

## Farmacocinética y farmacogenética de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo en población potosina. Estudio piloto

Julia Sagahón-Azúa<sup>a</sup>, Susanna Medellín-Garibay<sup>a</sup>, Rosa del Carmen Milán-Segovia<sup>a</sup>, Perla del Carmen Niño-Moreno<sup>a</sup>, Jorge Carrillo-Calvillo<sup>b</sup>, Juan Manuel López-Quijano<sup>b</sup>, Silvia Romano-Moreno<sup>a\*</sup>.

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias Químicas, UASLP, Dr. Manuel Nava No. 6, San Luis Potosí, México.

<sup>b</sup> Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Av. Venustiano Carranza No. 2395, San Luis Potosí, México.

\*srm@uaslp.mx

**Palabras clave:** Clopidogrel, farmacocinética, farmacogenética, SCA.

### Introducción

La terapia antiagregante, reduce la incidencia de infarto agudo de miocardio y mortalidad de origen cardiovascular<sup>1</sup>, en México esta incluye el uso de Clopidogrel (CLP)<sup>2</sup>, del cual, hasta 85% absorbido es transformado por esterasas a su metabolito CLPM, y el 15% restante, por CYP450 al metabolito tiol (CTM), responsable del efecto antiagregante<sup>3</sup>.

### Parte experimental

Se incluyeron los datos de 16 pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) en terapia con CLP (300 mg dosis carga, 75mg/diarios por 3 días) ingresados en el Hospital Central del estado de San Luis Potosí. Las concentraciones plasmáticas de CLP y CLPM, medidas por UPLC-MS/MS, sirvieron para la obtención de sus parámetros farmacocinéticos (PK) en WinNonlin® y para estimar las concentraciones de CTM. Se realizó la genotipificación de las variantes genéticas siguientes: \*2, \*17 de CYP2C19, CYP3A5\*3 y C3435T de ABCB1. La influencia de los factores genéticos y no genéticos en la farmacocinética de CLP y sus metabolitos se determinó por análisis de correlación bivariada en SPSS® v20.

### Resultados y discusión

Los PK obtenidos para CLP fueron:  $t_{1/2}$ : 7.71±4.1 h,  $T_{máx}$ : 0.78±0.55 h,  $C_{máx}$ : 13.15±6.8 ng/mL,  $ABC_{0-\infty}$ : 45.05±17.73 h.ng/mL, CL/F: 2164.57±965.68 L/h y Vd/F: 26216.67±21410.60 L. Para CLPM  $t_{1/2}$ : 8.0±2.64 h,  $t_{máx}$ : 1.44±0.65 h,  $C_{máx}$ : 2019.57±1303.91 ng/mL,  $ABC_{0-\infty}$ : 14334.57±6156.53 h.ng/mL, CL/F: 6.10±3.62 L/h, Vd/F: 77.07±67.08 L. CTM tuvo un  $t_{1/2}$ : 0.57±0.26 h,  $T_{máx}$ : 0.31±0.06 h,  $C_{máx}$ : 46.20±4.48 ng/mL,  $ABC_{0-\infty}$ : 44.70±4.06 h.ng/mL, CL/F: 396.43±37.61 L/h y Vd/F: 255.55±24.35 L. Los PK medios para CLPM y CTM obtenidos coinciden con los publicados<sup>3, 4</sup>. Sin embargo la  $C_{máx}$  promedio de CLP obtenida es de dos hasta 10 veces superior a la observada en otras poblaciones<sup>3, 4</sup> lo que podría deberse a las características genéticas de la población incluida en este trabajo, que presenta homocigosis para la variante \*3 de CYP3A5, reduciendo la capacidad de metabolización de CLP vía

CYP3A5<sup>5</sup>. 18.75% de los pacientes fue portador heterocigoto para la variante polimórfica \*2 de CYP2C19. 25% fue portador de la variante \*17 de CYP2C19, alelo polimórfico. 56.25% de los pacientes portaban el alelo polimórfico T de C3435T de ABCB1. Se encontró diferencia en los valores medios de Vd/F de CLP y CL/F y ABC de CTM entre portadores y no portadores de la variante CYP2C19\*17 (Prueba t de student no pareada,  $p < 0.05$ ). El análisis de correlación de Pearson demostró influencia de las siguientes covariables sobre los PK de CLP y sus metabolitos: Edad ( $C_{máx}$  r:0.6273, ABC r:0.5274, CL/F r:-0.5488 de CLP), hábito de fumar (CL/F r:0.6102, Vd/F r:0.7174,  $t_{1/2}$  r:0.6546 de CLP) administración concomitante de metformina ( $t_{1/2}$  r:-0.5130,  $t_{máx}$  r:0.5504, Vd r:-0.5073, de CLP,  $t_{1/2}$  r:0.6557 de CLPM), portar la variante \*17 de CYP2C19 ( $t_{1/2}$  r:0.6431, CL/F r:0.5084, Vd/F r:0.6796 de CLP), presencia de Diabetes Mellitus (DM) ( $t_{1/2}$  r:0.5461 de CLPM).

### Conclusiones

La variabilidad interindividual en el comportamiento cinético de CLP, CLPM y CTM en pacientes con SCA, así como la influencia de factores en los PK del profármaco y sus metabolitos, obligan al desarrollo de estudios que permitan establecer criterios de dosificación de CLP individualizados en los pacientes con SCA de nuestra población, basados en su edad y en el conocimiento de: uso concomitante de metformina e insulina, comorbilidad con DM, hábito de fumar y presencia de CYP2C19\*17.

### Referencias

- 1 Zhou, H., Meng, S., Zhao, J., Dong, J., Xu, A., Wang, F., Guzalnur, T. Wang, J. Clin Chim Acta 2013, 416,50-53.
- 2 Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, SINAVE 2014, 31,1-6.
- 3 Karazniewicz-Lada, M., Danielak, D., Burchardt, P., Kruszyna, L., Komosa, A., Lesiak, M. and Glowka, F. Clin Pharmacokinet 2014, 53(2), 155-164.
- 4 Silvestro L, Savu S.N., Rizea-Savu S., and Tarcomnicu I, Nova Science Publisher, 2014, 86-120.
- 5 Nontaya Nakkam, Somsak Tiamkao, Sirimas Kanjanawart, Wichitra Tassaneeyakul, DMPK 2015, 30, 295-304