



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**TESIS DOCTORAL: FACTORES CLINICOS Y
GENETICOS QUE INFLUYEN EN EL REINGRESO DE
PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

PROGRAMA: AVANCES EN MEDICINA INTERNA

AUTOR: Fayna María Rodríguez González

DIRECTORES: Efrén Martínez Quintana
Antonio Tugores Cester



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

AUTORIZACIÓN DIRECTORES DE TESIS

Efrén Martínez Quintana y Antonio Tugores Cester,

CERTIFICAN: Que la presente Tesis Doctoral: “Factores clínicos y genéticos que influyen en el reingreso de pacientes con síndrome coronario agudo”, presentada por Fayna María Rodríguez González, para aspirar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Dr. Efrén Martínez Quintana

Dr. Antonio Tugores Cester

En Las Palmas de Gran Canaria, a 1 de noviembre de 2015.

**TESIS DOCTORAL : FACTORES CLINICOS Y GENETICOS QUE INFLUYEN EN
EL REINGRESO DE PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Autor: Fayna María Rodríguez González

Directores: Efrén Martínez Quintana
Antonio Tugores Cester

Firma del Tribunal Calificador:

Presidente:

Vocal:

Vocal:

Vocal:

Secretario:

Calificación:

Las Palmas de Gran Canaria, a de de .

*A mis hijas, Irene, Nuria
y Laura por su cariño*

AGRADECIMIENTOS

A Paloma Garay Sánchez por su trabajo de laboratorio, sin el cual esta tesis no habría podido ser llevada a cabo.

Al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, en especial a Virginia León Armas y Jesús Junquera Brito, por su ayuda desinteresada en la recogida de muestras, por su enorme capacidad de trabajo y por aunar en torno a sí un gran equipo de profesionales.

A Jose María Medina Gil, por su compañerismo y por haber contribuido en la recogida de datos de este trabajo.

A Francisco Medina Rivero, por su apoyo y comprensión en el día a día.

A mis padres, Carmen y Rafael, por animarme y prestarme todo su apoyo y cariño.

Por último, me gustaría dar las gracias a dos personas sin las cuales esta tesis no habría sido posible. A Antonio Tugores Céster, por sus conocimientos, ánimos, ilusión y dedicación para que esta tesis pudiera desarrollarse, y a Efrén Martínez Quintana, por su enorme capacidad de trabajo, su gran implicación y su apoyo incondicional.

INDICE

1. - INTRODUCCIÓN	3
1.1 La cardiopatía isquémica a través de la historia.....	3
1.2. Estado actual de la cardiopatía isquémica	7
1.3. Etiopatogenia de la enfermedad arterial coronaria.....	8
1.4. Aterosclerosis como principal mecanismo etiopatogénico.....	8
1.5. Influencia de la variabilidad genética sobre la cardiopatía isquémica.....	11
1.6. Tratamiento antiagregante en la cardiopatía isquémica.....	12
1.6.3. Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa.....	17
1.7. Metabolismo y mecanismo de acción del clopidogrel.....	18
1.8. Variables genéticas y clopidogrel.....	21
1.9. El citocromo P450 (CYP).....	21
1.10. El CYP2C19	22
1.11. El CYP3A5.....	25
1.12. La paraoxonasa 1 (PON1)	26
2. - OBJETIVOS.....	27
2.1. Objetivo principal	27
2.1. Objetivos secundarios.....	27
3. - MATERIAL Y MÉTODOS	28
3.1. Población de estudio	28
3.2. Datos clínicos al ingreso.....	28
3.3. Evaluación de los factores de riesgo cardiovascular	29
3.4. Datos analíticos al ingreso	30
3.5. Angiografía coronaria y ecocardiografía	30
3.6. Determinación del genotipo.....	30
3.7. Seguimiento.....	32
3.8. Análisis estadístico	33
4. RESULTADOS	35
4.1. Inclusión de pacientes y seguimiento.....	35
4.2. Descripción de la población según los genotipos del CYP2C19*2.....	38
4.3. Descripción de la población según los genotipos del CYP2C19*3.....	40
4.4. Descripción de la población según los genotipos del CYP2C19*17.....	42
4.5. Descripción de la población según los genotipos del CYP3A5.....	44

4.6. Descripción de la población según la actividad de los polimorfismos del CYP2C19...	46
4.7. Descripción de la población según la actividad de los polimorfismos del CYP3A5	48
4.8. Descripción de la población según la existencia de un reingreso o no durante el año de seguimiento con doble terapia antiagregante.....	50
4.9. Incidencia de reeventos coronarios agudos durante el primer año de seguimiento con doble terapia antiagregante según la actividad conjunta del CYP2C19 y del CYP3A5	54
4.10. Incidencia de reeventos coronarios a largo plazo según la actividad conjunta del CYP2C19 y el CYP2C19 con el CYP3A5.....	55
5. DISCUSION	57
5.1. Número de reeventos coronarios agudos durante el año de seguiminento.....	57
5.2. Relación entre los polimorfismos del CYP, el clopidogrel y la incidencia de un nuevo evento coronario agudo	57
5.3. Interacción entre los polimorfismos del CYP2C19, el clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones	61
5.4. Factores clásicos de riesgo cardiovascular relacionados con nuevos eventos coronarios en paciente doblemente antiagregados	63
5.5. Tipo de stent coronario y reingresos por síndrome coronario agudo en pacientes con doble antiagregación.....	64
5.6. Tipo de tratamiento al alta y el riesgo de reingreso por síndrome coronario agudo	65
5.7. Anemia y el riesgo de reevento coronario agudo en el seguimiento	65
6. CONCLUSIONES.....	67
7. BIBLIOGRAFIA.....	69

1. - INTRODUCCIÓN

1.1 LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA A TRAVÉS DE LA HISTORIA

Los antecedentes de la descripción de la patología coronaria se remontan a más de 3000 años con los pueblos que ocuparon Mesopotamia (sumerios, acadios, babilonios, asirios), donde el corazón fue considerado como el centro de los movimientos del alma, dentro de una medicina teocrática, profundamente religiosa y practicada por sacerdotes⁽¹⁾.

Durante el esplendor de la civilización egipcia podemos hallar, a través de la lectura de los papiros, algunos conocimientos acerca del corazón y de algunas enfermedades que lo comprometen. Un ejemplo son las descripciones que aparecen en el papiro de Ebers⁽²⁾. En este documento se describen enfermedades del corazón y de las venas ("metw") y es notable la descripción que se realiza de la angina de pecho:



Papiro de Ebers (1550 a. C)

“...si examinas a un hombre porque está enfermo del corazón y tiene dolores en los brazos, en el pecho y en un costado de su corazón... la muerte lo amenaza...”

En Grecia, los trabajos atribuidos a Hipócrates (460 a.C.- 370 a.C.) contienen algunas descripciones clínicas acerca del tema⁽³⁻⁶⁾. Quizás las más interesantes referencias hacia la patología cardíaca sean las que sugieren el diagnóstico de angina de pecho y/o infarto de miocardio. Existe una descripción del dolor de pecho con la característica irradiación del dolor cardíaco, que aparece en una discusión del tratamiento de las enfermedades del tórax:

“Si el dolor muestra signos de extensión al cuello, al brazo, hacia la región de la pechera o hacia el diafragma, usted debiese abrir la vena profunda del brazo...”.

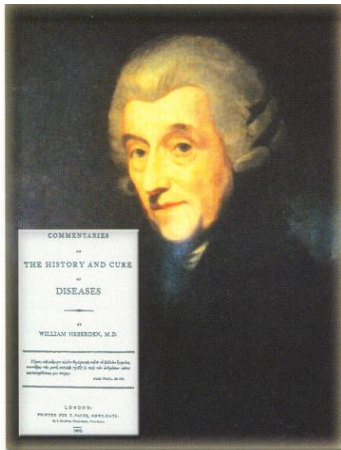
Más evidencia acerca del conocimiento de la angina en la época de Hipócrates aparece en los *Pronósticos de Coan* donde queda claro que:

“Ataques frecuentes de dolor en el pecho en personas ancianas denotan la cercanía de una muerte súbita”.

Tras este período, sobresale la personalidad de Galeno (Pérgamo, 130 d.C.). Si bien Galeno mencionó específicamente las enfermedades del corazón, cometió muchos errores que fueron aceptados universalmente como verdades por casi quince siglos⁽⁷⁾.

Hasta aquí se han mencionado breves descripciones de la patología cardíaca desde los pueblos de la Mesopotamia hasta los comienzos de la era cristiana. Sin embargo, cuando se estudia la historia de las enfermedades cardiocirculatorias, es interesante observar que hasta el siglo XVII prácticamente no se habla de las afecciones cardíacas en los tratados de medicina⁽⁸⁾. Los primeros estudios conocidos sobre los efectos de la isquemia miocárdica sobre la función cardíaca fueron descritos por Chirac en 1698, cuando al ligar una arteria coronaria en un perro describió que el corazón dejaba de latir⁽⁹⁾.

William Heberden (1710-1801), médico londinense, describe en 1768 la angina de pecho⁽⁸⁾. Además observó que esta dolencia aparecía especialmente entre hombres de más de cincuenta años con cuello corto y tendencia a la obesidad. Reconocía, además, el peligro de la muerte súbita:



William Heberden (1710-1801)

“Hay una enfermedad del pecho que se caracteriza por síntomas más violentos y peculiares... El lugar donde se produce y la sensación asociada de agotamiento y temor parecen justificar el nombre de angina de pecho. Los afectados, al andar... se ven aquejados por una sensación extraordinaria penosa en el pecho, que parece ir acompañada de una sentimiento de aniquilación...”

Aproximadamente en 1783 Edward Jenner realizó una autopsia de un paciente que había muerto mientras sufría una angina de pecho. Describiendo la autopsia Jenner escribió:

“Después de haber examinado las partes más importantes del corazón, sin que pudiera explicar o bien su muerte repentina o bien los síntomas que la precedieron, estaba practicando un corte transversal en el corazón muy cerca de la base cuando mi bisturí golpeó contra algo tan duro y arenoso como para mellarlo. Recuerdo bien haber mirado al techo, que era viejo y se desmoronaba, pensando que había algo de yeso. Pero en un examen más detenido la causa real se hizo evidente: las coronarias se estaban convirtiendo en conductos óseos.”

Este hallazgo de la calcificación de las arterias coronarias hizo sospechar a Jenner que la enfermedad obstructiva de esas arterias era la responsable de la angina de pecho y de la muerte súbita que se producía tan a menudo en el curso del proceso. Su sospecha se convirtió en certidumbre después de que nuevas autopsias de pacientes fallecidos de angina de pecho revelaran que estos pacientes tenían invariablemente una o más arterias coronarias gravemente obstruidas⁽¹⁰⁾.

En 1812 John Warren publica en el New England Journal of Medicine un artículo titulado “Remarks on Angina Pectoris”, en el que realiza una descripción de la angina de pecho que es equivalente a la utilizada en la actualidad. Hasta ese momento, la patogenia era desconocida, y el tratamiento consistía en realizar una sangría, una tintura de opio, el reposo en cama, o una combinación de ambos.

Otra referencia importante que se tiene acerca de los efectos de la isquemia sobre el corazón aparece en 1842 con los trabajos de Erichsen⁽¹¹⁾, aunque es necesario mencionar que en forma previa a estos trabajos Parry ya había relacionado correctamente el dolor localizado en la región torácica con una privación temporal del flujo coronario. Sin embargo, Erichsen describió que la obstrucción de los vasos cardíacos era una causa de muerte súbita en el hombre, tal como lo había señalado Jenner. Además, ligó una de las arterias coronarias en corazones de perro, y observó cómo en forma posterior a la ligadura se desarrollaba una bradicardia que finalizaba con la detención del latido cardíaco.

En 1862, Panum provocó la obstrucción de las arterias coronarias inyectando una mezcla de aceite y cera en la aorta. Como los vasos coronarios fueron obstruidos en forma incompleta, sus resultados fueron considerados de especial valor⁽¹²⁾.

En 1912 el internista James B. Herrick (1861-1954), de Chicago, puede demostrar que el cierre súbito de los vasos arteriales del corazón comienza con un grave ataque de angina de pecho, seguido de intervalos indoloros relativamente largos y de considerables molestias en el abdomen, que fácilmente se pueden confundir con simples trastornos gástricos. En su artículo "Signos clínicos de una súbita oclusión de las arterias coronarias", indica que el cierre repentino de los vasos arteriales del corazón no provoca necesariamente la muerte y pone de relieve la importancia de la circulación colateral en el corazón⁽¹³⁾.

En 1929 Werner Forssmann (1904-1979), cirujano alemán, revolucionó las técnicas de exploración cardíaca al introducir en su propio cuerpo un catéter de 70 cm de longitud desde la vena cubital hasta la aurícula derecha del corazón; anteriormente se había utilizado esta técnica con animales, pero nunca con seres humanos. A pesar del éxito de Forssmann, su técnica exploratoria fue muy criticada y él mismo la abandonó; Richards y Cournand la retomaron años después mejorándola. Gracias a la introducción de catéteres hasta el corazón se pudo averiguar la causa del shock traumático de los heridos de guerra horas después de haber sufrido el traumatismo: las venas no impulsaban suficiente cantidad de sangre y se producía un brusco descenso del volumen sanguíneo en el corazón. Por otra parte, la utilización de catéteres para realizar transfusiones de sangre directamente al corazón solía salvar al herido. Investigaciones posteriores de Richards y Cournand a partir de la exploración del corazón utilizando catéteres permitieron mejorar el diagnóstico de la patología cardíaco-

respiratoria e hicieron avanzar la cirugía del corazón.

