



Lara Papay Ramírez

Farmacogenética de la terapia antiplaquetaria: estudio de coste-efectividad

Papay Ramírez L

UGC de Laboratorio. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Dirección para correspondencia: larapr.pr@gmail.com

Resumen

Objetivo: Determinar la relación coste-efectividad que supone genotipar a todo paciente con síndrome coronario agudo y/o sometido a intervención coronaria percutánea con *stent* que inicie terapia de inhibición de la agregación plaquetaria.

Método: Se analizan tres polimorfismos genéticos asociados con la respuesta al tratamiento con clopidogrel de un total de 200 pacientes. Aplicando algoritmos farmacogenéticos, se les pauta tratamiento antiplaquetario con clopidogrel o prasugrel en función de su condición metabolizadora. Se realiza un seguimiento de los pacientes a los 3, 6, 9 y 12 meses y se contabiliza el número de ingresos por eventos adversos. Se realiza un análisis de costes de los diferentes escenarios: no realizar estudio genético y pautar tratamiento con clopidogrel o con prasugrel y realizar estudio genético para personalizar el tratamiento en función de la condición metabolizadora.

Resultados: En nuestra población existe una prevalencia del 59% de pacientes sensibles al tratamiento con clopidogrel y un 41% resistente al tratamiento con este fármaco. Los pacientes portadores de 1 o 2 alelos CYP2C19 con pérdida de función, así como los pacientes con función disminuida del transportador ABCB1 tienen un riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayor con dosis estándar de clopidogrel que los pacientes no portadores. La terapia guiada por genotipo supone un ahorro económico frente a la opción más conservadora, que sería tratar todos los pacientes con prasugrel.

Conclusiones: La individualización del tratamiento antiplaquetario resulta coste-efectiva y supone una ventaja en la elección del tratamiento de menor riesgo con el fin disminuir la aparición de eventos adversos.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular; Clopidogrel; Polimorfismo; Farmacogenética; Agregación plaquetaria.

Pharmacogenetics antiplatelet therapy: cost effectiveness study

Abstract

Objective: The aim of the study is to make a cost effectiveness study about genotyping all patients with acute coronary syndrome and / or undergoing percutaneous coronary intervention with stent before initiate inhibition of platelet aggregation therapy.

Method: 200 patients undergoing percutaneous coronary intervention with stent were analyzed. Variability in clopidogrel response might be influenced by three polymorphisms in genes coding for drug metabolism enzymes (cytochrome P450 [CYP] family), and transport proteins (P-glycoprotein). Making a diagnostic genotyping test to apply pharmacogenetic algorithms allow an individualized antiplatelet therapy with clopidogrel or prasugrel to each patient. The patients were monitored at 3, 6, 9 and 12 months and the number of adverse events were counted. It was performed a cost analysis of different strategies: to treat patients with clopidogrel or prasugrel without make a genetic testing previously or individualize treatment according to the metabolism of each patient guided of their genotype.

Results: The genotype frequencies show a prevalence of 59% of patients sensitive to treatment with clopidogrel and 41% resistant to treatment with this drug. Carriers of 1 or 2 CYP2C19 loss of function alleles, as well as those with a decreased function of ABCB1 transporter, have a higher risk of subsequent cardiovascular events with a standard dose of clopidogrel than non carriers. Genotype-guided therapy saves money in front of the more conservative alternative that would be to treat all patients with prasugrel.

Conclusions: The individualized antiplatelet treatment is cost effective. This strategy would be an advantage in choosing the less risk treatment in order to decrease the occurrence of adverse events.

Keywords: Cardiovascular disease; Clopidogrel; Polymorphism; Pharmacogenetics; Platelet aggregation.

Introducción

Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos y la principal causa de defunción a nivel mundial. A pesar de ser una enfermedad que puede prevenirse actuando sobre los factores de ries-

go, en 2004 murieron 17,1 millones de personas en todo el mundo, lo que representa un 29% de todas las muertes registradas. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por esta patología a nivel mundial. Dentro del conjunto de enfermedades cardiovasculares, son la enfermedad isquémica cardiaca (12,8%) y la enfermedad cerebrovascular (10,8%) la primera y segunda causa de muerte en todo el mundo, única-

mente superado por las enfermedades infecciosas en países con bajos ingresos económicos.

En España, al igual que en el resto de países occidentales, la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones trombóticas constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad del conjunto de la población. En el año 2012, se produjeron un total de 122 097 defunciones por causas relacionadas con la enfermedad cardiaca, lo que supone un 30,3 % del total de defunciones en todo el país¹.

Según los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, en el año 2013 las enfermedades cardiovasculares originaron el 13,2% de las altas hospitalarias y suponen el 15,1% de las estancias totales. La estancia media en los hospitales públicos por causas relacionadas con la enfermedad cardiovascular es de 7,66 días. Las enfermedades del sistema circulatorio son la segunda causa de defunción (21,5%), por detrás de los tumores (24,2%).

En términos económicos, según un estudio del Departamento de Salud Pública de la Universidad de Oxford, las enfermedades coronarias representan la mayor carga económica del gasto sanitario español, alcanzando el 7% del total (casi 7000 millones de euros al año). Del total, unos 4000 millones corresponden al gasto sanitario empleado en el tratamiento de la enfermedad, mientras que los 3000 millones restantes se reparten entre pérdidas de productividad debido a enfermedad o mortalidad prematura y cuidados prestados a enfermos cardiovasculares por familiares y amigos.

Síndrome coronario agudo

Los síndromes coronarios agudos (SCA) configuran la expresión más frecuente de enfermedad cardiovascular.

