRM proviene de estudios de observación, en pacientes con enfermedad coronaria aguda o estable.

Como limitaciones, se describe que se trató de un estudio de observación, con potenciales factores de

confusión, por lo que la relación entre el clopidogrel y la mortalidad o la supervivencia no puede ser considerada como causa-consecuencia directa. Además se trató de un ensayo de un único centro por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otros ámbitos. Asimismo, el análisis acerca del uso de clopidogrel al alta o al año fue retrospectivo e indirecto, además de incompleto. Finalmente, no se analizaron las causas para la suspensión del clopidogrel o su inicio.

En conclusión, en este estudio, un quinto de los pacientes usó clopidogrel luego de una CRM. No se demostró una reducción en la mortalidad al año con clopidogrel, pero parece haber beneficios en los individuos que fueron operados sin CEC. Se sugieren realizar ensayos clínicos aleatorizados para definir el papel del clopidogrel luego de la CRM.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153287

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Impact of Rosuvastatin on the Density Score of Coronary Artery Calcification in Coronary Artery Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale and Design of RosCal Study**

de
Zhang W, Luan Y, Wang M y colaboradores

integrantes de
Zhejiang University, Hangzhou, China

El artículo original fue editado por
Clinical Drug Investigation, Ago 2016

Efecto de las estatinas en la densidad del calcio arterial coronario y su relación con la estabilidad de la placa

Actualmente, se plantea que el aumento en la densidad del calcio arterial coronario se vincula con mayor estabilidad de las placas ateroscleróticas y, en consecuencia, con menor riesgo de eventos cardiovasculares. En este contexto, las estatinas podrían favorecer la calcificación y, de esta forma, ser una estrategia terapéutica útil en estos pacientes.

Introducción

Una de las principales características patológicas de la aterosclerosis es la calcificación. Por medio de la tomografía computarizada (TC) es posible evaluar el volumen y la densidad de la calcificación arterial coronaria (CAC) y, de esta forma, calcular el puntaje de Agatston, el método estándar de puntuación de este fenómeno. De manera característica, en pacientes diabéticos se observó que la CAC es más grave que en la población general, y actualmente se sugiere que el aumento en la densidad de la CAC se asocia con menor riesgo de eventos cardiovasculares. En diversos estudios se observó un riesgo significativamente menor de eventos cardiovasculares en pacientes con placas extensamente calcificadas, en comparación con quienes presentaron calcificaciones puntuales. En este contexto, también se informó que, en pacientes con enfermedad coronaria (EC) estable, la calcificación de la placa es más densa que en los pacientes con síndrome coronario agudo. El volumen de la CAC de la placa es un factor de riesgo independiente con correlación positiva, de la EC y la enfermedad vascular cardíaca (EVC), según planteó el *A Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*; sin embargo,

la densidad de la CAC se asoció negativamente con el riesgo de CAC y EVC. De acuerdo con lo mencionado, es posible plantear que la densidad de la CAC se correlaciona, probablemente, con la estabilidad de la placa.

La CAC es mayor en pacientes tratados con estatinas, lo que favorecería la estabilidad de la placa. Sin embargo, los estudios que evaluaron este fenómeno se basaron en el volumen de la CAC y en el puntaje de Agatston, pero pocos enfatizaron en la densidad.

Las células óseas son capaces de secretar esclerotina, la cual, mediante la vía WNT (*wingless type*), modula la función de los osteoblastos y, según plantearon diversos estudios, se vincularía con la aparición de CAC, particularmente en pacientes con diabetes. Koos y col. estudiaron a pacientes con calcificación de la válvula aórtica (CVA) y demostraron que las concentraciones séricas de esclerotina eran mayores, y que estos incrementos podrían relacionarse con la gravedad de la CVA. A pesar de lo mencionado, actualmente no existen estudios prospectivos en pacientes con diabetes tipo 2 que exploren la relación entre los niveles séricos de esclerotina, la CAC y la aparición de EC. Por lo mencionado, se presume que el tratamiento con esta-

Tabla 1. Plan del estudio RosCal.