En mayo de 1967 el cirujano argentino René G. Favaloro lleva a cabo en la Cleveland Clinic de Ohio, en una paciente de 51 años que padece una oclusión de la arteria coronaria derecha, la primera operación de bypass aortocoronario. Implanta una sección de vena, con lo que se consigue una derivación sobre el circuito interrumpido. Favaloro extrae a la paciente una porción de vena safena y une con ella las secciones afectadas de la arteria coronaria⁽¹⁴⁾.

1.2. ESTADO ACTUAL DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las enfermedades cardiovasculares y en especial el infarto agudo de miocardio son la primera causa de muerte en los países desarrollados y la segunda causa de mortalidad hospitalaria⁽¹⁵⁾. Aunque la mortalidad por algunas enfermedades cardiovasculares ha mostrado una tendencia decreciente en los países desarrollados, su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, entre otras razones debido al incremento de la esperanza de vida de la población y las mejoras en su tratamiento y su prevención^(16,17). Por este motivo, el estudio de la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares debe abarcar tanto la prevalencia, al tratarse de enfermedades crónicas, como la incidencia, especialmente importante debido a las mejoras en la prevención primaria, como consecuencia, entre otros, del control de los factores de riesgo cardiovascular⁽¹⁸⁾. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2012, las enfermedades del sistema circulatorio fueron responsables de 30,3 por cada 100 defunciones, y fueron el principal motivo de mortalidad para el grupo de mayores de 79 años (3.391,2 fallecidos por cada 100.000 personas), aunque con tendencia a disminuir en relación con los años anteriores⁽¹⁹⁾. La cardiopatía isquémica es la patología más relevante incluida dentro de las enfermedades del sistema circulatorio.

Las enfermedades cardiovasculares tienen un origen multifactorial, aunque destacan los factores de riesgo cardiovascular, relativamente bien conocidos en nuestro país^(20,21). Ya el Framingham Heart Study, que se inició en 1948, y que realizó un seguimiento sistemático a más de 5.000 hombres y mujeres que inicialmente estaban libres de cardiopatía coronaria y numerosos estudios posteriores, documentaron firmemente que la incidencia de la cardiopatía coronaria se asocia a los siguientes factores de riesgo: edad avanzada, sexo masculino, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria, hipercolesterolemia, niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus y estilo de vida sedentario.

La valoración de los factores de riesgo y la distinción entre la prevención primaria y secundaria se ha convertido en una preocupación importante en los pacientes con cardiopatía coronaria potencial o establecida. En general, la presencia de enfermedad cardiovascular establecida aumenta aproximadamente 6 veces el riesgo de un evento cardiovascular posterior en pacientes con factores de riesgo coronario. Sin embargo, y dado que los factores de riesgo clásicos sólo explican una parte de los casos de enfermedad coronaria^(15,22,23), se están buscando nuevos factores etiológicos en el ámbito de la genética molecular.

Por otro lado, el reingreso tras un infarto agudo de miocardio es frecuente, y se produce en un 8-20% de los pacientes en el primer año^(24,25). En consecuencia, las tasas de reingreso o de mortalidad tras el IAM deben ser un parámetro de valoración importante en los test clínicos. La diabetes mellitus y la hipertensión son los factores de riesgo cardiovascular más comúnmente estudiados en relación con los reingresos tras infarto agudo de miocardio.

1.3. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La enfermedad arterial coronaria es una enfermedad inflamatoria crónica compleja, caracterizada por el remodelado y estrechamiento de las arterias que aportan oxígeno al corazón. Puede tener varias manifestaciones clínicas, incluyendo angina estable, síndrome coronario agudo y muerte súbita. Presenta una etiopatogenia compleja y un origen multifactorial relacionado con factores ambientales tales como la dieta, el tabaco y actividad física, y factores genéticos que modulan el riesgo de enfermedad⁽²⁶⁾.

1.4. ATROSCLOSIS COMO PRINCIPAL MECANISMO ETIOPATOGÉNICO

La aterosclerosis es el principal proceso etiopatogénico causante de enfermedad arterial coronaria, y su progresión está relacionada con una interacción entre factores ambientales y genéticos, pudiendo estos últimos ejercer su efecto directamente o mediante los factores de riesgo cardiovascular. Aunque los eventos clínicos de isquemia normalmente aparecen después de la quinta década de la vida en varones y sexta década en mujeres, este proceso empieza de forma temprana en la vida de los individuos, incluso durante el desarrollo fetal⁽²⁷⁾. Se ha demostrado que la modificación de los factores de riesgo retrasa de forma significativa la progresión de la aterosclerosis y reduce la aparición de

eventos cardiovasculares relacionados con la inestabilidad de la placa.

La aterosclerosis es un proceso crónico, progresivo y silente que se produce por el acúmulo de lípidos, elementos fibrosos y moléculas inflamatorias en las paredes de las arterias⁽²⁸⁻³²⁾. Este proceso comienza con el paso de lipoproteínas de baja densidad (LDL) hacia el espacio subendotelial, acumulándose en la íntima, donde pueden ser modificadas y oxidadas por varios agentes y está acelerado por la disfunción endotelial. Las partículas de LDL oxidadas/modificadas son potentes moléculas quimiotácticas que inducen la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial y promueven la adhesión y migración de monocitos al espacio subendotelial, donde se diferencian a macrófagos. Recientemente, se han identificado diferentes subtipos de monocitos, y sus funciones parecen ser distintas de acuerdo a la fase de aterosclerosis en la que están involucrados⁽³³⁾. Las lipoproteínas de baja densidad mínimamente modificadas inducen una mayor disfunción endotelial mientras que las extensamente modificadas son fagocitadas por los macrófagos, que se transforman en células espumosas metabólicamente activas⁽²⁹⁾. Asimismo, los macrófagos también tienen funciones proinflamatorias, incluyendo la liberación de citoquinas tales como interleuquinas y factor de necrosis tumoral. El resultado final de este proceso es la formación de la primera lesión aterosclerótica típica, la estría grasa, en la que las células espumosas están presentes en el espacio subendotelial.

Otros tipos de leucocitos, como los linfocitos y los mastocitos, también pueden acumularse en el espacio subendotelial⁽³⁴⁾. La interacción entre monocitos, macrófagos, células espumosas y células T da lugar a respuestas inmunes humorales y celulares, y a la larga, a un estado inflamatorio crónico con la producción de varias moléculas proinflamatorias^(35,36). Este proceso continúa con la migración de células de músculo liso desde la capa media de la arteria hacia la íntima a través de la lámina elástica interna, resultando en la transición desde la estría grasa hacia una lesión más compleja⁽²⁹⁾. Una vez que las células musculares lisas están en la capa íntima, producen moléculas de matriz extracelular, creando una cubierta fibrosa que envuelve la estría grasa original. Las células espumosas localizadas dentro de la cubierta fibrosa mueren y liberan lípidos que se acumulan en el espacio extracelular, formando un núcleo rico en lípidos conocido como núcleo necrótico⁽³⁷⁾. El resultado de este proceso es la formación de la segunda lesión aterosclerótica, la placa fibrosa.

El espesor de la cubierta fibrosa es clave a la hora de mantener la integridad de la placa aterosclerótica⁽³²⁾. Los linfocitos T pueden suprimir la proliferación de músculo liso y hacer que las células espumosas digieran el colágeno interno de la placa mediante secreción de metaloproteinasas. Dependiendo del balance entre la formación y degradación de la cubierta fibrosa, se pueden definir dos tipos de placa: estable e inestable o vulnerable. Las placas estables tienen una cubierta fibrosa intacta y de grosor estable compuesta por células musculares lisas en una matriz rica en colágeno tipo I y tipo III⁽³⁸⁾. La protrusión de este tipo de placa en la luz arterial produce una estenosis y limitación del flujo, que conlleva a isquemia de los tejidos y normalmente a angina estable. Las placas vulnerables tienen una cubierta fibrosa delgada compuesta principalmente por colágeno tipo I y pocas o ninguna célula muscular lisa, pero abundantes macrófagos y moléculas protrombóticas y proinflamatorias. Estas placas tienen tendencia a la erosión o rotura, exponiendo así el núcleo de la placa a los factores de coagulación circulantes, proteínas que causan trombosis, oclusión súbita de la luz arterial⁽³²⁻³⁴⁾, y, por lo general, un síndrome coronario agudo.

La hemorragia intraplaca es también un contribuyente potencial a la progresión de la aterosclerosis, y ocurre cuando, bajo la influencia de las células espumosas y de músculo liso, los factores de crecimiento inducen una neovascularización que ocasiona el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos hacia el interior de la placa, aumentando a su vez la disponibilidad de monocitos y de lipoproteínas de baja densidad⁽³⁹⁾.

La reducción agresiva del colesterol sérico tiene como resultado una disminución aproximada del 50% de la tasa de progresión de la aterosclerosis, pero causa una mínima regresión de ésta. A pesar del impacto marginal sobre la regresión arteriográfica, la mayoría de los ensayos clínicos han demostrado una reducción aproximada del 40% de los eventos cardiovasculares. Esta importante reducción se relaciona probablemente con la disminución del flujo de salida de lípidos hacia el exterior de la placa, disminución del número y actividad de las células espumosas y probablemente también la reducción de la digestión del colágeno interno de la placa, factores que tienen como resultado una menor probabilidad de rotura de la misma.

1.5. INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA SOBRE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La enfermedad arterial coronaria se caracteriza por ser un proceso inflamatorio crónico con un mecanismo etiopatogénico complejo y multifactorial. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión, dislipemia y obesidad entre otros son procesos complejos en los que intervienen los factores ambientales y la genética. La identificación de variantes genéticas asociadas con la enfermedad ha permitido mejorar nuestro conocimiento acerca de la patogénesis de la misma, y nos puede ayudar a intentar reducir la carga de la enfermedad tanto a nivel individual como poblacional. La información obtenida a través de los estudios genéticos podría potencialmente ayudar a reducir la carga de la enfermedad mediante tres vías fundamentales: identificación de nuevos objetivos farmacológicos, mejoría en la identificación de los individuos de alto riesgo de padecer la enfermedad y la farmacogenómica.

Por un lado, los estudios genéticos pueden arrojar luz sobre nuevas vías metabólicas asociadas al desarrollo y progresión de la aterosclerosis, y proporcionar claves para identificar nuevos objetivos farmacológicos. Por otro lado, sabemos que en el caso de la enfermedad arterial coronaria las estrategias de prevención primaria en pacientes asintomáticos sanos son muy importantes, dado que la primera manifestación de la enfermedad es a menudo catastrófica (infarto agudo de miocardio o muerte súbita). Se pueden definir dos estrategias de prevención principales: el enfoque poblacional, basado en políticas de salud pública que afectan a la población en global, como por ejemplo la legislación sobre el tabaco; y el enfoque individual dirigido a personas de alto riesgo, basado en implementar tratamiento preventivo intensivo en este grupo de pacientes⁽⁴⁰⁾. Se han analizado varios biomarcadores como posibles candidatos para mejorar la capacidad predictiva de los test utilizados para estimar el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria, incluyendo variantes genéticas⁽⁴¹⁾. La principal ventaja de la introducción de las variantes genéticas para estimar el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular es que permanecen invariables a lo largo de la vida, por lo que sería posible determinar el perfil de riesgo genético individual antes del desarrollo de los factores de riesgo, lo que podría permitir implantar medidas de prevención primaria de forma más temprana⁽⁴¹⁾.

La farmacogenómica es el estudio de las relaciones existentes entre la variabilidad genética y la respuesta del paciente al tratamiento, ya sea, por ejemplo, en términos de eficacia o efectos adversos⁽⁴²⁻⁴⁶⁾. Se han identificado variantes genéticas asociadas a la variabilidad de la respuesta al tratamiento⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾, habiéndose enfocado la mayoría de los estudios en las estatinas, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales y betabloqueantes.

El uso de las estatinas está muy extendido y se utilizan para reducir los niveles de colesterol plasmático y el riesgo cardiovascular y, aunque la mayoría de los pacientes muestran una reducción de las lipoproteínas de baja densidad de entre el 30% y el 50%, se ha observado una alta variabilidad interindividual⁽⁴⁹⁾. Se han descrito diversas variantes genéticas en los genes HMGCR, APOE, CETP y CLMN, KIF6 y SLCO1B1 que se asocian con esta variabilidad interindividual, con diferentes resultados^(47,48,50-56).

1.6. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un grupo de fármacos ampliamente utilizado. Las plaquetas juegan un papel esencial en la aterotrombosis. Estudios anatomopatológicos han demostrado que la rotura de una placa aterosclerótica, responsable de la oclusión coronaria en dos tercios de los pacientes con síndromes coronarios agudos, promueve la adhesión y activación plaquetaria, la liberación de mediadores como tromboxano A₂ (TXA₂) y ADP, y la expresión de glicoproteínas (GP) IIb/IIIa que promueven la agregación y formación del tapón hemostático⁽⁵⁷⁾. De ahí que la estrategia para el desarrollo de antiagregantes plaquetarios se haya centrado en el bloqueo de los mecanismos de activación que ocurren en la plaqueta per se⁽⁵⁸⁾ (Figura 1).