Según datos publicados en la *Revista Española de Cardiología*, se estima que en 2013 hubo cerca de 115 000 personas afectadas por esta patología. El síndrome coronario agudo comprende el conjunto de síntomas clínicos atribuibles a la obstrucción de las arterias coronarias por rotura o erosión de una placa vulnerable y compatibles con isquemia miocárdica aguda crítica. Engloba:

- El infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST.
- El IAM sin elevación del segmento ST.
- La angina inestable.

En la mayoría de los casos el síndrome coronario agudo se produce por una inadecuada perfusión miocárdica ocasionada por la aparición de una obstrucción coronaria. Esta obstrucción es causada por la aparición de un trombo intracoronario que se desarrolla tras la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica.

Las placas de ateroma pueden llegar a crecer de forma muy importante y a pesar de ello permanecer silentes durante décadas o producir únicamente signos de cardiopatía estable (angina de esfuerzo). Por el contrario, se ha documentado que la mayoría de lesiones que desencadenan la aparición de un síndrome coronario agudo son placas que ocasionan estenosis de menos del 50% de la luz del vaso. La rotura de estas placas no críticas pone en contacto el core lipídico con la sangre, induciendo la agregación plaquetaria y la formación del trombo intracoronario responsable de la mayoría de síndromes coronarios agudos².

La implementación de un tratamiento de reperfusión se debe tratar como una urgencia y el avance en el manejo de estos pacientes ha supuesto una

importante reducción de la mortalidad. Cuanto antes se repermeabilice el vaso obstruido menor será la magnitud de la necrosis y mayor la sobrevida.

Tratamiento de la enfermedad coronaria

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad coronaria son disminuir los episodios de dolor u otros síntomas de la enfermedad, evitar un nuevo infarto y prolongar la vida del paciente.

Se consideran tres posibles tratamientos:

- Terapia farmacéutica: cuando la aterosclerosis se identifica en una fase temprana, se puede prescribir medicación como nitratos, -bloqueantes, bloqueadores del canal de calcio, aspirina o fármacos que rebajan el nivel de colesterol (estatinas). Estas medicinas pueden ralentizar el progreso de la enfermedad o aliviar los síntomas.
- Cirugía de *bypass*: Se trata de una cirugía de revascularización coronaria. Consiste en tomar una sección de vaso sanguíneo sano de otra localización (brazo, pecho o pierna) y conectarlo en la arteria coronaria obstruida ligeramente separada del punto del obstáculo. Esto crea una nueva vía para que la sangre fluya alrededor del obstáculo (*bypass*) en la arteria y pueda llegar al corazón.
- Tratamientos mínimamente invasivos: Es una alternativa a la revascularización coronaria de la que se pueden beneficiar algunos pacientes por ser mínimamente invasiva. Entre estos tratamientos se incluyen:
 - La angioplastia coronaria con balón: se conoce como intervención coronaria percutánea (ICP) y consiste en utilizar un balón para

dilatar la pared interior de la arteria y permitir que la sangre fluya con una frecuencia normal o casi normal.

- Implantación de un *stent*: se utiliza un dispositivo denominado *stent* para restaurar el flujo sanguíneo en la arteria coronaria. Un *stent* es un tubo de malla metálico muy pequeño y extensible, hecho de metal como acero inoxidable o aleación de cobalto. Como en un procedimiento de angioplastia con balón, el *stent* se monta sobre un balón muy pequeño que se expande dentro de una arteria para comprimir la placa contra la pared arterial, ampliar la abertura del vaso y restaurar el flujo sanguíneo.

Actualmente, la implantación de un *stent* para mantener una arteria coronaria abierta y mantener el flujo sanguíneo después de una angioplastia es una práctica muy común. Ayudan a reducir un bloqueo recurrente o un estrechamiento después de un procedimiento de angioplastia, proporcionando un apoyo estructural permanente. Además de proporcionar este apoyo, algunos *stent* están recubiertos de un fármaco para reducir el riesgo de un nuevo estrechamiento de la arteria. Tanto los *stent* convencionales (sin recubrimiento de fármaco) como los *stents* recubiertos de fármaco pueden volver a dilatar las arterias coronarias eficazmente.

En algunas ocasiones, el uso de *stents* puede provocar lo que se conoce como trombosis del *stent*. La trombosis del *stent* es un coágulo de sangre que aparece tras la implantación del *stent*. En un porcentaje pequeño de pacientes con *stents*, las células sanguíneas pueden volverse pegajosas y aglomerarse para formar una pequeña masa o coágulo. Cuando se forma un

coágulo de sangre, este puede bloquear el flujo libre de la sangre a través de la arteria y provocar un ataque cardíaco o incluso la muerte. La trombosis del *stent* puede ocurrir en pacientes con *stents* tanto convencionales (sin recubrimiento de fármaco) como recubiertos de fármaco. Para evitarlo, los pacientes sometidos a angioplastia e implante de *stent* inician un tratamiento antiplaquetario tras la intervención y hasta que el *stent* queda perfectamente integrado en la pared de la arteria coronaria.

Terapia antiplaquetaria

Numerosos estudios han puesto de manifiesto el efecto preventivo del tratamiento antiagregante plaquetario doble 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 un año y ácido acetilsalicílico de por vida.

La trombosis post-*stent* es una complicación severa de las intervenciones percutáneas, pudiendo progresar a infarto de miocardio hasta provocar la muerte del paciente. La recidiva de trombosis a pesar de la instalación de *stents* liberadores de fármacos obligan a mantener una terapia con antiagregantes plaquetarios por periodos de hasta 12 meses, si el paciente no presenta riesgo significativo de sangrado.

La terapia antiplaquetaria con clopidogrel forma parte de los protocolos de intervención intracoronaria y es ampliamente utilizada entre las terapias antitrombóticas. El clopidogrel es un profármaco perteneciente al grupo de las tienopiridinas, que se transforma a

nivel hepático en un metabolito activo a través de la vía enzimática del citocromo P450, especialmente mediante el CYP2C19³. Está indicado en terapia de doble antiagregación con ácido acetilsalicílico en el tratamiento del síndrome coronario agudo, pacientes con infarto agudo de miocardio y prevención de acontecimientos ateroscleróticos y tromboembólicos, incluyendo el accidente cerebrovascular.