Actividad	Visita 0	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6
Mes de estudio	Día 0	Un mes + 7 días	3 meses + 7 días	6 meses + 7 días	12 meses + 7 días	18 meses + 14 días	24 meses + 14 días
Consentimiento informado	x						
Antecedentes clínicos y demográficos	x						
Criterios de inclusión y exclusión	x						
Examen físico	x	x	x	x	x		x
Signos vitales	x	x	x	x	x		x
ECG de 12 derivaciones	x	x	x	x	x		x
Medicación concomitante	x	x	x	x	x		x
Hemograma completo	x			x	x	x	x
GOT/GPT	x	x		x	x	x	x
CrS/BUN	x	x		x	x	x	x
PCR	x	x		x	x	x	x
LDLc	x	x		x	x	x	x
DMO	x			x	x	x	x
HbA _{1c}	x			x	x	x	x
Ecocardiografía	x			x	x		x
Ecografía carotídea	x			x	x		x
Concentración sérica de esclerotina	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcina, PTH, calcio sérico, fosfato sérico, 25-hidroxivitamina D	x			x	x		
Puntaje de densidad de CAC y volumen de CAC	x						x
Eventos adversos	x	x	x	x	x	x	x

ECG, electrocardiografía; GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT, glutamato piruvato transaminasa; CrS, creatinina sérica; BUN, nitrógeno ureico en sangre; PCR proteína C-reactiva; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; DMO, densidad mineral ósea; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; PTH, parathormona; CAC, calcificación arterial coronaria.

tinias tendría un efecto positivo en los niveles séricos de esclerotina, favoreciendo un aumento en la densidad de la CAC y, de esta forma, facilitando un aumento en la estabilidad de las placas ateroscleróticas inestables en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Métodos

El estudio ROSuvastatin on density score of coronary artery CALcification (RosCal) es el primer trabajo prospectivo, multicéntrico, abierto y de una sola rama que exploró la relación entre el tratamiento con estatinas, los niveles séricos de esclerotina y la densidad de la CAC. En este trabajo se administró rosuvastatina (20 mg/día) durante 24 meses en pacientes con EC, diabetes tipo 2 y CAC confirmada. El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio en el puntaje de la CAC, medido por angiografía coronaria por TC luego de 24 meses de tratamiento, en comparación con los valores basales. Los cambios en las concentraciones séricas de esclerotina y el efecto en el puntaje de volumen de la CAC fueron los criterios secundarios de valoración. En las visitas de seguimiento, realizadas los meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24, se realizaron

análisis bioquímicos de sangre, se midió la concentración de proteína C-reactiva (PCR) y los niveles de esclerotina sérica, se realizó un electrocardiograma y una ecografía carotídea, se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) y se registraron los eventos adversos (EA). El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y los pacientes brindaron su consentimiento informado.

Con el objetivo principal de validar la hipótesis de que el tratamiento con rosuvastatina (20 mg/día) aumentaría la densidad del puntaje CAC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y así explorar el mecanismo subyacente, se diseñó el presente estudio. La duración fue de 36 meses, de los cuales los primeros 12 fueron de reclutamiento y los restantes 24, de seguimiento. El objetivo secundario fue validar si el tratamiento con rosuvastatina (20 mg/día) aumentaría el nivel de esclerotina sérica en pacientes con EC y diabetes mellitus tipo 2 y, mientras tanto, observar el efecto de la rosuvastatina en el puntaje de volumen de la CAC. También, se buscó establecer la relación entre los niveles séricos de esclerotina y la densidad y el volumen de la CAC. Por último, se registraron los EA, incluida

las miopatías y las alteraciones hepáticas y renales, entre otros.

Entre octubre de 2015 y octubre de 2016 se incluyeron 122 pacientes con diabetes tipo 2 y EC, con un puntaje de CAC confirmado, en 2 centros médicos (*Sir Run Run Shaw Hospital of Zhejiang University* y *Zhejiang Hospital*). Los pacientes tratados con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes durante los 30 días previos fueron excluidos. Del mismo modo, fueron excluidos los pacientes que, durante el período de seguimiento, retiraron el consentimiento informado, violaron el protocolo o solicitaron abandonar el estudio, presentaron riesgo elevado o tuvieron un embarazo o una neoplasia maligna durante el período de seguimiento.