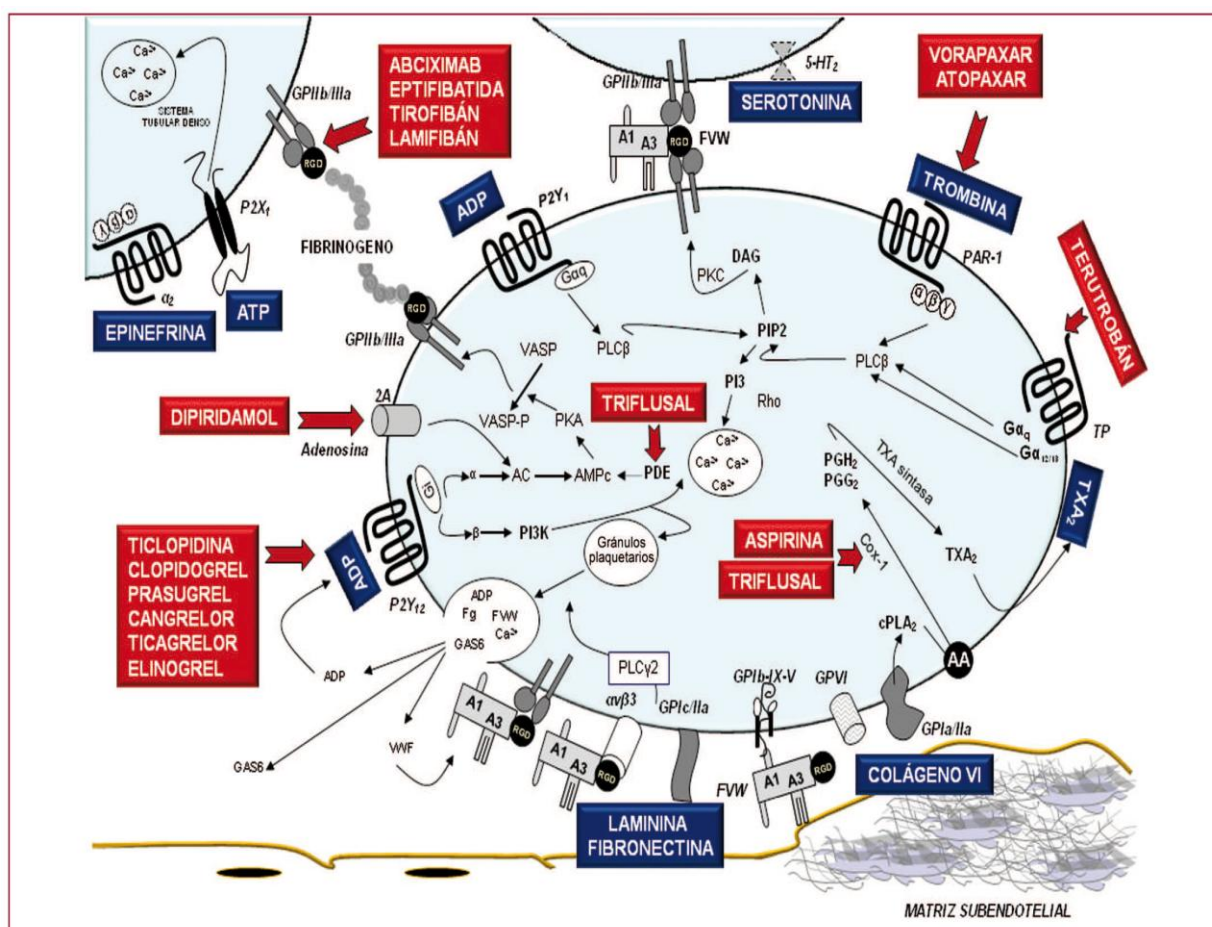


Figura 1. Principales vías de activación y agregación plaquetaria y las consiguientes dianas antiplaquetarias. AA: ácido araquidónico; AC: adenilato ciclasa; ADP: adenosindifosfato; AMP: adenosinmonofosfato; ATP: adenosintrifosfato; COX: ciclooxigenasa; DAG: diacilglicerol; FvW: factor de von Willebrand; GMP: guanidil monofosfato; IP3: 1,4,5-trifosfato; PAR: receptor activado por proteasas; PDE: fosfodiesterasas; PG: prostaglandina; PI3K: fosfatidil-inositol trifosfato; PIP2: fosfoinositol 2; PKA: roteincinasa A; PLA: fosfolipasa A2; PLC: fosfolipasa C; TP: receptor del tromboxano; TXA2: tromboxano A2⁽⁵⁸⁾.

1.6.1. Inhibidores de la ciclooxigenasa

El ácido acetilsalicílico

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico (AAS), son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) y, por lo tanto, inhiben la síntesis del tromboxano A₂ (TXA₂). Sin embargo, mientras que el AAS consigue una inactivación por acetilación casi completa

($\geq 97\%$) y persistente ($\geq 24\text{h}$) de la COX plaquetaria (isoforma COX-1), los demás AINE actúan como inhibidores reversibles de esta enzima. Es más, como las plaquetas son células anucleadas y, por lo tanto, incapaces de llevar a cabo la síntesis proteica, no pueden reponer la actividad enzimática, por lo que la inhibición plaquetaria se prolonga durante toda la vida de la plaqueta (7–9 días)⁽⁵⁸⁾.

En la década de 1980 varios estudios clínicos aleatorizados demostraron la eficacia de la aspirina como primera línea antitrombótica en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Si bien se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico reduce la mortalidad cardiovascular y eventos isquémicos en prevención primaria y en pacientes con SCA^(59,60), presenta algunos inconvenientes: no inhibe completamente la agregación, posee efectos secundarios, fundamentalmente gastrointestinales, y su efecto, irreversible, permanece a lo largo de la vida media de las plaquetas (5-9 días).

El triflusal

El triflusal (trifluorosalicílico) está relacionado estructuralmente con el ácido acetilsalicílico; sin embargo, a diferencia de este, inhibe la fosfodiesterasa del AMPc y del GMPc, hecho que limita la movilización de calcio y la agregación plaquetaria dependiente de calcio. Además, a diferencia del AAS, tiene una actividad selectiva frente al metabolismo del ácido araquidónico en las plaquetas (inhibiendo la COX-1) sin apenas afectar a la actividad contra el mismo metabolismo en el endotelio vascular (relativa falta de inhibición de la COX-2)⁽⁵⁸⁾.

1.6.2. Antagonistas del receptor ADP

Dado que la vía del TXA2 es sólo uno de los mecanismos de activación plaquetaria, muchos pacientes siguen experimentando episodios trombóticos a pesar del tratamiento con aspirina, que también se han asociado al fenómeno de resistencia al fármaco⁽⁶¹⁾. El desarrollo de otros fármacos antiplaquetarios que inhiban la función plaquetaria por otros mecanismos⁽⁶²⁻⁶⁵⁾ dió lugar a las

tienopiridinas, agentes que inhiben de forma irreversible el receptor P2Y₁₂, evitando la unión del ADP al receptor y bloqueando así la activación y agregación plaquetaria. La primera tienopiridina desarrollada fue la ticlopidina, que ha sido reemplazada por agentes de segunda generación, como el clopidogrel, con un mejor perfil de seguridad.

Así pues, la ticlopidina y el clopidogrel son agentes antiplaquetarios derivados de las tienopiridinas que antagonizan la agregación plaquetaria inducida por el ADP. Ambos son profármacos y por ello es necesaria su metabolización en el hígado para convertirse en fármacos activos con propiedades antiplaquetarias. El metabolito activo se une de manera covalente al residuo cisteína de uno de los receptores del ADP (P2Y₁₂), lo que conduce a una modificación irreversible del receptor durante toda la vida de la plaqueta.

El beneficio clínico de la adición del clopidogrel a la aspirina ha sido demostrado en diferentes ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos. El estudio CAPRIE (clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischemic events) fue el primero en demostrar el beneficio del clopidogrel sobre la aspirina, mostrando una reducción del riesgo relativo del 8,7% en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en 19.185 pacientes con manifestaciones clínicas ateroscleróticas⁽⁶²⁾. El estudio CURE (clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events), realizado en 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del ST), demostró que un dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguido por una dosis de mantenimiento diaria de 75 mg, asociado a la aspirina (75-325 mg/día), reducía de forma significativa el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular (9,3% de los pacientes en el grupo de clopidogrel vs. 11,4% de los pacientes en el grupo placebo, riesgo relativo 0,80, P <0,001)⁽⁶³⁾. De hecho, los beneficios de clopidogrel en el estudio CURE fueron demostrados tanto en los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto que habían presentado un síndrome coronario agudo, lo que apoya su uso en todos aquellos pacientes que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del ST⁽⁶⁴⁾. Por el contrario, la desventaja que se demostró fue una mayor incidencia de sangrados entre los pacientes que tomaban el clopidogrel en comparación con los que tomaban el placebo (3,7% vs. 2,7%, riesgo relativo 1,38, P=0.001)⁽⁶³⁾.

Igualmente, el estudio PCI-CURE demostró que el pretratamiento con clopidogrel a largo plazo, además de la aspirina, producía una menor incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o de cualquier tipo de revascularización entre aquellos pacientes tratados percutáneamente (4,5% los pacientes en el grupo de clopidogrel frente a 6,4% en el grupo placebo; riesgo relativo 0,70, $P = 0.03$) sin aumentar el riesgo de sangrado⁽⁶⁵⁾. Del mismo modo, otros estudios han mostrado un beneficio del tratamiento a largo plazo (12 meses) con clopidogrel tras el intervencionismo coronario percutáneo con una reducción de un 26,9% del riesgo combinado de

muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en comparación con el placebo⁽⁶⁶⁾. Igualmente, el clopidogrel ha mejorado tanto la permeabilidad coronaria como reducido la mortalidad y la aparición de reeventos coronarios agudos en pacientes menores de 75 años con un infarto de miocardio con elevación del ST y tratados con aspirina y fibrinolíticos^(67,68).

Por el contrario, la adición de clopidogrel a la aspirina no obtuvo un beneficio adicional en la reducción de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con enfermedad coronaria estable o pacientes asintomáticos con múltiples factores de riesgo cardiovascular durante un período de seguimiento de 28 meses⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, en aquellos pacientes con antecedentes personales de un accidente cerebrovascular, un infarto de miocardio, o de enfermedad arterial periférica si se evidenció una reducción significativa en la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular⁽⁷⁰⁾. Su administración en forma de monoterapia estaría asimismo recomendada en pacientes con intolerancia a la aspirina⁽⁷¹⁾.

Las guías clínicas más actuales recomiendan el uso de aspirina y clopidogrel durante al menos un año tras un episodio de SCA o implante de stents intracoronarios, incluso si el riesgo hemorrágico es elevado⁽⁷²⁾. También se recomienda la doble terapia en pacientes que van a ser sometidos a ICP y reciben terapia anticoagulante por presentar fibrilación auricular⁽⁷³⁾.

El prasugrel

El prasugrel (CS-747, LY640315) es una tienopiridina y por ello es un profármaco. Sin embargo, a diferencia del clopidogrel, la metabolización del prasugrel es más eficiente, requiere un

solo paso metabólico de las isoenzimas hepáticas CYP (tras la acción de las esterasas plasmáticas) para convertirse en un agente activo que antagoniza de manera irreversible el receptor plaquetario P2Y₁₂. Por ello, en comparación con dosis estándar de clopidogrel, produce una inhibición plaquetaria más rápida, más pronunciada y menos variable.

El ticagrelor

El ticagrelor (AZD6140) no pertenece a la familia de las tienopiridinas y es una ciclopentil-triazolopirimidina (CPTP). Es el primer inhibidor oral reversible que actúa directamente sobre el receptor P2Y₁₂. A diferencia del clopidogrel y el prasugrel, no es un profármaco, por lo que no requiere metabolización previa. Además de absorberse rápidamente, su excreción es mayoritariamente a través de la bilis y las heces, por lo que no hay necesidad de reducir las dosis en pacientes con insuficiencia renal⁽⁵⁸⁾.

1.6.3. Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa

Por su mecanismo de acción, se pueden considerar dos tipos o familias de fármacos antagonistas de la GP IIb/IIIa plaquetaria: los que bloquean de forma permanente los receptores plaquetarios y los que los inhiben de forma competitiva y reversible, siendo su efecto dependiente de la concentración plasmática.

El abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo quimérico 7E3 que se une al receptor de la GP IIb/IIIa e inhibe la unión de ligandos de adhesión como el fibrinógeno y el factor von Willebrand, bloqueando así la formación del trombo. Estos anticuerpos se fijan a los receptores plaquetarios inhibiendo su acción a lo largo de toda la vida de las plaquetas. Produce una inhibición de la agregación plaquetaria dosis-dependiente prácticamente completa cuando el 80% de los receptores están ocupados.

El eptifibatide y el tirofiban son compuestos de bajo peso molecular que actúan como inhibidores competitivos que se unen a la secuencia de unión RGD del receptor GP IIb/IIIa. Su efecto es dosis-dependiente, su vida media corta (2-3 h) y su aclaramiento se realiza principalmente por vía renal. Su inicio de acción es rápido, bloqueando en un 90% la agregación plaquetaria a los 30 min de su administración. La función plaquetaria se recupera rápidamente tras interrumpir la infusión del fármaco, alrededor de unas 4 h después. A diferencia del abciximab, estos agentes se disocian rápidamente del receptor y su acción depende de las concentraciones plasmáticas de fármaco. Por tanto, su acción queda revertida al detener la administración del mismo⁽⁷⁴⁾.