Se trata del segundo medicamento más altamente prescrito en uno de los procedimientos médicos más comúnmente realizado y, sin embargo, numerosos estudios han demostrado que la respuesta de los pacientes al tratamiento con clopidogrel es muy heterogénea y no todos los pacientes se benefician de la respuesta⁴.

La búsqueda de nuevos fármacos con mayor efecto inhibitor y una menor variabilidad puede mejorar el efecto beneficioso en los pacientes con enfermedad coronaria en cuanto a la prevención de episodios recurrentes.

El prasugrel, una tienopiridina de tercera generación, es un profármaco que se administra por vía oral y debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo antes de ejercer su efecto. La principal diferencia farmacocinética respecto al clopidogrel es que el prasugrel se convierte en su metabolito activo de manera más efectiva, lo que proporciona una inhibición plaquetaria superior, con un inicio de acción más rápido y una menor variabilidad interindividual de respuesta, incluso cuando el clopidogrel se administra en pautas de dosis altas.

Farmacogenética en Cardiología

La variabilidad con la que los pacientes responden a los medicamentos depende de factores de sobra conoci-

dos como pueden ser la edad, el sexo, la función hepática y la función renal; pero cada vez es más evidente que los factores genéticos juegan un papel importante en su justificación.

Los estudios genéticos son los que estudian los genes que influyen en la actividad, el metabolismo o el transporte de un fármaco, con la finalidad de identificar los polimorfismos genéticos que originan la variabilidad del efecto. Estos estudios permiten la selección más adecuada del fármaco y la indicación de la dosis correcta para un determinado paciente, consiguiendo así una aproximación terapéutica más eficaz y segura.

La información que deriva de estos estudios se va incorporando progresivamente en la información que acompaña a muchos medicamentos. La Food and Drug Administration de los EE. UU. (FDA) contiene información personalizada sobre farmacogenética en más del 10% de los fármacos que aprueba. En marzo de 2010, la FDA puso una advertencia en la que recomienda que los profesionales sanitarios apliquen la farmacogenética para conocer el polimorfismo genético de los pacientes como herramienta de ayuda para la toma de decisiones clínica⁵.

CYP2C19

Son varios los estudios que han demostrado la importancia de la determinación del genotipo CYP2C19 en el tratamiento con clopidogrel^{6,7}. En los pasos de oxidación hepática que convierten el clopidogrel en su metabolito activo intervienen diversas isoenzimas del CYP.

CYP2C19 es una importante enzima de metabolización de fármacos que cataliza la biotransformación de muchos fármacos clínicamente útiles, incluyendo antidepresivos, barbitúricos,

inhibidores de la bomba de protones, antipalúdicos y fármacos antitumorales. Los portadores de alelos con reducción de función de CYP2C19 tienen menor formación del metabolito activo, menor inhibición plaquetaria y, por lo tanto, mayor probabilidad de fracaso del tratamiento con un alto riesgo de eventos cardiovasculares adversos como muerte, infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Según el estudio de Mega *et al.* en 2009, los sujetos sanos tratados con clopidogrel y portadores de al menos un alelo CYP2C19 de función reducida presentaban una reducción del 32,4% de la exposición plasmática al metabolito activo de clopidogrel, en comparación con los no portadores ($p < 0,001$)⁸.

ABCB1

Algunos transportadores ABC participan en la desintoxicación de endobióticos y xenobióticos hacia el plasma, la bilis y la orina, protegiendo a las células de sustancias tóxicas. El gen de resistencia a múltiples drogas humano ABCB1 pertenece a esta familia y codifica una proteína de la membrana celular llamada glicoproteína P intestinal y denominada MDR1. Los pacientes portadores de dos variantes alélicas del ABCB1 pueden presentar una reducción de la generación del metabolito activo tras la administración de una dosis de carga de clopidogrel. Se han descrito más de 15 polimorfismos del gen MDR1, el más relevante de ellos, por su proyección clínica, es el polimorfismo C3435T del exón 27 del gen. Este polimorfismo se correlaciona con un fenotipo de menor expresión de la proteína en la membrana de los enterocitos, lo que conlleva a una mayor absorción intestinal y una menor disponibilidad de la droga en el torrente sanguíneo.

En el estudio de Simón *et al.* de 2009, se asocia la presencia de variantes alé-

licas con una tasa más alta de episodios cardiovasculares tras un año de seguimiento a pacientes con infarto agudo de miocardio a los que se les pautó tratamiento con clopidogrel⁹.

La farmacogenética es clave para elegir alternativas de tratamiento individualizadas y coste-efectivas sin comprometer la seguridad del paciente. Conocer la condición metabolizadora de cada usuario mediante el genotipado para pautar la terapia antiplaquetaria que más le convenga es una necesidad cada día más evidente. El avance tecnológico de los últimos tiempos permite realizar de forma cada vez más económica estos estudios y con ello estamos consiguiendo realizar una atención al paciente cada más segura sin comprometer los recursos disponibles.

Objetivo

La repercusión en salud, social y económica hacen de la enfermedad cardiovascular un objetivo en términos de gestión de la enfermedad. Reducir la carga asistencial y económica que supone, y sobre todo conseguir una disminución de la morbi-mortalidad por esta enfermedad requiere estrategias multidisciplinares efectivas que aúnen esfuerzos.

Es numerosa la evidencia científica disponible sobre el papel que juegan los polimorfismos genéticos del CYP2C19 y ABCB1 en la respuesta al tratamiento con clopidogrel de la terapia de inhibición plaquetaria tras intervención coronaria percutánea con colocación de *stent*. Estudiar la condición metabolizadora del fármaco de forma individualizada en cada paciente puede servir para disminuir la aparición de eventos adversos aplicando en cada caso el fármaco que mejor se ajuste a dicha condición.