Con el objetivo de evaluar el riesgo estimado de presentar EC a 10 años, se elaboró el puntaje de riesgo de Framingham (*Framingham Risk Score [FRS]*). De acuerdo con éste, se considera que los individuos con riesgo bajo, intermedio y elevado tienen, a 10 años, un riesgo menor del 10%, del 10% al 20% o mayor del 20%, respectivamente, de presentar EC. La versión actualizada del FRS, publicada en 2001, incluyó las dislipidemias, el rango etario, el tratamiento antihipertensivo, el tabaquismo y los niveles de colesterol total; se excluyó a la diabetes debido a que se considera que los pacientes diabéticos presentan, a 10 años, un riesgo mayor del 20% de tener EC.

Durante 2 años se administraron 20 mg/día de rosuvastatina en los pacientes incluidos, y en cada visita de seguimiento se realizaron pruebas de sangre para medir las enzimas hepáticas (glutamato-oxalacetato transaminasa, glutamato piruvato transaminasa), la creatinina sérica (CrS), el nitrógeno ureico (BUN) y la PCR, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), y se registraron los EA. Cada 6 meses se realizó un hemograma completo y se midió la hemoglobina glucosilada y la DMO. La ecografía carotídea y las pruebas relacionadas con el calcio, se realizaron a los 6, 12 y 24 meses. Por último, la esclerotina se midió en cada visita de seguimiento mediante ELISA, y la TC angiográfica se efectuó al inicio del estudio y a los 2 años. (Tabla 1)

Discusión

En el presente estudio prospectivo, abierto y de una sola rama se evaluó el efecto del tratamiento con rosuvastatina (20 mg/día por 2 años) en el puntaje de densidad de la CAC en pacientes con EC y diabetes mellitus tipo 2. Los resultados de esta investigación permitirán determinar si la rosuvastatina es capaz de

augmentar la densidad de la CAC y, de esta forma, mejorar la estabilidad de la placa, y aportará información para establecer la relación entre los niveles séricos de esclerotina y la CAC.

A pesar de lo mencionado, el estudio tuvo ciertas limitaciones. En primer lugar, no incluyó una rama control por consideraciones éticas. En segunda instancia, tampoco hubiera sido correcto tratar a pacientes con riesgo cardiovascular elevado con una estatina de baja o moderada intensidad. En tercer lugar, los estudios previos que evaluaron el efecto de las estatinas en la calcificación demostraron que 80 mg/día de atorvastatina no eran suficientes para atenuar la progresión del volumen de la CAC en 12 meses. En cuarto lugar, la rosuvastatina en dosis de 40 mg/día no estaba aprobada en China hasta hace poco tiempo, por lo que es imposible la comparación entre rosuvastatina en dosis de 20 o 40 mg/día.

Conclusión

Los autores concluyen que, a pesar de que el estudio RosCal sólo pudo ser diseñado con las limitaciones mencionadas, se pueden diferenciar los efectos terapéuticos independientes de la rosuvastatina. Además, afirman que son necesarias investigaciones futuras con el objetivo de demostrar los diferentes efectos del tratamiento de distintas dosis de rosuvastatina en la densidad de la CAC en pacientes con EC y diabetes mellitus.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153303

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Identifying Clinically-Relevant Sources of Variability: The Clopidogrel Challenge

de
Samant S, Jiang XL, Schmidt S y colaboradores

integrantes de
University of Florida at Lake Nona, Orlando, EE.UU.
y otros centros participantes

El artículo original fue editado por
Clinical Pharmacology & Therapeutics, Ago 2016

Fuentes de variabilidad de la respuesta al clopidogrel

En este estudio se modeló el impacto simultáneo de varias fuentes potenciales de variabilidad de la respuesta al clopidogrel entre los pacientes.

Introducción

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario que se utiliza asiduamente para la reducción de los eventos isquémicos y el riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre los individuos en cuanto a su respuesta a las dosis estándares de clopidogrel, lo cual plantea un desafío clínico relevante. Se han llevado a cabo numerosos estudios con el fin de mostrar los mecanismos de esta variación entre los pacientes.