En resumen, a pesar de los múltiples antiagregantes existentes en la actualidad, el clopidogrel sigue siendo un fármaco de primera línea en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Sin embargo, tiene sus limitaciones puesto que a pesar de ser un fármaco bien tolerado, su eficacia varía notablemente de un individuo a otro y las causas de esta respuesta no están claramente establecidas, si bien se han sugerido factores clínicos, celulares y genéticos^(44,55,56). Por un lado, la absorción gastrointestinal muestra una marcada variación individual⁽⁷⁵⁾ y por otro lado, se trata de un profármaco que requiere metabolización en dos etapas por el citocromo CYP450 (incluyendo el CYP2C19). De hecho, la presencia de polimorfismos del CYP2C19 se asocia a una disminución de la conversión del clopidogrel a su metabolito activo y la consiguiente reducción de su efecto^(76,77). Además, su acción podría verse influenciada por diversos fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones y, particularmente, por el omeprazol^(78,79).

1.7. METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL CLOPIDOGREL

El clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación que se administra por vía oral en forma de profármaco y que requiere ser convertido en su forma metabólicamente activa para ejercer su efecto antiagregante plaquetario⁽⁸⁰⁾. La absorción del clopidogrel en el intestino está limitada por una bomba de eflujo, la P-glicoproteína/MDR-1, codificada por el gen *ABCB1*. Una vez absorbido, aproximadamente el 85% del fármaco es convertido en un metabolito inactivo mediante la acción de las esterasas hepáticas. El 15% restante debe someterse a un proceso de transformación en dos pasos hasta convertirse en su forma metabólicamente activa. El primer paso da lugar al 2-oxo-clopidogrel, y

es catalizado en proporciones variables por los citocromos CYP2C19, CYP1A2, y CYP2B6. El segundo paso, que da lugar al metabolito activo, puede ser catalizado por CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C19, o CYP2C9 y PON-1⁽⁸¹⁾. El CYP2C19 interviene, por lo tanto, en los dos pasos (Figura 2) ⁽⁸²⁾:

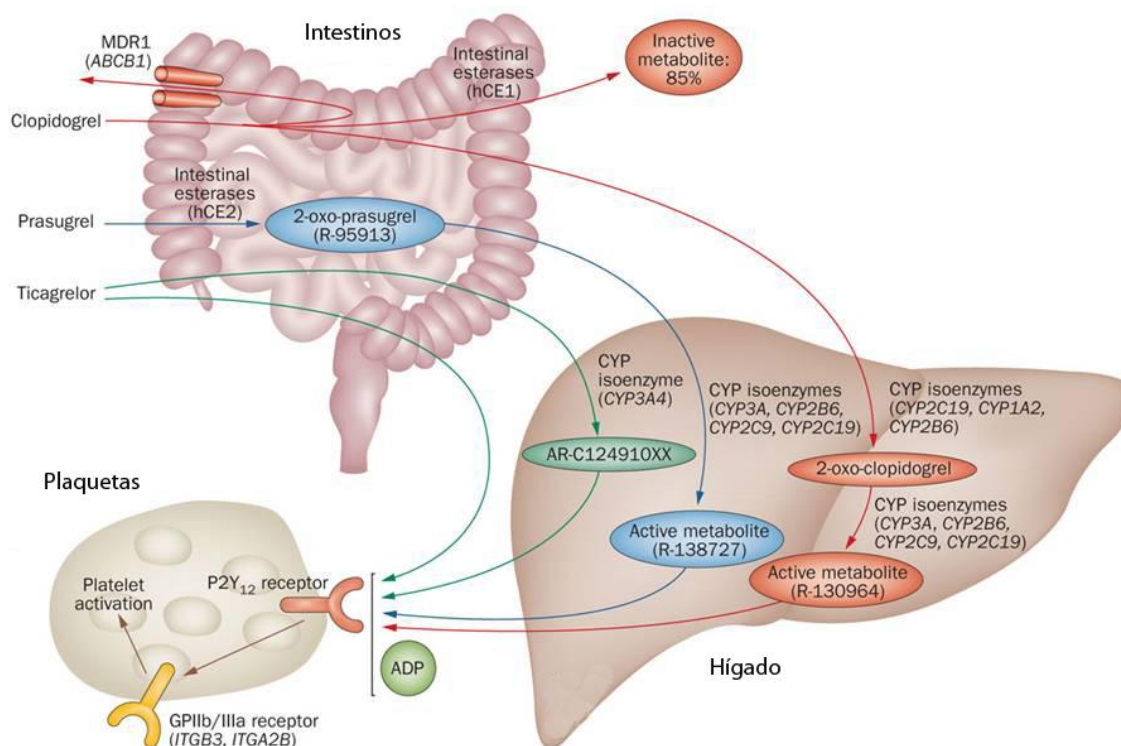


Figura 2. El efecto antiagregante plaquetario de los inhibidores de P2Y₁₂ puede ser modificado por variantes genéticas en las proteínas implicadas en la absorción, el metabolismo y el receptor diana. La biodisponibilidad del clopidogrel se determina por la absorción intestinal, lo que podría estar limitado por la bomba de eflujo de MDR1 (codificada por ABCB1). Posteriormente, la mayoría del profármaco es inactivado por las esterasas isoenzimas CYP en el hígado. La variación genética en la actividad de CYP2C19 es particularmente importante en la determinación de la respuesta clopidogrel. El metabolito bioactivo se une irreversiblemente a los receptores P2Y₁₂ en las plaquetas, y posteriormente se evita la estimulación inducida por ADP de GP1Ib/IIIa (codificada por ITGB3 y ITGA2B) y la activación de las plaquetas. El prasugrel profármaco se hidroliza a un derivado tiolactona en el intestino y luego se oxida a su metabolito activo por las isoenzimas CYP hepáticas, pero parece estar poco afectada por la variación genética de estas enzimas. El ticagrelor es un inhibidor reversible del receptor P2Y₁₂ de acción directa y parece estar poco afectada por la variación genética en las isoenzimas CYP. Abreviaturas: CYP, el citocromo P450; GP, glicoproteína; hCE, carboxilesterasa humana; MDR1, proteína de resistencia a múltiples fármacos⁽⁸³⁾.

Una vez formado, el metabolito activo del clopidogrel ha de unirse a los receptores de la superficie plaquetaria. La plaqueta expresa en su membrana receptores P2Y1 y P2Y12. En condiciones normales, el adenosin difosfato (ADP) se une a ambos receptores. Mientras que la activación del receptor P2Y1 inicia la agregación plaquetaria activando el complejo glicoproteínico IIb/IIIa de una forma débil y transitoria, la estimulación del receptor P2Y12 por el ADP amplifica la respuesta, no sólo potenciando la activación de la GP IIb/IIIa, sino también estimulando la liberación de los gránulos densos plaquetarios. Estos gránulos contienen a su vez más ADP, así como otras fracciones que también activan la GP IIb/IIIa. Cuando la GP IIb/IIIa se activa, se une al fibrinógeno soluble y al factor von Willebrand, desencadenando la agregación. La unión del ADP al receptor P2Y12 es, por tanto, uno de los eventos centrales de la activación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel se une de forma irreversible al receptor P2Y12 de la superficie plaquetaria inhibiendo su activación de forma definitiva de tal manera que el efecto neto resultante es que, mientras la activación del receptor P2Y12 no es requisito obligatorio para la activación inicial plaquetaria, el bloqueo de su unión al ADP mediante clopidogrel disminuye de forma muy importante la activación y subsecuente agregación plaquetaria (Figura 3).

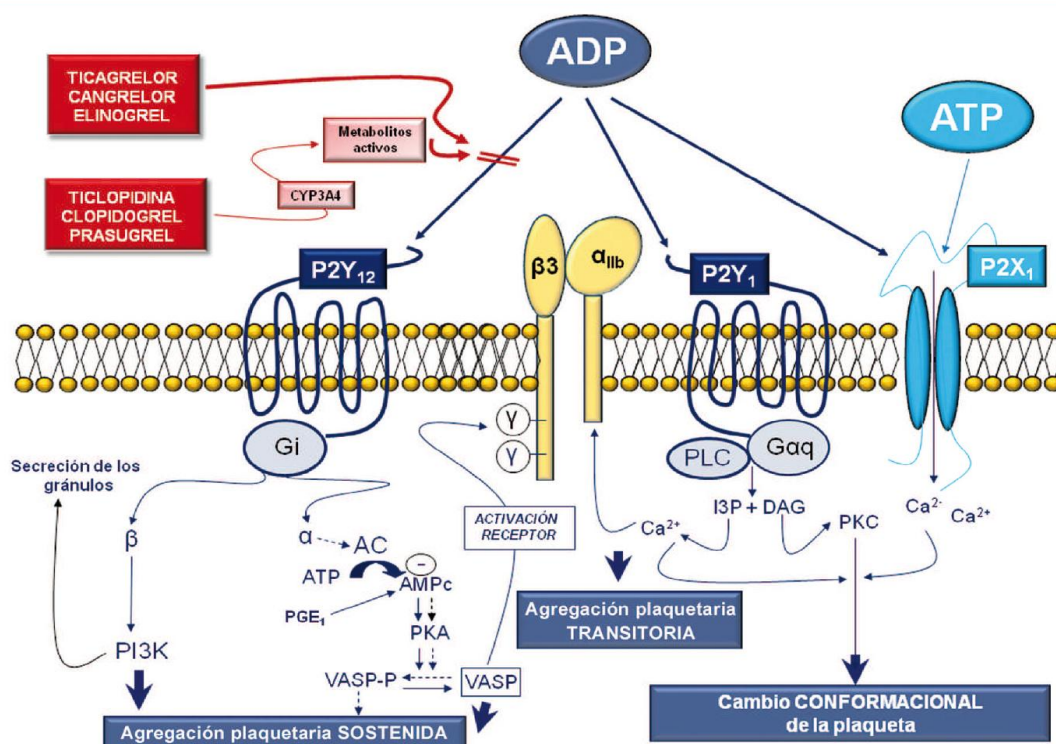


Figura 3. Vías de señalización de los receptores plaquetarios del ADP. ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosintrifosfato; DAG: diacilglicerol; I3P: inositol trifosfato; PGE: prostaglandina.E; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C; VASP: fosfoproteína estimulada por vasodilación⁽⁵⁸⁾.

1.8. VARIABLES GENÉTICAS Y CLOPIDOGREL

A pesar de los efectos beneficiosos asociados al tratamiento con clopidogrel en contextos de alto riesgo y de la buena tolerancia que existe al fármaco, las experiencias clínicas y de laboratorio han permitido identificar algunas de sus limitaciones, la más relevante de las cuales es la amplia variabilidad existente en la respuesta inhibitoria plaquetaria. En esta variabilidad de la respuesta al clopidogrel se han involucrado, como ya hemos comentado anteriormente, diferentes factores clínicos, genéticos y celulares^(84,85). Existe evidencia de que variantes polimórficas de enzimas que intervienen en la conversión del profármaco en su metabolito activo pueden jugar un papel importante en la biodisponibilidad del fármaco. Dos enzimas identificadas como potenciales responsables de la biotransformación del clopidogrel son el citocromo CYP2C19⁽⁸⁶⁾ y la paraoxonasa/arilesterasa tipo 1 (PON1)⁽⁸⁷⁾. Mientras que el papel del CYP2C19 en la biotransformación del fármaco está claramente demostrado^(76,77,88), la influencia de la variante genética del PON1 Q192R - a pesar de estar fuertemente relacionada con la activación del clopidogrel⁽⁸⁷⁾ - está actualmente cuestionada por varios estudios basados tanto en el análisis de la respuesta clínica⁽⁸⁹⁻⁹⁵⁾ como en la actividad plaquetaria exvivo⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾.

1.9. EL CITOCROMO P450 (CYP)

El sistema de monooxigenasas es un complejo multienzimático cuya oxidasa final es una hemoproteína denominada citocromo P450 (CYP). La denominación citocromo P450 proviene de la característica de que esta hemoproteína en su forma reducida y unida a monóxido de carbono, presenta un máximo de absorbancia a los 450 nm. El sistema CYP presenta una enorme versatilidad funcional que se refleja tanto en la gran variedad de procesos que puede catalizar, como en el elevado número de sustratos que es capaz de metabolizar. Aunque el P-450 interviene fundamentalmente en reacciones de oxidación, también es capaz de catalizar reducciones, hidrataciones o hidrólisis. Este sistema se encuentra presente en diferentes tejidos aunque es particularmente activo en el hígado participando en el metabolismo del colesterol, los ácidos biliares o las hormonas esteroidales o sustancias exógenas como los fármacos. En los mamíferos, el CYP se encuentra presente en la mitocondria y en diversos tipos de membranas celulares, siendo particularmente abundante en el retículo endoplásmico liso (microsomas). Las diversas especies de enzimas CYP se caracterizan por ser fácilmente inducibles inclusive por las mismas drogas a ser biotransformadas, lo que tiene

consecuencias clínicas puesto que aproximadamente 50% de los fármacos que consume el hombre son metabolizados por estas enzimas⁽⁹⁹⁾.