La hipótesis de trabajo es, por lo tanto, que puede resultar coste-efectivo genotipar a los pacientes que vayan a iniciar terapia antiplaquetaria, y aplicar en función del resultado, algoritmos farmacogenéticos que permitan prescribir el tratamiento farmacológico adecuado a cada paciente.

El objetivo de este estudio es determinar la relación coste-efectividad que supone genotipar a todo paciente con síndrome coronario agudo y/o sometido a intervención coronaria percutánea con *stent* que inicie terapia de inhibición de la agregación plaquetaria en comparación a la no realización del test.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio en el que se contemplan tres posibles escenarios. Para todos ellos, el paciente considerado es aquel que presenta un síndrome coronario agudo y es sometido a intervención percutánea con colocación de *stent* coronario.

Los escenarios a estudiar son por lo tanto:

- No genotipar a los pacientes que inician terapia antiplaquetaria y pautar tratamiento con prasugrel, siguiendo así la estrategia recomendada.
- No genotipar a los pacientes que inician terapia antiplaquetaria y pautar tratamiento con clopidogrel, por ser esta opción la disponible antes de la aparición del prasugrel.
- Genotipar a los pacientes que inician terapia antiplaquetaria, estudiar la capacidad metabolizadora

de cada uno de ellos con la ayuda de algoritmos farmacogenéticos y pautar el tratamiento más adecuado guiado por el genotipo (clopidogrel o prasugrel).

Para los tres escenarios, la variable resultado que se considera es el número de ingresos debido a eventos adversos en pacientes en tratamiento antiplaquetario. Se estudia dicha variable en dos situaciones: antes de genotipar y después de aplicar el tratamiento guiado por el genotipo. Se considera evento adverso cualquier evento cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), trombosis del *stent* o episodio de hemorragia mayor o menor.

Consideraciones previas

El contexto del estudio se está tratando de incorporar a la práctica clínica diaria de nuestro centro, por lo que disponemos de estudios previos (prevalencia de polimorfismos en la población que atiende nuestro hospital o incidencia de eventos adversos antes y después de genotipar) con datos preliminares que han favorecido que se esté llevando a cabo.

Debido a la limitación temporal (el seguimiento de los pacientes se realiza a los 3, 6, 9 y 12 meses) y a la necesidad de aumentar el tamaño muestral de los estudios preliminares obtenidos en nuestro centro y para nuestra población, los datos se expondrán y se compararán con los consultados de la bibliografía disponible. Fundamentalmente, se reportarán las prevalencias de eventos adversos que relata la bibliografía.

Otros datos, como los costes incrementales de tratamiento de los diferentes escenarios, los costes de genotipado o los costes asociados al ingreso por eventos adversos sí serán ajustados a los de nuestro entorno en

la medida de lo posible. Debido a la dificultad de calcular la tasa de intervención percutánea con colocación de *stent* en nuestro centro (por contabilizarse junto con otras intervenciones) este dato se obtendrá de forma estimada de la práctica clínica y de la bibliografía disponible.

Parámetros del modelo

Población

Con el fin de conocer la prevalencia de los polimorfismos genéticos CYP2C19 y ABCB1 en nuestra población, estimamos necesario estudiar al menos 100 pacientes control. La colaboración de las unidades de gestión clínica de Cardiología, Farmacia y Laboratorio de nuestro hospital permite el reclutamiento, durante tres meses, de un total de 200 pacientes que tras ser sometidos a intervención percutánea con colocación de *stent*, van a iniciar terapia de inhibición plaquetaria. A estos pacientes se les informa del carácter del estudio, se les invita a participar y se recoge el correspondiente consentimiento informado.

Estudio genético

En el estudio del genotipo se analizan los polimorfismos:

- CYP2C19*2(rs4244285). La alteración que se encuentra en el gen es un *single nucleotide polymorphism* (SNP) de una guanina por una adenina (G681A). El gen se encuentra en el exón 5 y su localización cromosómica es 10q23.33. Se trata de un cambio aminoacídico sinónimo (prolina) que provoca un *splicing* aberrante. El cambio provoca un codón prematuro de *stop* y la proteína sintetizada no es funcional.
- CYP2C19*3(rs4986893). La alteración que se encuentra en el gen es

un SNP de una guanina por una adenina (G636A). El gen se encuentra en el exón 4 y su localización cromosómica es 10q23.33. El cambio de nucleótido provoca un codón de terminación prematuro.

- ABCB1(rs1045642). La alteración que se encuentra en el gen es un SNP de una citosina por una timina (C3435T). El gen se encuentra en el exón 27 y su localización cromosómica es 7q21.12. Se trata de un cambio aminoacídico sinónimo (isoleucina) en la posición 1145 de la proteína.

Metodología

La muestra de elección es una muestra de saliva que se recoge con hisopos estériles en seco. El hisopo se frota varias veces por la cara interna de la mejilla con el fin de recoger células epiteliales. La muestra se toma por duplicado.

Se realiza la extracción de ADN a partir de esta muestra mediante el uso del extractor automático de ADN QUIA-cube de Izasa y según lo especificado por dicha casa comercial. Para el análisis de las variantes genéticas se realizan ampliaciones de los fragmentos de interés con *primers* específicos. Para ello se utilizan sondas de hibridación HybProbe® y la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (Light Cycler®) de Roche Diagnostics.

Interpretación de resultados y aplicación del algoritmo de decisión

El estudio de cribado genético se realiza antes de iniciar la terapia antiagregante con la finalidad de identificar a los pacientes que no van a responder al tratamiento con dosis estándar de clopidogrel. Con los resultados de la prueba genética y la aplicación de un

algoritmo farmacogenético desarrollado por la Unidad de Farmacia, se identifica la condición metabolizadora de cada paciente. El algoritmo farmacogenético incluye factores personales como edad, masa corporal o niveles lipídicos, además de las variantes polimórficas e interacciones con otros fármacos.