Este fármaco logra sus efectos farmacológicos a través de un metabolito activo (MA), el cual se produce gracias a la acción de cinco subtipos de enzimas de la familia del sistema enzimático citocromo P450 (CYP). Tanto el clopidogrel como su MA son degradados por la carboxilasa 1 (CES1). Una vez formado, el MA se une de manera irreversible al receptor P2Y12 de las plaquetas, lo cual inhibe su agregación y estabilización, con menor formación de trombos.

Los polimorfismos genéticos de las CYP y las interacciones farmacológicas son algunos de los factores que pueden influir en la variabilidad de la respuesta al clopidogrel. Se ha descrito la participación de diversos factores con impacto sobre esta variabilidad, tales como los polimorfismos con pérdida de función de la CYP2C19, la edad, la obesidad, el aumento de

la reactividad plaquetaria basal, la diabetes mellitus y el tabaquismo, así como el uso de inhibidores de la bomba de protones, de bloqueantes de los canales de calcio o de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Particularmente, existen muchos estudios que demostraron que la pérdida de función de la CYP2C19 aumenta el riesgo de eventos isquémicos, especialmente la trombosis del *stent* en los pacientes que se someten a una intervención coronaria percutánea. Se recomienda utilizar dosis más elevadas u otros antiagregantes en estos pacientes, aunque no esté recomendada la detección sistemática de esta mutación en los individuos con síndromes coronarios agudos.

Los polimorfismos de CYP2C19 son una de las fuentes principales de la variabilidad de la respuesta al clopidogrel entre los pacientes. Además, existe una variabilidad determinada por cada fenotipo producido por las mutaciones, los cuales se clasifican en metabolizadores ultrarrápidos (MU), metabolizadores extensivos (ME), metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores lentos (ML). De todas maneras, no existe un solo factor que muestre toda la variabilidad observada. En consecuencia, es necesaria una evaluación prospectiva y simultánea de todos los factores conocidos que afectan la relación entre dosis y respuesta del clopidogrel para determinar el impacto de cada factor individual. Los modelos matemáticos

y estadísticos se han utilizado en las últimas décadas como una herramienta para asistir a la creación de fármacos y la toma de decisiones sobre regulación. Además, pueden generar hipótesis para ser puestas a prueba en ensayos clínicos.

En este trabajo, los autores se propusieron aplicar conceptos del análisis poblacional farmacocinético y farmacodinámico (PFF), de la farmacología de sistemas y de modelos biológicos, con el fin de caracterizar las fuentes de variabilidad y su impacto en la relación entre dosis y respuesta del clopidogrel.

Métodos

En primer lugar, se diseñó un modelo mecánico que considera la absorción desde el intestino del clopidogrel, su bioactivación por las enzimas hepáticas CYP, su degradación por la CES1 y la unión irreversible del MA al receptor P2Y12. Se estimó que la presencia de un alelo con pérdida de función de la CYP2C19 disminuiría su actividad en un 50%, y que ambos alelos provocaban una actividad nula de la enzima. Además, se utilizaron datos fisiológicos sobre el flujo circulatorio hacia el hígado, así como la presencia del metabolito radiomarcado en orina y materia fecal para estimar la biodisponibilidad. Luego, se identificaron las relaciones entre las covariables de 2 ensayos clínicos para explicar la variabilidad residual. Finalmente, el modelo se confeccionó para comparar el impacto de cada uno de los factores en la relación entre dosis y respuesta, y la cuantificación de la variabilidad proveniente de otras fuentes.

Se utilizó el modelo PFF para caracterizar la concentración de clopidogrel y su MA en plasma, así como la agregación plaquetaria máxima (APM), en una población de 486 adultos de etnia amish, sanos. La variabilidad de la farmacocinética y la farmacodinamia entre los individuos se estimó utilizando un modelo de error exponencial. Se consideraron covariables los polimorfismos de CES1, CYP2C19, la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la altura y el peso. Las covariables del modelo se incorporaron mediante el método de inclusión progresiva, con un valor de $p < 0.05$, y eliminación retrógrada, con un valor de $p < 0.01$. Se consideró que los parámetros estructurales del modelo presentaban una distribución normal logarítmica. Las diferencias entre los valores predichos y observados de clopidogrel plasmático se modelaron utilizando un modelo de error proporcional. Un modelo de error aditivo se utilizó para las diferencias entre los valores de APM.