1.10. EL CYP2C19

El gen CYP2C19 contiene 9 exones, y se encuentra en el cromosoma 10 (10q24.1-q24.3). La proteína CYP2C19, de 490 aminoácidos, está presente, principalmente, en el hígado. La deficiencia de CYP2C19 se hereda de forma autosómica recesiva habiéndose descrito varios alelos mutantes. El gen del citocromo CYP2C19 presenta una gran cantidad de polimorfismos llegándose a identificar 35 variantes alélicas^(76,80,100-102) (Tabla 1). El alelo normal o tipo silvestre (CYP2C19*1/*1) codifica una enzima CYP2C19 funcional que interviene en la degradación de múltiples substratos orgánicos, entre los que se cuentan conocidos medicamentos (Tabla 2).

Sin embargo, existen alelos no funcionantes como el CYP2C19*2 (rs4244285)⁽¹⁰³⁾ o el CYP2C19*3 (rs4986893). Por el contrario, un polimorfismo de un solo nucleótido localizado en -806C>T da como resultado una enzima con actividad incrementada (CYP2C19*17, *17 ó alelo con ganancia de función⁽¹⁰⁴⁾). Todas estas expresiones de los alelos manifiestan considerables variaciones étnicas (Tabla 3) ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Así pues, y en general, los asiáticos tienen mayor probabilidad de ser portadores de alelos con pérdida de función y menor de alelos con ganancia de función que los africanos, americanos y caucásicos, por lo que los asiáticos tienen mayores probabilidades de ser metabolizadores pobres del clopidogrel.

Tabla 1. Algunas de las variantes alélicas del CYP2C19^(102,108)

Variante alélica	Mutación	Efecto en el producto del gen	Actividad enzimática in vivo
CYP2C19*1	No mutado	Normal	Normal
CYP2C19*2	681G > A	Splicing aberrante	Perdida de función
CYP2C19*3	636G > A	Terminación prematura	Perdida de función
CYP2C19*4	1.a > G	Codón de inicio aberrante	Perdida de función
CYP2C19*5	1297C > T	Cambio de aminoácido	Perdida de función
CYP2C19*6	395G > A	Cambio de aminoácido	Perdida de función
CYP2C19*7	IVS5+2T > A	Splicing aberrante	Perdida de función
CYP2C19*8	358T > C	Cambio de aminoácido	Perdida de función
CYP2C19*9	431G > A	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*10	680C > T	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*11	449G > A	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*12	1473a > C	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*13	1228C > T	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*14	50T > C	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*15	55A > C	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*16	1324C > T	Cambio de aminoácido	Efecto desconocido
CYP2C19*17	806C>T	Región reguladora del gen	Ganancia de función

Tabla 2. Ejemplos de sustratos metabolizados por CYP2C19

Medicamento	Clase y efecto terapéutico
Clopidogrel	Antiplaquetario
Escitalopram	Antidepresivo
Nelfinavir	Antiviral
Mephenytoin	Anticonvulsivo
Omeprazol	Inhibidor de la bomba de protones
Lansoprazol	Inhibidor de la bomba de protones
Ciclofosfamida	Citotóxico
Teniposide	Citotóxico
Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina	Antidepresivos
Moclobemide sertraline	Antidepresivos
Tamoxifeno	Antiestrogenico
Voriconazol	Antifúngico
Proguanil	Antimalaria
Propranolol	β-Bloqueante
Diazepam	Benzodiacepina

Tabla 3. Frecuencia alélica de las variantes más frecuentes del CYP2C19 por raza⁽⁸²⁾

Raza	*1	*2	*3	*17
Caucásicos	63-69%	13-18%	<1%	18-20%
Asiáticos	58-61%	30-35%	5-10%	2-4%
Africanos	60-64%	17-20%	<1%	18%

Basándonos entonces en la actividad enzimática, los pacientes se pueden clasificar en varias categorías según el fenotipo metabolizador. Los pacientes portadores de dos alelos normales (*1/*1) son metabolizadores comunes; aquellos con un alelo de función reducida (*1/*2) son metabolizadores intermedios; aquellos portadores de dos alelos de función reducida (*2/*2) son metabolizadores lentos y aquellos portadores de uno o más alelos con función incrementada (*1/*17 o *17/*17) son metabolizadores rápidos o ultra-rápidos⁽⁷⁶⁾.

En el otro extremo del espectro antiagregante plaquetario, en el que los polimorfismos de *2 y *3 desempeñan un papel de pérdida de función, los pacientes portadores de la variante génica CYP2C19*17 presentan un aumento del metabolismo de clopidogrel en comparación con los no portadores. Esto podría comportar una tasa inferior de eventos aterotrombóticos pero también un aumento del riesgo de hemorragia (Figura 4)⁽¹⁰⁹⁾.

A este respecto, numerosos estudios, meta-análisis y revisiones han valorado tanto las variantes de pérdida como de ganancia de función del CYP2C19 en la respuesta al clopidogrel, su biodisponibilidad, la correlación con diferentes test de antiagregación plaquetaria o la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento de pacientes que se encontraban bajo tratamiento con doble antiagregación plaquetaria⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾.

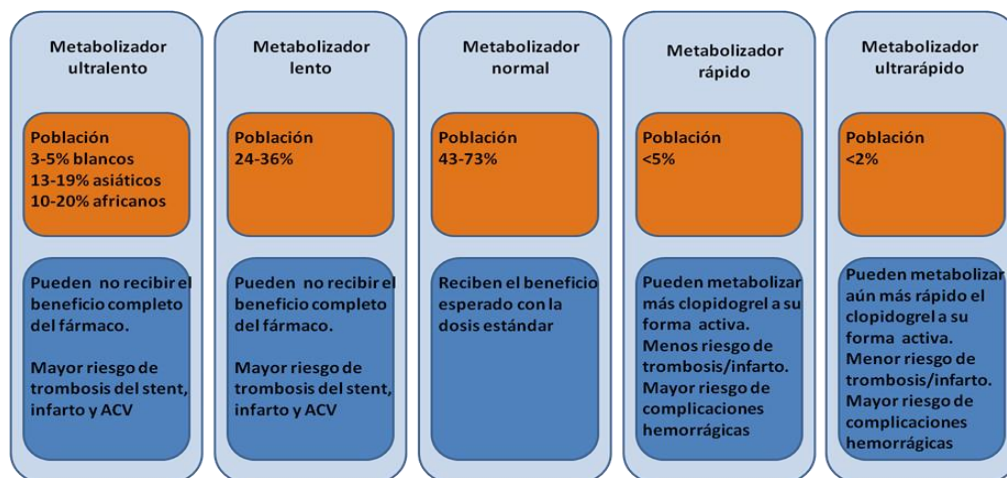


Figura 4. Clasificación de los pacientes según su fenotipo metabolizador del clopidogrel

1.11. EL CYP3A5

La enzima del CYP3A5 es codificada por el gen CYP3A5. De todos los polimorfismos de este gen, un cambio de un solo nucleótido (SNP), conocido como CYP3A5*3 (SNP rs776746) en el cual existe una sustitución (6986 A>G) en el intrón 3 del cromosoma 7, parece favorecer una variabilidad interindividual a la respuesta al clopidogrel. Esta variante afecta al procesamiento del pre-ARNm, de forma que no tiene lugar una unión perfecta entre los exones 3 y 4. El ARNm resultante tendrá una secuencia anómala, por lo que es inestable y será eliminado por la célula, de forma que no se llega a sintetizar proteína. Así, los portadores de dos copias (homocigotos) del alelo CYP3A5*3 carecen de la proteína (no expresores) frente a los portadores de al menos una copia del alelo normal (designado como CYP3A5*1). En resumen, CYP3A5*3 permitiría clasificar a cada paciente en un fenotipo de metabolizador lento (homocigotos *3/*3), metabolizador intermedio (*1/*3) y metabolizador rápido (*1/*1). Los primeros («metabolizadores lentos») tendrían una respuesta disminuida al clopidogrel^(114,115) ya que tendrían una menor actividad de la enzima y por tanto una menor transformación del clopidogrel a su forma activa.

Las isoenzimas del CYP3A se han asociado también a la bioactivación del clopidogrel. De hecho, el uso de fármacos como los calcioantagonistas, el ketoconazol o la eritromicina se ha asociado

a una disminución en la biotransformación de clopidogrel y consiguientemente a una reducción de la agregación plaquetar *ex vivo*⁽¹¹⁶⁾. La relevancia del CYP3A se encuentra también avalada por el hecho de que el zumo de pomelo, un inhibidor potente del CYP3A entérico⁽¹¹⁷⁾ provoca una reducción del 90% de la concentración máxima del metabolito activo del clopidogrel en pacientes sanos⁽¹¹⁸⁾. A pesar de ello, el clopidogrel puede usarse conjuntamente con otros inhibidores del CYP3A, como las estatinas y bloqueadores de los canales de calcio, sin que su toma se encuentre asociada con un mayor número de eventos cardiovasculares adversos⁽¹¹⁹⁾. Sin embargo, no existen datos concluyentes a este respecto.

1.12. LA PARAOXONASA 1 (PON1)

Además del CYP2C19 y el CYP3A5, otras enzimas parecen jugar un papel importante en la biotransformación del clopidogrel. El gen PON1 tiene dos variantes polimórficas que causan sustituciones de aminoácidos no sinónimas en la posición 55 (M55L) y otro en la posición 192 (Q192R). La sustitución de glutamina por arginina en la posición 192 favorece cambios en la concentración de la paraoxonasa sérica afectando la eficiencia catalítica de PON1⁽¹²⁰⁾. Teniendo en cuenta que tanto la CYP2C19 como la PON1 sérica están implicadas en la activación del clopidogrel, cambios en la actividad o concentración de la enzima pueden favorecer una alteración en las concentraciones del metabolito activo⁽¹²¹⁾. En este contexto, la variante Q192R del gen de la PON1 parecía estar involucrado en su metabolización⁽⁸⁷⁾. Sin embargo, estudios posteriores han cuestionado estos resultados tanto desde el punto de vista clínico^(122,123) como de la respuesta a la reactividad plaquetaria *ex vivo*^(124,125).

Algo similar observamos en un estudio realizado en nuestro hospital, con 263 pacientes con un síndrome coronario agudo. Todos recibieron doble antiagregación plaquetaria con clopidogrel (75 mg al día) y aspirina (100 mg diarios) durante un año. Durante este periodo de tiempo los genotipos de la variante Q192R del gen de la PON1 no influyeron de forma significativa en la reincidencia de nuevos eventos coronarios⁽¹²⁶⁾.

2. - OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

La finalidad de de este estudio es determinar si existen (i) variantes genéticas en los genes PON1, CYP2C19, y CYP3A5 que puedan determinar la respuesta clínica de nuestros pacientes al clopidogrel, y (ii) si la toma concomitante de omeprazol tiene un efecto en dicha respuesta.

2.1. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Reclutar un grupo de pacientes que hayan ingresado en el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil por un evento coronario y que se hayan tratado con doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) , con o sin omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones.

2. Reclutar un grupo de pacientes que hayan ingresado en el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil por un evento coronario y que se hayan tratado con otro antiagregante como prasugrel o ticagrelor, con o sin omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones.

3. Realizar un seguimiento de los reingresos en ambos grupos de pacientes, siendo este parámetro el utilizado para evaluar la eficacia clínica del tratamiento antiagregante.

4. Genotipar las variantes conocidas de CYP2C19, CYP3A5 y PON1 que hayan sido asociadas a un cambio en su actividad y que pudieran comprometer la biodisponibilidad del principio activo del clopidogrel.

5. Verificar la asociación entre las variantes genéticas y la medicación concomitante, con la respuesta clínica al clopidogrel.

3. - MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el estudio se incluyeron a 368 pacientes ingresados por un evento coronario en el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil entre enero de 2006 y enero de 2014. Los criterios de inclusión en el estudio fueron presentar un evento coronario al ingreso hospitalario, tener más de 18 años y haber estado con doble antiagregación, clopidogrel (75 mg al día) y aspirina (100 mg diarios), durante un año tras el alta. Los criterios de exclusión fueron tener una enfermedad inflamatoria intercurrente, fiebre, tumores malignos, insuficiencia hepática, tratamiento con doble antiagregación inferior a 1 año o estar bajo tratamiento con otros tipos de antiagregantes diferentes al clopidogrel. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio, que fue aprobado por el comité ético de investigación clínica de nuestro hospital.

3.2. DATOS CLÍNICOS AL INGRESO

Se incluyeron al ingreso los datos demográficos y el tipo de evento coronario (angina estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) e infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). El diagnóstico de un evento coronario al ingreso se realizó por la historia clínica, el electrocardiograma y las mediciones seriadas de troponina I. El infarto de miocardio se diagnosticó cuando los niveles de troponina I en suero fueron superiores a 0,16 ng / dl.

El tratamiento al ingreso fue catalogado como: a) médico si se le pautaba ácido acetil salicílico (AAS 300 mg vía oral), clopidogrel (300 mg vía oral) y heparina intravenosa, b) fibrinólisis si al tratamiento previo se le añadía tratamiento con tenecteplasa (TNK), c) angioplastia primaria si el paciente era revascularizado percutáneamente y d) angioplastia de rescate si ante una fibrinólisis no efectiva se remitía para revascularización coronaria percutánea urgente. El tratamiento al alta se consideró: a) médico: si el paciente era dado de alta únicamente con medicación, b) percutáneo: si se había revascularizado con el implante de stents coronarios y c) quirúrgico: si el paciente era

considerado candidato a cirugía de derivación aortocoronaria (cirugía de bypass coronario).