A todos aquellos pacientes cuyo algoritmo farmacogenético indique una baja probabilidad de éxito en el tratamiento con clopidogrel, se les ofrecerá la alternativa de tratamiento con prasugrel como indica el algoritmo de decisión de la figura 1.

Análisis de datos

Se hace un seguimiento de los pacientes a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciar tratamiento de inhibición de la agregación plaquetaria. Con la revisión de las historias clínicas se contabilizan el número de pacientes que sufren durante el primer año de tratamiento cualquiera de los siguientes eventos:

- Infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular.
- Hemorragias menores y mayores.
- Trombosis de *stent*.

Análisis de costes

Para el análisis de los costes se han estudiado tres aspectos:

- **Costes asociados a la prueba de cribado genético.** Para realizar una estimación del coste de la prueba de genotipado se han tenido en cuenta:
 - Los costes de material. Engloba todos los costes de reactivos y material fungible necesarios para llevar a cabo el estudio de

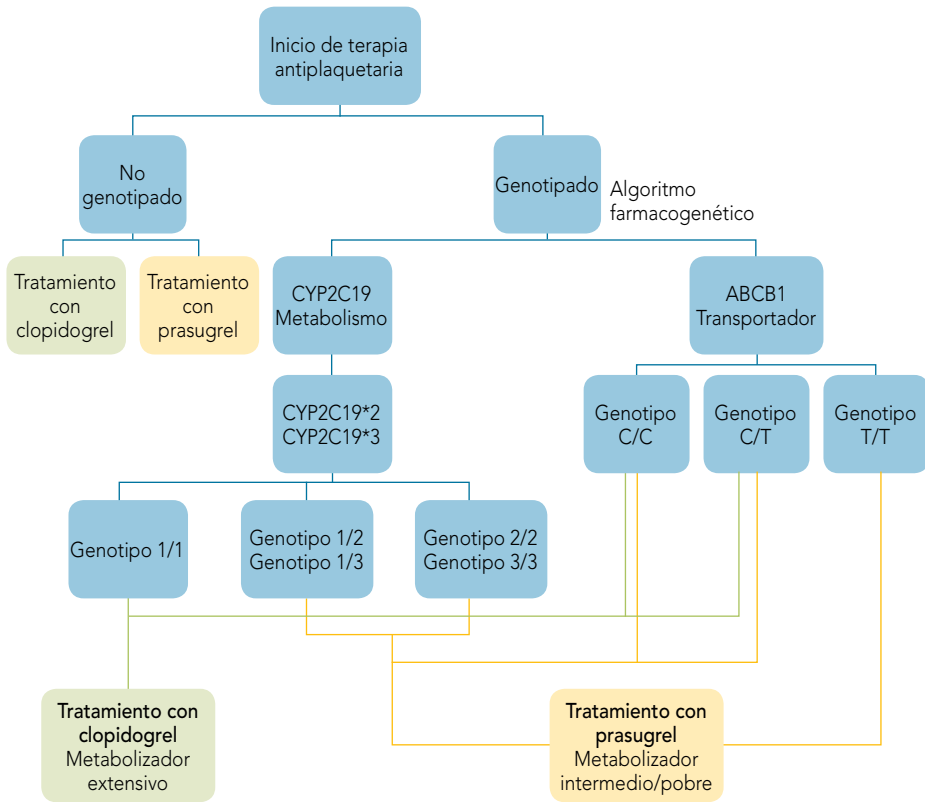


Figura 1. Algoritmo de decisión

los polimorfismos genéticos CYP2C19 y ABCB1. Se tiene en cuenta el coste del reactivo, así como los costes asociados a la extracción de ADN de la muestra. Todo el material auxiliar como puntas de pipeta, soluciones de lavado o tubos están incluidos en este apartado. También se incluyen en este apartado los gastos derivados del mantenimiento del equipo, calibración, control de calidad que repercuten en el precio asignado al reactivo.

- Los costes de personal. Se contabiliza el salario del personal

implicado en la realización de la prueba en función del tiempo empleado. En este apartado se tiene en cuenta el tiempo empleado por el técnico de laboratorio en la realización material de la prueba (estimado en dos horas) y el tiempo empleado por el facultativo en la revisión, validación, informe del resultado y en la interpretación e indicación del tratamiento (dos horas).

- Los costes estructurales. Comprende el conjunto de gastos fijos realizados por el hospital que permiten mantener el funciona-

miento correcto de la infraestructura (gastos de luz, agua, mantenimiento, limpieza, etc.).

- **Costes de tratamiento del medicamento prasugrel/clopidogrel.** Los costes de tratamiento se obtienen del Servicio de Farmacia Hospitalaria y se utiliza el precio de venta al hospital. El coste del tratamiento se calcula en base a una dosis estándar de 75 mg de clopidogrel por día y por paciente durante un año. El del prasugrel es de 10 mg por día y paciente durante un año. El número de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de *stent* y por lo tanto, la población beneficiaria de este estudio, es de aproximadamente 250 pacientes al año. El cálculo de los costes anuales totales asociados al tratamiento se hace asumiendo esta incidencia en la población de nuestro hospital.
- **Costes asociados al ingreso en el hospital por eventos adversos (cardiovasculares, hemorragias o trombosis de *stent*).** Para evaluar los costes asociados a los ingresos hospitalarios debidos a alguno de los efectos adversos relacionados con el tratamiento farmacológico se ha utilizado la bibliografía disponible y los grupos relacionados de diagnóstico (GRD). Se han tenido

en cuenta los costes por infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular en conjunto y los costes por hemorragias mayores y menores por otro lado. Como evento adverso secundario debido a la medicación se han estimado los costes por trombosis del *stent*. En estos costes se han tenido en cuenta los pesos relativos de los GRD correspondientes pero no se ha tenido en cuenta el coste asociado al nivel de dependencia del paciente.