La selección del modelo se basó en los gráficos de exactitud del ajuste, en criterios de minimización de la convergencia, en la importancia fisiológica y en la caída del valor de la función objetiva.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de tipo Sobol para determinar la influencia de la varia-

bilidad de cada uno de los factores del modelo en las concentraciones plasmáticas del clopidogrel y su MA, así como la APM.

Resultados

Se construyó un modelo PFF de fundamento mecánico que integró tanto información de estudios *in vitro* como la proveniente de ensayos clínicos. De esta manera, se logró caracterizar la biodisponibilidad del clopidogrel y de su MA, junto con la APM. Luego de cuantificar el efecto de las variables genéticas y no genéticas (polimorfismos de CYP2C19 y CES1, edad, IMC y dosis), logró explicarse aproximadamente el 52% de la variabilidad de la exposición sistémica al MA, lo cual se traduce en una variabilidad residual no explicada de la APM del 8.46%. Estos hallazgos indicaron que existen otras fuentes de variabilidad no conocida, que afectan tanto la farmacocinética como la farmacodinamia.

El análisis de sensibilidad permitió identificar los parámetros con mayor influencia sobre los resultados del modelo. Los índices de sensibilidad estimados poseen un rango de 0 a 1, y mientras más cercano a 1, mayor es la contribución del parámetro a la variabilidad de los resultados del modelo. Pudo determinarse que el parámetro con mayor influencia fue la depuración mediada por CES1, seguido de la fracción de la dosis oral absorbida y los polimorfismos de CYP2C19. Además, se identificó que la APM antes del tratamiento contribuyó significativamente a la variabilidad de la APM durante la administración de clopidogrel.

Se estimó una reducción del 20% de la actividad de CES1 en los adultos sanos con el polimorfismo G143E, lo cual se tradujo en una disminución del 27% de la APM luego de 7 días de tratamiento con clopidogrel en una dosis estándar. A su vez, una menor fracción absorbida por vía oral de clopidogrel se correlacionó con una disminución de la APM.

En cuanto a los polimorfismos de la CYP2C19, las mutaciones con ganancia de función que dan lugar a los MU, no tuvieron un impacto significativo. Además, al comparar los MI y los ML con los ME, pudo observarse un aumento de la APM del 22% y el 43%, respectivamente. Este hallazgo se vio limitado por el hecho de que los sujetos ML estudiados eran sólo 6. En el modelo final, en el cual se tuvo en cuenta una dosis de carga de 300 mg y una de mantenimiento de 75 mg durante 7 días, se estimó un aumento de la APM del 13% en los MI y una reducción del 22% en los ML. Luego del análisis PFF, se estimó que existe una variabilidad residual entre sujetos del 18.7% debida a la actividad enzimática CYP al tener en cuenta sólo los polimorfismos de CYP2C19. Esto podría deberse a una diferente expresión de las enzimas en estos individuos. Al considerar las variables demográficas, se encontró que los sujetos mayores de 70 años presen-