La localización del infarto se definió por la alteración la repolarización en forma de ascenso del segmento del ST en el electrocardiograma de 12 derivaciones, siendo anterior si se registró en V1-V4, lateral en V5-V6, I y aVL e inferior en II, III y aVF. Se consideró no localizable en caso de no presentar elevación del segmento ST, de que tuviera QRS ancho por presencia de bloqueo de rama izquierda o por estimulación ventricular por marcapasos.

Por su parte, la clasificación de Killip-kimball establece cuatro estadios en los que se correlaciona la clínica de insuficiencia cardíaca con el pronóstico del paciente. Se clasificó como Killip I si el paciente no presentaba datos de insuficiencia cardíaca, Killip II si presentaba crepitantes bibasales, tercer tono cardíaco o aumento de la presión venosa yugular, Killip III si presentaba crepitantes por encima de campos medios o edema agudo de pulmón y Killip IV si se encontraba en situación shock cardiogénico, presión sistólica <90 mmHg y datos de hipoperfusión periférica

Al alta se determinó si el paciente se encontraba bajo tratamiento con aspirina, clopidogrel, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos, estatinas, antagonistas de la aldosterona o inhibidores de la bomba de protones.

3.3. EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La hipertensión arterial se diagnosticó cuando el paciente presentaba una presión arterial sistólica por encima de 140 mmHg, una presión arterial diastólica por encima de 90 mm Hg o estaba bajo tratamiento hipotensor; diabetes mellitus, si el paciente era diabético (niveles de glucosa en sangre en ayunas superior a 126 mg / dL) o estaba tratado con insulina o antidiabéticos orales; dislipidemia, si el paciente presenta niveles de colesterol total en suero por encima de 240 mg/dl, o estaba con tratamiento hipolipemiente, y fumador si el paciente era fumador activo al ingreso o en los últimos 2 años. Se determinó como historia familiar positiva para cardiopatía isquémica precoz si el paciente tenía familiares de primer grado con cardiopatía isquémica (por debajo de los 55 años en varones y 65 en las mujeres).

3.4. DATOS ANALÍTICOS AL INGRESO

Se utilizó un analizador automático (AU 5800 de Beckman Coulter®, California, USA) para la determinación de los niveles glucosa plasmática, creatinina, hemoglobina, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol total, triglicéridos y la proteína C reactiva. Los niveles de troponina I se obtuvieron con el VIDAS troponin I Ultra assay system (bioMerieux, Marcy L'Etoile, France). El hemograma se realizó con el autoanalizador UniCel® DxH 800 de Beckman Coulter®, California, USA.

3.5. ANGIOGRAFÍA CORONARIA Y ECOCARDIOGRAFÍA

Se catalogó como enfermedad coronaria significativa si existía una estenosis luminal mayor al 75%. En base a los resultados angiográficos, los pacientes fueron divididos según si tenía enfermedad de 1 vaso, 2 vasos, 3 vasos o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda. La función ventricular izquierda se determinó por el método de Simpson biplanar en el ecocardiograma realizado previo al alta (equipo Phillips® iE33, Koninklijke, Holanda).

3.6. DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO

El ADN genómico se aisló a partir de 10 ml de sangre venosa recolectada en tubos de vacío con EDTA (etilen di-amino tetra-acetato, sal sodica) como anticoagulante, utilizando el método de precipitación fraccionada de Miller ⁽¹²⁷⁾. El DNA genómico fué finalmente resuspendido en TE (10 mM Tris-HCl, pH=7.2; 1 mM EDTA), y diluido en agua desionizada y estéril para repartir 50-100 ng de DNA por pocillo en placas de genotipado de 96 pocillos.

Para detectar los alelos correspondientes se utilizaron variantes que definen los haplotipos, tal y como se describe en la base de datos: The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database⁽¹⁰²⁾. El genotipado de estas variantes se llevó a cabo con ensayos TaqMan comerciales (Life Technologies) que se ejecutaron en un instrumento ABI 7500 Fast (Life Technologies) siguiendo las

recomendaciones del fabricante. Las variantes y los ensayos utilizados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Variantes polimórficas y ensayos realizados

Alelo / Haplotipo	SNPId	Cambio en cDNA	Ensayo LifeTech
CYP2C19*2	rs4244285	c.681G>A	C_25986767_70
CYP2C19*3	rs4986893	c.636G>A	C_27861809_10
CYP2C19*17	rs12248560	c.806C>T	C_469857_10
CYP3A5*3	rs776746	c.6986A>G	C_26201809_30

Para detectar la variante PON1 Q192R (SNP ID: rs662) se comprobó, en primer lugar, si la variante alteraba la secuencia de reconocimiento de alguna enzima de restricción. Para ello, se utilizó el programa WebCutter⁽¹²⁸⁾.

Alelo silvestre	TAC TTA CAA TCC TGG
Alelo variante	TAC TTA CGA TCC TGG

El cambio de A a G genera un sitio de restricción para la enzima AlwI (GATCC). Tras la identificación del cambio, se diseñaron oligonucleótidos cebadores para amplificar un fragmento que contuviera la variante utilizando el programa Primer3⁽¹²⁹⁾ y, posteriormente, se verificó la especificidad de los oligonucleótidos para amplificar exclusivamente, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la zona de interés utilizando el programa BLAST⁽¹³⁰⁾ contra el genoma humano de referencia GRCh37. El resultado de este análisis seleccionó a los cebadores PON1_QR_1F (50 to 30) TATTGTTGCTGTGGGACCTG y PON1_QR_1R ATACTTGCCATCGGGTGAAA.

Para el análisis propiamente dicho, 50 ng de DNA genómico se amplificaron utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) siguiendo las recomendaciones del fabricante (Promega Biotech, MADison, WI, EEUU), a lo largo de 35 ciclos (95 °C, 1 min; 55 °C, 1min; 72 °C, 1min) con los cebadores

previamente descritos. Tras digerir los productos de PCR con la endonucleasa de restricción AlwI, el alelo R genera dos fragmentos. Para la resolución de los resultados del análisis, las reacciones de digestión se sometieron a electroforesis en geles de agarosa al 1,5% en 1xTBE (89 mM Tris borate, 2 mM EDTA, pH 8.2) y el resultado se visualizó con luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) tras la tinción con bromuro de etidio. El resultado de uno de estos análisis se muestra en la figura 5:

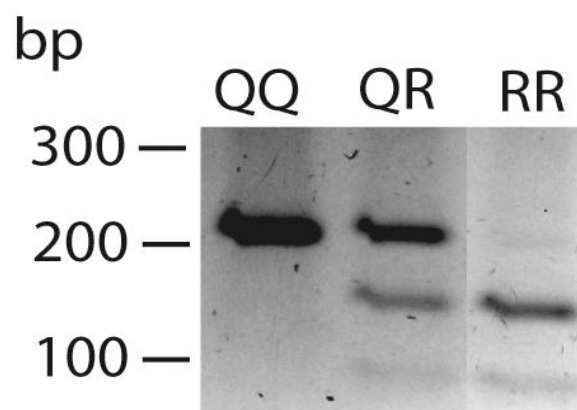


Figura 5. Detección de la variante rs662 mediante la técnica de RFLP (Restriction Fragment Length Polimorphism). Se muestra el resultado de la resolución electroforética de un análisis de presencia de la variante en tres muestras que representan los tres genotipos posibles. El procedimiento se explica en el texto. El marcador representa pares de bases (bp).

3.7. SEGUIMIENTO

Los datos de seguimiento clínico, que se realizó revisando la historia clínica y/o mediante llamada telefónica, incluyeron: a) los pacientes que requirieron reingreso hospitalario por causa cardiovascular en el primer año (angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, arritmia o accidente cerebro vascular), b) los pacientes que reingresaron por un síndrome coronario agudo (angina inestable, IAMSEST, IAMCEST) y c) aquellos que fallecieron por causa

cardíaca o no cardíaca. En los pacientes a los que se llevó a cabo un cateterismo cardíaco en el reingreso, registramos si la lesión causante del evento era una trombosis, reestenosis de un stent previo o una lesión de novo. El seguimiento se realizó a corto plazo (1 año) para ver la influencia de los polimorfismos en la incidencia de reeventos coronarios agudos durante la doble terapia antiagregante y a largo plazo para determinar si éstos influían en la supervivencia.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se presentan en forma de media $\pm$ desviación estándar, recuentos (porcentajes) o mediana [intervalo intercuartílico 25, 75]. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución normal de los datos de las variables continuas. Las variables discretas se compararon utilizando la prueba de la χ^2 . Las de variables continuas se compararon con la prueba de la t de Student para datos no apareados bilateral o con la prueba de la U de Mann-Whitney según la distribución de los datos. El análisis de varianza (ANOVA) de un factor se utilizó para comparar una variable cuantitativa en más de dos grupos. Se realizaron comparaciones múltiples posthoc utilizando el test de Bonferroni si se asumían varianzas iguales y el test de Games-Howell si no se asumían varianzas iguales. Por su parte, se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria para comparar entre sí aquellas variables independientes que tuvieron un valor de p inferior a 0,05 en el análisis univariante.

Los cálculos para las variables de valoración de interés se basaron en la comparación del estado de portador de los alelos CYP2C19*2, CYP2C19*3 y CYP2C19*17 en los individuos de tipo silvestre (G/G, G/G o C/C, respectivamente) y los portadores del alelo polimórfico (combinación de G/A y A/A, G/A y A/A, así como C/T y T/T, respectivamente). Se eligió un modelo dominante ya que los alelos polimórficos */A o */T producen pérdida o ganancia completa de la función enzimática respectivamente, lo cual significa que un alelo polimórfico ejerce un efecto relevante en la actividad enzimática total. Por su parte en el CYP3A5 se comparó el genotipo CC, correspondiente a los individuos con ambos alelos polimórficos (*3/*3) y asociado a una menor actividad, con el CT/TT relacionado con una actividad enzimática aumentada. En relación al PON1, los pacientes fueron ordenados en dos grupos de acuerdo con sus genotipos: homocigotos para el alelo QQ, previamente

asociado con un mayor riesgo de ser no respondedores al clopidogrel y aquellos pacientes con el genotipo QR (heterocigotos) y RR (homocigotos) ya que ambos tienen un fenotipo similar⁽⁸⁷⁾. También se realizó una comparación entre las diferentes actividades enzimáticas dependiendo de la velocidad del metabolismo de los sustratos del CYP2C19 de acuerdo a los genotipos observados definiendo como metabolizadores muy lentos (nulos), aquellos con 2 alelos de pérdida de función (*2/*2, *3/*3 y el *2/*3), los lentos, con un alelo *2 o *3, los normales, sin ningún alelo de pérdida de función, o con uno compensado con un alelo de ganancia (*2/*17 o *3/*17), los metabolizadores rápidos, con al menos un alelo de ganancia (*17), y los ultra-rápidos, con 2 alelos de ganancia de función (*17/*17). Estos 4 grupos se unificaron en tres. Por un lado, los muy lentos y los lentos, por otro los normales y por último los rápidos con los ultrarápidos. Por su parte el CYP3A5*3 se dividió en metabolizadores lentos (*3/*3), intermedios (1 alelo *3) y metabolizadores rápidos (sin alelo *3). En el caso del CYP3A5, aunque el alelo de baja actividad (*3) es el más frecuente, el alelo de referencia de tipo silvestre es el de alta actividad.

Se analizó la proporción de riesgo relativo mediante regresión de Cox univariable sin ajustar, para comparar los eventos registrados durante el periodo de seguimiento entre los sujetos portadores de los alelos polimórficos y silvestres, tomando a los segundos como grupo de referencia en cada caso. Se calcularon las tasas de supervivencia totales con el método de Kaplan-Meier, y se determinaron las diferencias con log rank. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

4. RESULTADOS

4.1. INCLUSIÓN DE PACIENTES Y SEGUIMIENTO

Se realizó un seguimiento durante un año de 368 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en el servicio de cardiología del Complejo Hospitalario Insular-Materno Infantil y que recibieron tratamiento al alta con aspirina y clopidogrel durante un año. El objetivo fue determinar el número de reingresos coronarios como marcador de la eficacia al tratamiento con la doble terapia antiagregante. La Tabla 3 muestra las características basales de la población general a estudio.

Los eventos coronarios al ingreso en este grupo incluían 18 (4.9 %) pacientes con angina estable, 55 (14.9%) pacientes con angina inestable, 143 (38.9 %) pacientes con IAMSEST y 152 (41.3 %) pacientes con IAMCEST. Según su localización, 192 (52.2 %) de los eventos coronarios agudos no fueron localizables por el electrocardiograma de superficie, 69 (18.8 %) se localizaron en la cara anterior, 10 (2.7 %) en la cara lateral y 97 (26.9 %) en la cara inferior. En relación al tratamiento recibido al ingreso, 258 (70.1 %) pacientes se sometieron a tratamiento médico (doble antiagregación plaquetar además de heparina), 50 (13.6 %) a tratamiento fibrinolítico con TNK, 32 (8.7 %) pacientes fueron remitidos a angioplastia primaria y 25 (6.88 %) pacientes a angioplastia de rescate. 3 (0.8 %) pacientes recibieron tratamiento con antiagregación con anti IIb/IIIa. Con respecto al tratamiento al alta, 53 (14.4 %) pacientes fueron considerados candidatos a continuar con tratamiento médico, a 300 (81.5 %) pacientes se les hizo una revascularización percutánea con implante de stents y 15 (4.1 %) pacientes fueron derivados a cirugía de bypass aortocoronario.