Resultados y discusión

Frecuencias alélicas

Las frecuencias alélicas encontradas en la población que atiende nuestro hospital se muestran en la tabla 1. Estas frecuencias se han obtenido de dos estudios independientes. Un primer estudio preliminar de 100 controles del banco andaluz de ADN y un segundo estudio (objeto de este trabajo) de 200 pacientes sometidos a ICP con colocación de *stent*.

Las frecuencias alélicas coinciden en ambos estudios se asemejan a las publicadas en la bibliografía. Según el estudio de Alonso-Navarro *et al.* en 2006, la frecuencia de mutaciones alélicas CYP2C19*2 y CYP2C19*3 en la población española es del 10,8 y 0,2%

Tabla 1. Frecuencias alélicas para CYP2C19*2, CYP2C19*3 y ABCB1

	CYP2C19*2 rs4244285		CYP2C19*3 rs4986893	ABCB1 rs1045642	
Grupo control (n=100)	1/1	72,5%	1/1 100%	C/C	35,4%
	1/2	25,5%		C/T	43,8%
	2/2	2%		T/T	20,8%
Grupo ICP con <i>stent</i> (n=200)	1/1	74,7%	1/1 100%	C/C	37,4%
	1/2	21,6%		C/T	43,7%
	2/2	3,7%		T/T	18,9%

ICE: intervención coronaria percutánea.

respectivamente (15% en caucásicos para la mutación CYP2C19*2 y menor de un 1% para la CYP2C19*3)¹⁰. Las frecuencias respectivas de genotipos CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3 y CYP2C19*2*2 son del 19, el 0,3 y 1,3%, respectivamente¹¹.

En nuestra población, las frecuencias de genotipos 1/2 y 2/2 son algo superiores y sin embargo no hemos encontrado ningún polimorfismo en CYP2C19*3, hecho que atribuimos al limitado tamaño muestral.

Para el transportador ABCB1 la frecuencia de mutación rs1045642 en la población española según el estudio de Jeannesson *et al.* en 2007 es de un 26% para el genotipo C/C, un 52% para el C/T y un 22% para el homocigoto T/T que son similares a los obtenidos en nuestra población¹².

Teniendo en cuenta las frecuencias alélicas de nuestra población podemos establecer dos grupos de pacientes:

- Pacientes sensibles al tratamiento con clopidogrel: serán todos aquellos que no presenten ningún alelo CYP2C19 con pérdida de función (es decir, que presenten un genotipo CYP2C19*2:1/1 y CYP2C19*3:1/1) y además tengan una buena función del transportador ABCB1 (genotipos ABCB1 C/C o C/T).
- Pacientes resistentes al tratamiento con clopidogrel: serán todos aquellos que sean metabolizadores intermedios/lentos (con genotipos CYP2C19*2: 1/2 o 2/2 y CYP2C19*3: 1/3 o 3/3) y/o además sean malos transportadores (ABCB1: T/T).

En nuestra población hablamos de un 59% de pacientes sensibles al tratamiento con clopidogrel y un 41% resistente al tratamiento con este fármaco y por lo tanto candidatos a la terapia

con medicamentos de tercera generación como el prasugrel.

Incidencia de eventos adversos

La relevancia de los polimorfismos genéticos del CYP2C19 en la práctica clínica deriva en que los pacientes portadores de uno o dos alelos con pérdida de función tienen un riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayor que los pacientes no portadores. Los resultados del estudio de Mega *et al.* de 2010 hablan de una razón de riesgo de HR de 1,55 ($p=0,01$) y HR de 1,76 ($p=0,002$) respectivamente para los eventos cardiovasculares y de HR de 2,67 ($p < 0,0001$) y HR de 3,97 ($p=0,01$) respectivamente para el riesgo de trombosis del *stent*¹³.

En un estudio realizado en nuestro centro (y cuyos datos son de carácter preliminar) se comparaban dos grupos: un grupo control de 235 pacientes al que no se le realizó genotipado previo al tratamiento antiplaquetario y otro de 200 pacientes a los que se genotipó antes del inicio de la terapia antiplaquetaria. De esta experiencia se ha obtenido una incidencia de infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular durante el primer año de un 17,5% (41 pacientes) en el grupo control frente a un 12,4% (25 pacientes) del grupo genotipado (HR: 0,70; IC: 95%; $p=0,16$). Las hemorragias (según la estratificación de riesgo Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI]) menores y mayores ocurrieron en 16 pacientes en el grupo control (6,8%) y en siete pacientes en el grupo genotipado (3,5%) (HR: 0,51; IC: 95%; $p=0,13$). El efecto neto de eficacia y seguridad benefició al grupo genotipado (22,9% frente a 14%, HR: 0,59; IC: 95%; $p=0,012$). No se obtuvieron diferencias en cuanto a rehospitalizaciones por síndrome coronario agudo (9,5 frente a 11%) ni en trombosis de *stent* (3,5 frente a 4,2%).