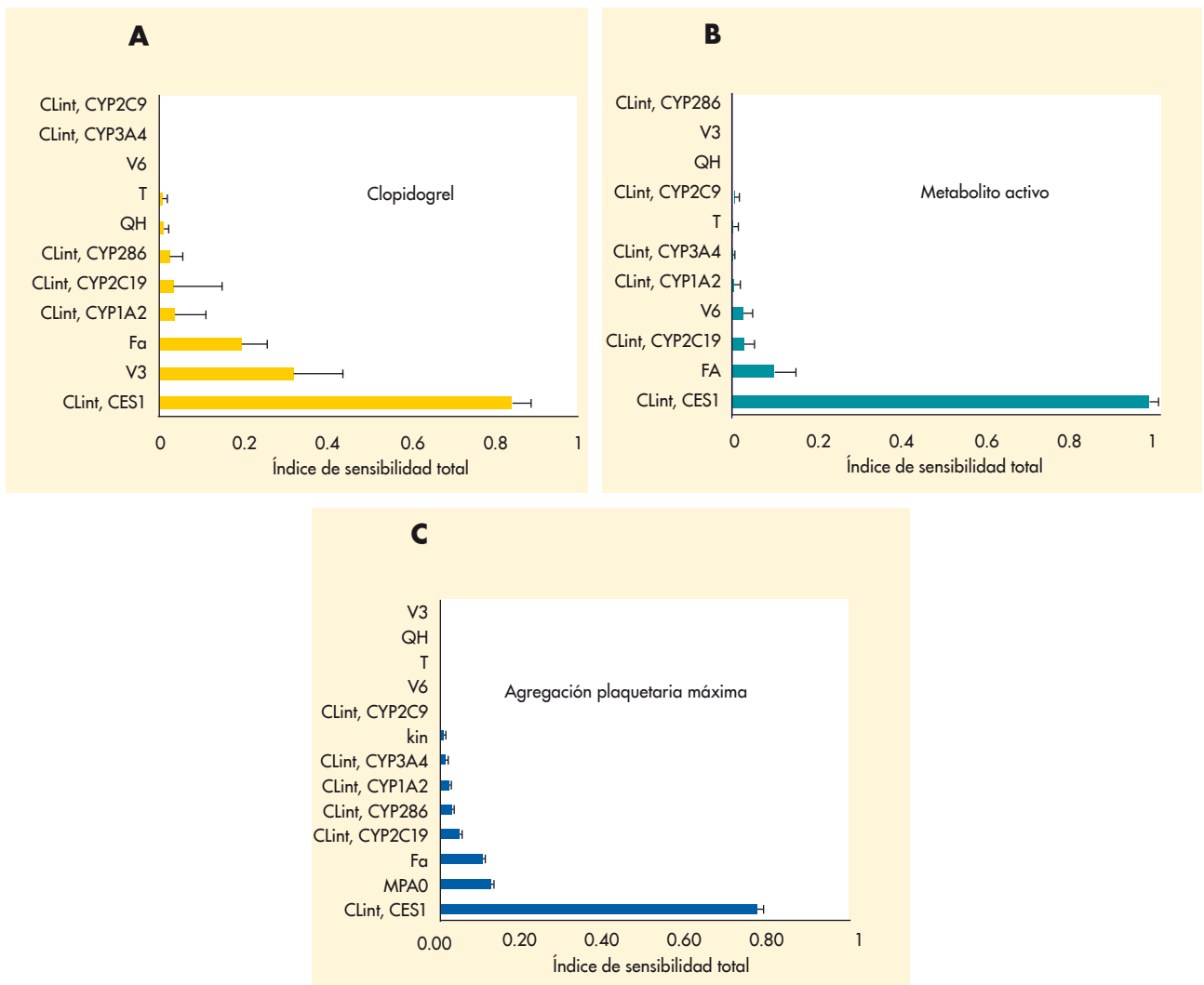


Figura 1. Análisis de sensibilidad de Sobol para el clopidogrel y su metabolito activo, así como la agregación plaquetaria máxima.

Se muestran los índices de sensibilidad para el área bajo la curva de la concentración de clopidogrel y su metabolito activo en plasma en las primeras 4 horas desde la administración de 75 mg por vía oral, y de la agregación plaquetaria máxima a las 6 horas luego de la última dosis de 8 días con 75 mg diarios de clopidogrel. Las barras representan los errores estándares y los intervalos de confianza del 95%.

tan una APM basal más elevada que los más jóvenes. Además, el IMC fue una covariable con impacto significativo sobre la depuración mediada por CYP y, por lo tanto, de la reactividad plaquetaria durante el tratamiento. La APM, tanto inicial como en tratamiento, es mayor en los ME obesos (IMC > 35) que en los que presentan sobrepeso (IMC entre 25 y 35) o peso normal (IMC < 25).