En lo que refiere al número de vasos afectados con una estenosis mayor al 75 % en la coronariografía, en 9 (2.4%) pacientes no se evidenció enfermedad coronaria significativa, 152 (41.3 %) pacientes tenían enfermedad de un solo vaso, 93 (25.3%) pacientes enfermedad de 2 vasos, 87 (23.6 %) pacientes enfermedad de 3 vasos y 20 (5.4%) pacientes presentaron enfermedad de tronco coronario izquierdo. En relación al tipo de stent implantado, a 158 (52.6 %) pacientes se les implantó stents recubiertos, a 119 (39.6 %) pacientes stents convencionales y a 23 (7.6 %) pacientes ambos tipos de stents.

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 1 año. En este tiempo, 41 pacientes requirieron reingreso hospitalario por causa cardiovascular: angina estable (3 pacientes), angina inestable (10 pacientes), IAMSEST (14 pacientes), IAMCEST (6 pacientes), insuficiencia cardiaca izquierda (7 pacientes) y arritmia cardiaca (1 paciente). Del total de 368 pacientes, 30 requirieron rehospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA) en el primer año, tiempo en que los pacientes se encontraban con doble terapia antiagregante. De estos 30 pacientes que reingresaron por un nuevo SCA, 11 fallecieron en el primer año de seguimineto (10 de causa cardiaca y 1 paciente de causa no cardiaca). Sin embargo, ninguno de ellos falleció por motivos hemorrágicos que se pudisen relacionar con la doble terapia antiagregante. En la tabla 3 se especifican el resto de los parametros demográficos, analíticos, clínicos y de tratamiento de la población general. En relación al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, 19 pacientes estaban bajo tratamiento con 20 mg de omeprazol, 47 pacientes con 40 mg de omeprazol, 12 pacientes con 20 mg de pantoprazol y 113 pacientes con 40 mg de pantoprazol al día.

En relación a la PON1, evidenciamos en una misma población aunque de menos pacientes (263 pacientes con síndrome coronario agudo y tratados con doble antiagregación plaquetaria con clopidogrel (75 mg al día) y aspirina (100 mg diarios) durante un año) que los genotipos de la variante Q192R del gen de la PON1 no influían de forma significativa en la reincidencia de nuevos eventos coronarios durante el año de seguimiento. 115 (47.3%) pacientes con el genotipo QQ no presentaron un nuevo evento coronario mientras que 11 (55%) pacientes con el genotipo QQ sí tuvieron un nuevo evento isquémico, ($p>0.05$) ⁽¹²⁶⁾. Aunque la actividad de los diferentes alelos del CYP2C19*2 y del CYP2C19*3 tampoco obtuvo significación estadística, decidimos ampliar el número de pacientes incluyendo un alelo de ganancia de función (el CYP2C19*17) y el CYP3A5 , hasta llegar a los 368 pacientes.

Variable	
Pacientes (n)	368
Edad (años)	61.5 ± 12.5
Varón, n (%)	271 (73.6)
Hipertensión arterial, n (%)	238 (64.7)
Diabetes mellitus, n (%)	144 (39.1)
Dislipemia, n (%)	185 (50.2)
Fumador, n (%)	158 (42.9)
Antecedentes familiares cardiopatía isquémica, n (%)	36 (9.8)
Antecedentes personales cardiopatía isquémica, n (%)	95 (25.8)
Clase Killip I, n(%)	319 (86.7)
Hemoglobina (g/dL)	13.5 (12.0; 14.6)
Plaquetas (x10 ³)	233 (188; 278)
Glucosa sérica (mg/dL)	105 (92; 154)
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 (0.9; 1.2)
Colesterol total (mg/dL)	160 (132; 191)
Colesterol LDL (mg/dL)	89 (70; 110)
Colesterol HDL (mg/dL)	36 (30; 42)
Triglicéridos (mg/dL)	128 (103; 165)
Troponina I (ng/mL)	1.5 (0.2; 8.7)
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.5 (0.2; 3.8)
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	60 (45; 60)
AAS, n (%)	368 (100)
Clopidogrel, n (%)	368 (100)
Beta bloqueantes, n (%)	328 (89.1)
IECAs, n (%)	216 (58.6)
ARAII, n (%)	79 (21.5)
Calcio antagonistas, n (%)	86 (23.4)
Estatinas, n (%)	349 (94.8)
Nitratos, n(%)	59 (16)
Omeprazol, n (%)	66 (17.9)
Sintrom, n (%)	19 (5.2)
Reingresos totales* en el primer año	41 (11.1)
Reingresos por síndrome coronario agudo** en el primer año	30 (8.1)
Trombosis del stent al reingreso en el primer año, n(%)†	3 (1)
Reestenosis del stent al reingreso en el primer año, n(%)†	13 (3.5)

Tabla 5. Características basales de la muestra. Datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica de la muestra global. Los datos se presentan en frecuencias (%), medias ± desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). * Se consideró por reingresos totales aquellos ingresos hospitalarios por angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, eventos arritmicos o accidente cerebrovascular. ** Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST. † El porcentaje de determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents.

4.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOS GENOTIPOS DEL CYP2C19*2

La tabla 4 muestra los datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica según el genotipo CYP2C19*2. Los eventos coronarios al ingreso en este grupo incluían 10 (3.7 %) pacientes con angina estable, 40 (14.9 %) pacientes con angina inestable, 101 (37.6 %) pacientes con IAMSEST y 117 (43.6 %) pacientes con IAMCEST en el subgrupo de pacientes con el genotipo GG y 8 (8 %) pacientes con angina estable, 15 (15 %) pacientes con angina inestable, 42 (42 %) pacientes con IAMSEST y 35 (35 %) pacientes con IAMCEST en el subgrupo con genotipo GA/AA, sin evidenciarse diferencias significativas entre ambos grupos de genotipos en relación al tipo de evento al ingreso ($p=0.223$). De forma similar no se evidenciaron diferencias significativas en relación a la localización del infarto ($p=0.873$), el tratamiento médico al ingreso ($p=0.492$), el tratamiento al alta ($p=0.727$), el número de vasos con enfermedad coronaria ($p=0.471$), el tipo de stent implantando entre aquellos a los que se les realizó un procedimiento de revascularización coronaria percutánea ($p=0.491$) y el tratamiento con fármacos antialdoesterónicos ($p=0.301$) o con pantoprazol ($p=0.887$) entre ambos genotipos (GG vs. AA + A/G).

Tabla 6. Características de la muestra para los genotipos del CYP2C19*2

Datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica de la muestra global según el genotipo del CYP2C19*2. Todos los pacientes se encuentran con AAS (100 mg/24 horas) y clopidogrel (75 mg/24 horas). Los datos se presentan en frecuencias (%), medias $\pm$ desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). * Se consideró por reingresos totales aquellos ingresos hospitalarios por angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, eventos arritmicos o accidente cerebrovascular. ** Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST. † El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents (221 pacientes en el genotipo GG y 79 pacientes en los genotipos GA/AA).

Variable	CYP2C19*2		
	GG	GA/AA	p
Pacientes (n)	268	100	
Edad (años)	61.3 ± 12.2	61.9 ± 13.2	0.679
Varón, n (%)	193 (72.0)	78 (78)	0.246
Hipertensión arterial, n (%)	168 (62.6)	70 (70)	0.192
Diabetes mellitus, n (%)	105 (39.1)	39 (39)	0.910
Dislipemia, n (%)	140 (52.2)	45 (45)	0.217
Fumador, n (%)	112 (41.7)	46 (46)	0.746
Antecedentes familiares cardiopatía isquémica, n (%)	28 (10.4)	8 (8)	0.482
Antecedentes personales cardiopatía isquémica, n (%)	61 (22.7)	34 (34)	0.028
Clase Killip I, n(%)	232 (86.5)	87 (87)	0.170
Hemoglobina (g/dL)	13.5 (12.0; 14.5)	13.5 (11.9; 14.7)	0.235
Plaquetas (x10 ³)	232 (190; 277)	234 (181; 284)	0.836
Glucosa sérica (mg/dL)	104 (92; 151)	109 (93;169)	0.333
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 (0.9; 1.2)	1.0 (0.9; 1.2)	0.260
Colesterol total (mg/dL)	160 (135; 193)	158 (125; 182)	0.332
Colesterol LDL (mg/dL)	90 (71; 114)	89 (61; 106)	0.278
Colesterol HDL (mg/dL)	36 (30;42)	34 (29; 44)	0.378
Triglicéridos (mg/dL)	126 (99; 164)	132 (110; 171)	0.373
Troponina I (ng/mL)	1.5 (0.3; 8.2)	1.7 (0.2; 9.9)	0.781
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.5 (0.5; 3.7)	1.5 (0.3; 4.0)	0.925
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	60 (45; 60)	59 (45; 60)	0.455
Beta bloqueantes, n (%)	240 (89.5)	88 (88)	0.670
IECAs, n (%)	162 (60.4)	54 (54)	0.264
ARAI, n (%)	54 (20.1)	25 (25)	0.313
Calcio antagonistas, n (%)	59 (20.0)	27 (27)	0.315
Estatinas, n (%)	256 (95.5)	93 (93)	0.568
Nitratos, n (%)	42 (15.7)	17 (17)	0.757
Omeprazol 20/40 mg, n (%)	13/31 (4.8/11.6)	6/16 (6/16)	0.453
Sintrom, n (%)	12 (4.5)	7 (7)	0.331
Reingresos totales* en el primer año	31 (11.6)	10 (10)	0.788
Reingresos por síndrome coronario agudo** en el primer año	22 (8.2)	8 (8)	0.575
Trombosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%) [¶]	2 (0.9)	1 (1.2)	0.783
Reestenosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%) [¶]	10 (4.5)	3 (3.8)	0.697

4.3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOS GENOTIPOS DEL CYP2C19*3

La tabla 7 muestra los datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica según el genotipo CYP2C19*3. Los eventos coronarios al ingreso en este grupo incluían 18 pacientes con angina estable, 53 pacientes con angina inestable, 143 pacientes con SCASEST y 149 pacientes con SCACEST en el subgrupo de pacientes con el genotipo GG y 2 pacientes con angina inestable y 3 pacientes con SCACEST en el subgrupo con genotipo GA/AA, sin evidenciarse diferencias significativas entre ambos grupos de genotipos en relación al tipo de evento al ingreso ($p=0.189$). De forma similar no se evidenciaron diferencias significativas en relación a la localización del infarto ($p=0.664$), el tratamiento médico al ingreso ($p=0.143$), el tratamiento al alta ($p=0.247$), el número de vasos con enfermedad coronaria ($p=0.749$), el tipo de stent implantando entre aquellos a los que se les realizó un procedimiento de revascularización coronaria percutánea ($p=0.898$) y el tratamiento con pantoprazol ($p=0.353$) entre ambos genotipos (GG vs. AA + A/G). Por el contrario, aunque los antecedentes personales, los niveles de creatinina y la concentración del HDL resultó significativa entre los dos subgrupos de genotipos (GG vs. AA + A/G) la baja frecuencia de pacientes con los genotipos AA + AG entraña dificultades a la hora de realizar una adecuada interpretación de los datos.

Tabla 7. Características de la muestra para los genotipos del CYP2C19*3

Variable	CYPC19*3		
	GG	GA/AA	p
Pacientes (n)	363	5	
Edad (años)	61.4 ± 12.4	66.4 ± 16.1	0.376
Varón, n (%)	269 (74.1)	2 (40)	0.086
Hipertensión arterial, n (%)	235 (64.7)	3 (60)	0.826
Diabetes mellitus, n (%)	145 (39.9)	2 (40)	0.407
Dislipemia, n (%)	183 (50.4)	2 (40)	0.644
Fumador, n (%)	157 (43.2)	1 (20)	0.144
Antecedentes familiares, n (%)	36 (9.9)	0 (0)	0.458
Antecedentes personales, n (%)	91 (25.1)	4 (80)	0.005
Clase Killip I, n(%)	316 (87.0)	3 (60)	0.164
Hemoglobina (g/dL)	13.5 (12.0; 14.6)	11.5 (10.3; 13.5)	0.167
Plaquetas (x10 ³)	234 (189; 278)	185 (163; 272)	0.272
Glucosa sérica (mg/dL)	105 (92; 153)	139 (34; 229)	0.571
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 (0.9; 1.2)	1.5 (1.1; 1.7)	0.023
Colesterol total (mg/dL)	160(132; 191)	151(108; 202)	0.697
Colesterol LDL (mg/dL)	90 (70; 111)	82 (46; 100)	0.406
Colesterol HDL (mg/dL)	36 (30; 42)	27 (25; 31)	0.048
Trigliceridos (mg/dL)	128 (102; 165)	122 (103; 197)	0.935
Troponina I (ng/mL)	1.5 (0.3; 8.6)	5.5 (0.1; 152.0)	0.608
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.5 (0.5; 3.7)	7.3 (7.0; 7.6)	0.071
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	60 (46; 60)	40 (35; 60)	0.121
Beta bloqueantes, n (%)	323 (88.9)	5 (100)	0.402
IECAs, n (%)	212 (58.4)	4 (80)	0.330
ARAI, n (%)	79 (21.7)	0 (0)	0.239
Calcio antagonistas, n (%)	85 (23.4)	1 (20)	0.858
Estatinas, n (%)	344 (94.7)	5 (100)	0.641
Nitratos, n (%)	57 (15.7)	2 (40)	0.141
Omeprazol 20/40 mg, n (%)	19/45 (5.2/12.4)	0/2 (0/40)	0.173
Sintrom, n (%)	19 (5.2)	0 (0)	0.559
Reingresos totales* en el primer año	39 (10.7)	2 (40)	0.744
Reingresos por SCA** en el primer año	29 (8)	1(20)	0.448
Trombosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%)†	3 (1)	0 (0)	0.735
Reestenosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%)†	12 (4)	1 (33.3)	0.245

Datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica de la muestra global según el genotipo del CYP2C19*3. Todos los pacientes se encuentran con AAS (100 mg/24 horas) y clopidogrel (75 mg/24 horas). Los datos se presentan en frecuencias (%), medias ± desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). * Se consideró por reingresos totales aquellos ingresos hospitalarios por angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, eventos arritmicos o accidente cerebrovascular. ** Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST. †El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents (297 pacientes en el genotipo GG y 3 pacientes en los genotipos GA/AA).