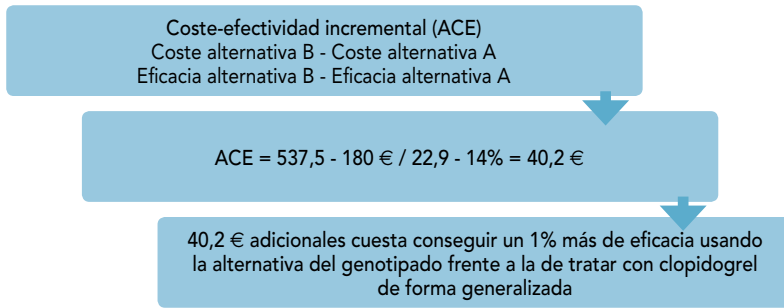


Figura 2. Coste-efectividad incremental

Son numerosos los estudios que relacionan este aumento de riesgo de eventos cardiovasculares y trombosis del *stent* en portadores de alelos CYP2C19 con pérdida de función^{6,11}. Sin embargo, no solo afecta la pérdida de función del CYP2C19, el estudio de Mega *et al.* de 2010, dice que los pacientes ABCB1 T/T presentan un 72% más de riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en comparación con individuos T/C o C/C (52/414 [12,9%] frente a 80/1, 057 [7,8%], HR 1,72, IC 95% 1,22 a 2,44; P=0,0020) cuando se evaluaron a los 15 meses¹⁴.

Costes

Costes de tratamiento

Suponiendo que la población sometida a intervención percutánea con colocación de *stent* en nuestro hospital es de 250 pacientes al año (valor estimado de la experiencia clínica), el coste de tratamiento en los tres escenarios posibles se muestra en la tabla 2. El coste de tratamiento con clopidogrel es de 180 €/año por paciente y el de prasugrel de 762 €/año por paciente.

Costes de genotipado

El coste de realizar la prueba de cribado genético y estudiar los polimorfis-

mos del CYP2C19 y ABCB1 teniendo en cuenta los costes tanto de reactivos como de personal y estructurales lo estimamos en 120 €. Este valor se ha comparado con el de estudios similares de la bibliografía y el ofertado en laboratorios que no pertenecen al Sistema Nacional de Salud.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta el valor de 250 pacientes del escenario base, el coste total resultante de genotipar a todo paciente que vaya a ser sometido a intervención percutánea con colocación de *stent* es de 30 000 € anuales.

Son varias las guías que indican la realización de la prueba: la guía del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) para la dosis de clopidogrel recomienda una terapia antiplaquetaria alternativa (por ejemplo, prasugrel, ticagrelor) en metabolizadores pobres o intermedios del CYP2C19 si no existe contraindicación¹¹; la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP) respalda la implementación de guías clínicas farmacogenéticas para el genotipado del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) en la terapia con clopidogrel; los farmacéuticos de la Royal Dutch Association (Pharmacogenetics Working Group) recomiendan consi-

Tabla 2. Coste total en el manejo del tratamiento antiplaquetario

	Tratamiento sin genotipar		Tratamiento tras genotipar	
	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel (sensible clopidogrel)	Prasugrel (resistente clopidogrel)
Prevalencia (%)			59	41
Coste/paciente/año	180	762	180 × 148	762 × 102
Coste anual			26 640	77 724
Coste genotipado			30 000	
Coste total tratamiento (€)	45 000	190 500	134 364	

derar un medicamento alternativo para metabolizadores lentos o intermedios para el clopidogrel basándose en el genotipo CYP2C19 o la recomendación de la FDA ya expuesta^{15,16}.

La opción a elegir, teniendo en cuenta el beneficio y seguridad del paciente, sería el empleo del fármaco antiagregante plaquetario más potente (prasugrel) y que no se afecta por la genética del CYP.

En la *Guía para el síndrome coronario agudo*, presentada en el congreso de 2011 de la European Society of Cardiology, se recomienda el uso de prasugrel para los pacientes en los que se va a proceder a realizar una intervención coronaria percutánea a menos que haya riesgo elevado de hemorragia u otras contraindicaciones. El clopidogrel solo se recomienda en los pacientes en los que no se puede usar prasugrel.

Según las estimaciones recientemente publicadas en la *Revista Española de Cardiología*, en 2013 se producirán en Andalucía 18 524 SCA (IC=95%, 18 155-18 899) y de ellos aproximadamente al 50% se les realiza ICP¹⁷. Teniendo en cuenta la frecuencia de polimorfismos en CYP2C19 y ABCB1 en nuestra población, existe un número muy considerable de pacientes que podrían beneficiarse de una terapia personalizada.

Estamos hablando por lo tanto de que la opción en la que no se genotipa a los pacientes y se les pauta tratamiento con clopidogrel no sería una estrategia a tener en cuenta. Comparamos pues dos escenarios únicos:

- No genotipar a los pacientes y pautar tratamiento con prasugrel, lo que supone un gasto de 190 500 € al año.
- Genotipar a los pacientes y pautar el tratamiento más adecuado (clopidogrel a todo paciente metabolizador normal y buen transportador del fármaco y prasugrel a todo paciente con función reducida del CYP2C19 o mal transportador ABCB1). lo que supone un gasto de 134 364 € al año.

Es evidente que la terapia guiada por genotipo supone un ahorro económico frente a la opción más conservadora, que sería tratar todos los pacientes con prasugrel.

En base a la bibliografía disponible y a la propia experiencia, no hay evidencias de que el paciente que no presenta ningún polimorfismo y que metaboliza correctamente el clopidogrel no deba utilizar este fármaco sin comprometer su seguridad. Por lo tanto, el tratamiento guiado por genotipo es una buena alternativa y además resultará

coste-efectiva frente a la opción más conservadora.

Costes de eventos adversos

Ya en el año 2005, Badia *et al.* hacen un estudio de coste-efectividad sobre la utilización de clopidogrel añadido a la terapia estándar con ácido acetilsalicílico durante el primer año de tratamiento para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con síndrome coronario agudo. En el estudio concluyen un coste incremental por año de vida ganado de 8132 euros, bastante inferior al umbral de coste-efectividad aceptado de 30 000 euros por año de vida ganado. Desde este escenario resulta evidente que utilizar un determinado medicamento en el manejo del SCA es coste-efectivo si con ello se evita un único evento adverso.