Finalmente, se estudió el grado de acuerdo entre el modelo PFF y una población amish de 486 sujetos sanos. Las predicciones del modelo sobre las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y su MA, así como sobre la APM, describieron razonablemente bien a las observaciones en la población real. (Figura 1)

Discusión y conclusiones

En este estudio se utilizó un modelo mecánico con análisis PFF y simulación estadística para identificar el impacto de las diferentes fuentes de variabilidad sobre

la relación entre dosis y respuesta del clopidogrel. La consideración simultánea de todos los factores podría ser útil para identificar a pacientes que podrían beneficiarse con dosis diferentes. A pesar de que el efecto del polimorfismo de CYP2C19 es significativo, continúa existiendo una variabilidad entre individuos no explicada por éste. Los resultados sugieren, además, que los pacientes con un mayor IMC podrían beneficiarse de una dosis más elevada.

El IMC elevado se ha asociado con una mayor reactividad plaquetaria, así como con eventos isquémicos adversos durante el tratamiento con dosis estándares de clopidogrel. Incluso se ha recomendado que los pacientes obesos reciban una dosis de carga de 600 mg.

La obesidad también se ha vinculado con un descenso de la expresión de las enzimas CYP3A4, con una menor activación del clopidogrel mediada por éstas. Además, pueden presentar una menor perfusión hepática, con menor llegada del fármaco al hígado para

ser metabolizado. De esta manera, en los pacientes obesos con enfermedad coronaria estable, se han detectado menores niveles del MA del clopidogrel.

En las simulaciones llevadas a cabo en este estudio, se sugiere que en los pacientes obesos puede ser necesaria una mayor dosis de mantenimiento de clopidogrel. En los individuos con un IMC < 25 que sean MI o ML, son necesarias dosis de mantenimiento de 150 mg y 225 mg, respectivamente, para alcanzar niveles de agregación plaquetaria similares a los ME. En los individuos con IMC > 35 que sean MI o ML, las dosis de mantenimiento necesarias ascienden a 300 mg y a más de 450 mg por día.

A pesar de que se alcanza una mejor inhibición de la agregación plaquetaria con dosis de carga de 600 mg y de mantenimiento de 150 mg, en los ensayos clínicos no se comprobó que esto se asociara con una reducción de los eventos cardiovasculares ni de la mortalidad.

Además del análisis de covariables con el modelo PFF, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad global con el fin de determinar el impacto de la variabilidad de cada uno de los parámetros sobre la variabilidad entre los individuos en la respuesta al clopidogrel. Los resultados del análisis de sensibilidad sugirieron que la variación de la actividad de la CES1 para degradar al clopidogrel es la que más impacta, tanto sobre las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y su MA como sobre la APM. Esto también había sido sugerido por los resultados de estudios *in vitro* y de ensayos clínicos que investigaron el papel de los polimorfismos de CES1. Sin embargo, la importancia clínica de este hallazgo es escasa, debido a lo infrecuente de los alelos G143E del gen CES1, y a la variación entre individuos en cuanto a la abundancia de la enzima

CES1 hepática. En el análisis de sensibilidad también se determinó la importancia de la absorción intestinal de clopidogrel sobre la variación entre individuos de la exposición a su MA y la APM. Esto podría deberse a que el clopidogrel es un compuesto con un pKa de 4.55 y solubilidad dependiente del pH, lo cual modificaría su absorción en los individuos de acuerdo con el pH estomacal.

En conclusión los autores elaboraron un modelo PFF de fundamento mecánico para caracterizar el impacto de los polimorfismos de CYP2C19, del IMC y la edad, así como las diferencias interindividuales en la fracción de absorción, la actividad del CYP, la depuración mediada por CES1 y la APM basal, sobre las concentraciones de clopidogrel y su relación dosis-respuesta. Este modelo podría ser útil para individualizar el tratamiento en función del genotipo de CYP2C19 y del IMC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153292



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Bagó.

Los Resúmenes SIIC fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

"Bagó en Cardiología y Metabolismo" es una publicación de Laboratorios Bagó S.A. para distribución gratuita entre los profesionales médicos. Los conceptos expresados en los artículos aquí publicados corresponden y son exclusiva responsabilidad de sus autores, no implicando en modo alguno que coincidan con la opinión del Laboratorio, el cual declina toda responsabilidad por las conclusiones que se pudieran derivar de su lectura.

Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.