Del estudio de González-Juanatey *et al.* de 2012, se ha obtenido una media estimada del coste por evento adverso ocurrido que se resume en la tabla 3¹⁸. Teniendo en cuenta el precio del coste que supone tratar, por ejemplo, un infarto agudo de miocardio, con un precio estimado de 5100 €¹⁹, y considerando únicamente intereses económicos, parece razonable pensar que la inversión en tratamiento y genotipado

compensa si con ello se evita cualquier evento adverso.

Reese *et al.*, en su estudio coste-efectividad sobre el cribado genético del citocromo P450 para seleccionar la mejor terapia antiplaquetaria, concluyen que el genotipado fue la estrategia dominante, es decir, que era menos costoso y más eficaz, en comparación, que prescribir clopidogrel para todos los pacientes (6760 \$ [IC=95%, 6720-6790 \$]) y prasugrel para todos los pacientes (11 710 \$ [IC=95%, 11 480-11 950 \$]). El modelo predijo un menor número de eventos cardiovasculares asociados con el tratamiento antiplaquetario guiado por el genotipo¹⁶.

Conclusiones

Los datos expuestos de varios estudios, tanto nacionales como internacionales, demuestran que la prescripción de los antiagregantes de última generación puede reducir alrededor de un 20% el riesgo de un nuevo infarto, ictus, o incluso la mortalidad. Estos nuevos antiagregantes son más eficaces, más rápidos, algunos tienen efecto reversible y una mayor capacidad antiagregante.

Según datos de consumo de abril de 2014, en España el gasto con clopido-

Tabla 3. Coste total en el manejo de eventos adversos

	Grupo control	Grupo genotipado	Reducción de eventos	Coste evento
Infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular	17,5	12,4	5,1%	4200 €
Hemorragias	6,8	3,5	3,3%	2500 €
Rehospitalizaciones por síndrome coronario agudo	Sin diferencias			
Trombosis de stent	Sin diferencias			

grel en síndrome coronario agudo es superior al 70%, mientras que el porcentaje del gasto con los nuevos antiagregantes no llega al 30%. En el resto de Europa la media de penetrancia oscila entre el 40 y el 80%, mientras que en España no supera el 20%. Además, existe una marcada diferencia entre comunidades autónomas de lo que se deduce que no se están aplicando de igual manera las recomendaciones de las guías y es posible que haya pacientes que no se estén beneficiando de las ventajas de estos nuevos tratamientos.

La razón de estas diferencias es el coste del tratamiento con uno y otro fármaco. Sin embargo, las guías NICE han concluido que los nuevos antiagregantes son coste-efectivos puesto que cada año de vida ganado no supera el umbral de los 30 000 €. Estos fármacos son más coste-efectivos en aquellos pacientes de más alto riesgo. Habría que tener en cuenta también el aumento del riesgo de hemorragias con estos antiagregantes más potentes y considerar por lo tanto la opción de prescribir uno u otro en función del riesgo del paciente. Es, por lo tanto, la opción de individualizar el tratamiento antiagregante la meta a lograr. Para aquellos pacientes que no presentan un elevado riesgo, consideramos que el clopidogrel puede ser el tratamiento de elección y prescribir los nuevos antiagregantes a aquellos pacientes que más se pueden beneficiar con el mínimo riesgo posible. Aproximadamente uno de cada seis pacientes con SCA muere durante el primer año tras su primer infarto y más de la mitad volverá a recaer en otro episodio. Los avances en farmacogenética y las nuevas tecnologías buscan cambiar estos datos.

La tecnología disponible para el análisis de los polimorfismos que producen una disminución del efecto antiagre-

gante del clopidogrel es sencilla, rápida y cada vez más económica. Su sensibilidad y especificidad, a la vez que fácil de interpretar y llevar a cabo, hace que sea una estrategia que debería incorporarse en el catálogo de pruebas disponibles en los laboratorios del sistema nacional de salud con la finalidad última de ofrecer al paciente un servicio de calidad y seguridad.

Bibliografía

1. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Nota de prensa. En: Instituto Nacional de Estadística [en línea] [consultado el 13/02/2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np816.pdf>
2. Vilariño J, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol.* 2004;4:13-24.
3. Sánchez Fuentes D (coord.). Protocolos. Tratamiento antiagregante. En: Sociedad Española de Medicina Interna [en línea] [consultado el 13/02/2015]. Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1354119963/publicaciones/protocolos/protocolos-tratamiento-antiagregante.pdf>
4. Esperón P, Stoll M. Farmacogenética de clopidogrel. Individualización de la terapia antiplaquetaria. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular 2011;1:14-9.
5. Holmes DR Jr, 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 en-

- dorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:321-41.
6. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, Neunteufl T, Kozinski M, Kubica J, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:529-42.
 7. Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives. *Thromb Res*. 2011;128: 307-16.
 8. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
 9. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
 10. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:317-23.
 11. Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, García-Agúndez JA. Papel del polimorfismo genético CYP2C19 en los efectos adversos a fármacos y en el riesgo para diversas enfermedades. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:697-706.
 12. Jeannesson E, Albertini L, Siest G, Gomes AM, Ribeiro V, Aslanidis C, et al. Determination of ABCB1 polymorphisms and haplotypes frequencies in a French population. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21: 411-8.
 13. 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.
 14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1, CYP2C19, and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel and prasugrel. *Lancet*. 2010;376:1312-9.
 15. Holmes DR Jr, 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 endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:321-41.
 16. Reese ES, Daniel Mullins C, Beitelshes AL, Onukwuga E. Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotype screening for selection of antiplatelet therapy with clopidogrel or prasugrel. *Pharmacotherapy*. 2012;32:323-32.
 17. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-481.
 18. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin JA, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al.

Análisis coste-efectividad de dabi-gatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. Rev Esp Cardiol. 2012;65:901-910.

19. Navarro JL, César JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixas J. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. Rev Adm Sanit. 2008;6:525-42.