4.4. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOS GENOTIPOS DEL CYP2C19*17

La tabla 8 muestra los datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica según el genotipo CYP2C19*17. Los eventos coronarios al ingreso en este grupo incluían 11 (4.7 %) pacientes con angina estable, 36 (15.3 %) pacientes con angina inestable, 84 (35.7%) pacientes con IAMSEST y 104 (44.2 %) pacientes con IAMCEST en el subgrupo de pacientes con el genotipo CC y 7 (5.2 %) pacientes con angina estable, 19 (14.3 %) pacientes con angina inestable, 59 (44.3 %) pacientes con IAMSEST y 48 (36 %) pacientes con IAMCEST en el subgrupo con genotipo CT/TT, sin evidenciarse diferencias significativas entre ambos grupos de genotipos en relación al tipo de evento al ingreso ($p=0.375$). De forma similar no se evidenciaron diferencias significativas en relación a la localización del infarto ($p=0.657$), el tratamiento médico al ingreso ($p=0.827$), el tratamiento al alta ($p=0.116$), el número de vasos con enfermedad coronaria ($p=0.503$), el tratamiento con antialdosterónicos ($p=0.595$) y el tratamiento con pantoprazol ($p=0.594$) entre ambos genotipos (CC vs. CT + TT). Por el contrario si existieron diferencias significativa, entre ambos genotipos (GG vs. AA + A/G), en el tipo de stent ($p=0.017$) implantándose más frecuentemente los stents recubiertos o ambos tipos de stents (convencionales y recubiertos en el mismo procedimiento) a los pacientes portadores del genotipo CC.

Tabla 8. Características de la muestra para los genotipos del CYP2C19*17

Variable	CYPC19*17		
	CC	CT/TT	p
Pacientes (n)	235	133	
Edad (años)	61.7 ± 12.8	61.2 ± 12.0	0.715
Varón, n (%)	176 (74.9)	95 (71.4)	0.469
Hipertensión arterial, n (%)	164 (69.8)	74 (55.6)	0.006
Diabetes mellitus, n (%)	96 (40.8)	48 (33.0)	0.686
Dislipemia, n (%)	122 (51.9)	63 (47.4)	0.402
Fumador, n (%)	100 (42.5)	58 (43.6)	0.865
Antecedentes familiares, n (%)	24 (10.2)	12 (9.0)	0.712
Antecedentes personales, n (%)	66 (20.1)	29 (21.8)	0.185
Clase Killip I, n(%)	203 (86.3)	116 (87.2)	0.526
Hemoglobina (g/dL)	13.6 (12.0; 14.6)	13.4 (12.0; 14.5)	0.438
Plaquetas (x10 ³)	237 (188; 280)	217 (188; 271)	0.204
Glucosa sérica (mg/dL)	105 (92; 160)	105 (92; 146)	0.339
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 (0.9; 1.2)	1.0 (0.9; 1.2)	0.060
Colesterol total (mg/dL)	160 (132; 194)	159 (134; 189)	0.589
Colesterol LDL (mg/dL)	90 (69; 112)	89 (74; 110)	0.658
Colesterol HDL (mg/dL)	36 (30; 42)	36 (29; 43)	0.493
Triglicéridos (mg/dL)	133 (107; 169)	121 (97; 160)	0.062
Troponina I (ng/mL)	1.9 (0.3; 10.2)	1.1 (0.2; 6.7)	0.267
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.7 (0.5; 4.3)	1.2 (0.5; 3.2)	0.219
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	60 (45; 60)	58 (46; 60)	0.850
Beta bloqueantes, n (%)	207 (88.1)	121 (90.9)	0.392
IECAs, n (%)	136 (57.9)	80 (60.1)	0.670
ARAI, n (%)	47 (20.0)	32 (24.0)	0.362
Calcio antagonistas, n (%)	57 (24.2)	29 (21.8)	0.594
Estatinas, n (%)	222 (94.4)	127 (95.4)	0.809
Nitratos, n (%)	36 (15.3)	23 (17.3)	0.620
Omeprazol 20/40 mg, n (%)	14/31 (5.9/13.2)	5/16 (3.7/12)	0.606
Sintrom, n (%)	13 (5.5)	6 (4.5)	0.671
Reingresos totales* en el primer año	26 (11.1)	15 (11.3)	0.542
Reingresos por SCA** en el primer año	18 (7.6)	12 (9)	0.453
Trombosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%) [¶]	2 (1)	1 (1)	0.804
Reestenosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%) [¶]	7 (3.5)	6 (5.9)	0.547

Datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica de la muestra global según el genotipo del CYP2C19*7. Todos los pacientes se encuentran con AAS (100 mg/24 horas) y clopidogrel (75 mg/24 horas). Los datos se presentan en frecuencias (%), medias ± desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). * Se consideró por reingresos totales aquellos ingresos hospitalarios por angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, eventos arritmicos o accidente cerebrovascular. ** Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST. [¶] El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents (199 pacientes en el genotipo CC y 101 pacientes en los genotipos CT/TT).

4.5. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOS GENOTIPOS DEL CYP3A5

La tabla 9 muestra los datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica según el genotipo del CYP3A5. Los eventos coronarios al ingreso en este grupo incluían 15 (4.9 %) pacientes con angina estable, 48 (15.7%) pacientes con angina inestable, 118 (38.6 %) pacientes con IAMSEST y 123 (40.2 %) pacientes con IAMCEST en el subgrupo de pacientes con el genotipo CC y 3 (4.7 %) pacientes con angina estable, 7 (10.9 %) pacientes con angina inestable, 25 (39%) pacientes con IAMSEST y 29 (45.3 %) pacientes con IAMCEST en el subgrupo con genotipo CT/TT, sin evidenciarse diferencias significativas entre ambos grupos de genotipos en relación al tipo de evento al ingreso ($p=0.767$). De forma similar no se evidenciaron diferencias significativas en relación al tratamiento médico al ingreso ($p=0.763$), el tratamiento al alta ($p=0.522$), el número de vasos con enfermedad coronaria ($p=0.507$), el tipo de stent implantando entre aquellos a los que se les realizó un procedimiento de revascularización coronaria percutánea ($p=0.872$), el tratamiento con antialdosterónicos ($p=0.978$) y el tratamiento con pantoprazol ($p=0.671$) entre ambos genotipos (CC vs. CT + TT). Por el contrario si existieron diferencias significativa en cuanto a la localización del infarto ($p=0.043$) entre ambos genotipos (GG vs. AA + A/G). Entre los pacientes con el genotipo CC 165 (53.9%) pacientes tuvieron un evento coronario no localizables, 59 (19.3%) de localización anterior, 6 (2%) en cara lateral y 74 (24.2 %) de cara inferior. Por el contrario en aquellos pacientes con el genotipo CT/TT la no localización del infarto ocurrió en 27 (42.2 %) pacientes, en 10 (15.6 %) el evento se localizó en la cara anterior cardiaca, 4 (6.2 %) fueron laterales y 23 (35.9 %) inferiores.

Tabla 9. Características de la muestra para los genotipos del CYP3A5

Variable	CYP3A5		
	CC	CT/TT	p
Pacientes (n)	306	64	
Edad (años)	61.3 ± 12.6	62.1 ± 12.1	0.646
Varón, n (%)	225 (43.5)	46 (71.8)	0.724
Hipertensión arterial, n (%)	202 (66.0)	36 (56.2)	0.121
Diabetes mellitus, n (%)	116 (37.9)	28 (43.7)	0.682
Dislipemia, n (%)	155 (50.6)	30 (46.8)	0.550
Fumador, n (%)	131 (42.8)	27 (42.1)	0.940
Antecedentes familiares cardiopatía isquémica, n (%)	30 (9.8)	6 (9.3)	0.904
Antecedentes personales cardiopatía isquémica, n (%)	79 (25.8)	16 (25)	0.870
Clase Killip I, n(%)	266 (86.9)	53 (82.8)	0.334
Hemoglobina (g/dL)	13.6 (12.0; 14.6)	13.2 (11.5; 14.2)	0.150
Plaquetas (x10 ³)	232 (186; 277)	239 (204; 291)	0.105
Glucosa sérica (mg/dL)	104 (92; 152)	110 (95; 157)	0.161
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 (0.9; 1.2)	1.0 (0.9; 1.2)	0.849
Colesterol total (mg/dL)	160 (133; 193)	151 (122; 184)	0.239
Colesterol LDL (mg/dL)	91 (71; 122)	82 (60; 106)	0.102
Colesterol HDL (mg/dL)	36 (29; 42)	38 (33; 44)	0.222
Triglicéridos (mg/dL)	133 (105; 167)	117 (94; 159)	0.092
Troponina I (ng/mL)	1.5 (0.2; 9.0)	1.5 (0.4; 7.7)	0.829
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.7 (0.5; 4.0)	1.2 (0.3; 2.8)	0.164
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	60 (45; 60)	60 (46; 60)	0.368
Beta bloqueantes, n (%)	267 (87.2)	61 (95.3)	0.080
IECAs, n (%)	171 (55.8)	45 (70.3)	0.038
ARAI, n (%)	70 (22.8)	9 (14.0)	0.112
Calcio antagonistas, n (%)	72 (23.5)	14 (21.8)	0.756
Estatinas, n (%)	289 (94.4)	60 (9.4)	0.778
Nitratos, n (%)	52 (16.9)	7 (10.9)	0.222
Omeprazol 20/40 mg, n (%)	10/39 (3.3/12.7)	3/8 (4.7/12.5)	0.978
Sintrom, n (%)	14 (4.6)	5 (7.8)	0.292
Reingresos totales* en el primer año	33 (10.8)	8 (12.5)	0.680
Reingresos por SCA** en el primer año	23 (7.5)	7 (10.9)	0.308
Trombosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%) [†]	1 (0.4)	2 (4)	0.061
Reestenosis stent al reingreso por SCA el primer año, n(%) [†]	12 (4.8)	1 (2)	0.077

Datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica de la muestra global según el genotipo del CYP3A5. Todos los pacientes se encuentran con AAS (100 mg/24 horas) y clopidogrel (75 mg/24 horas). Los datos se presentan en frecuencias (%), medias ± desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). * Se consideró por reingresos totales aquellos ingresos hospitalarios por angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, eventos arritmicos o accidente cerebrovascular. ** Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST. [†] El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents (250 pacientes en el genotipo CC y 50 pacientes en los genotipos CT/TT).

4.6. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LOS POLIMORFISMOS DEL CYP2C19

La tabla 10 muestra el tipo de evento coronario al ingreso, su localización, el tratamiento al ingreso y al alta, en número de vasos coronarios con enfermedad coronaria significativa y el tipo de stent implantado en aquellos pacientes a los que se les realizó revascularización coronaria quirúrgica. Por su parte, la tabla 11 muestra los datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica según la actividad de los polimorfismos del CYP2C19. Dependiendo de la velocidad del metabolismo de los sustratos del CYP2C19, se identificaron 4 grupos dependiendo de su actividad: los metabolizadores muy lentos (o con actividad nula) que presenta una reducción total de la actividad enzimática (*2/*2, *3/*3 y el *2/*3), los lentos (*1/*2 y *1/*3), los normales (*1/*1, *2/*17, *3/*17), los rápidos (*1/*17) y los ultrarrápidos (*17/*17) que son aquel grupo que tienen una mayor actividad de la enzima. Estos grupos a su vez se clasificaron en tres grupos para su análisis estadístico: los metabolizadores muy lentos y lentos, los normales y un último grupo que incluían los rápidos y los ultrarrápidos. Lo que más llama la atención de la tabla es la mayor cantidad de pacientes con hipertensión arterial sistémica dentro del grupo con pobre actividad conjunta del CYP2C19*2, *3 y *17 ($p=0.009$).

Tabla 10. Datos clínicos y angiográficos de los polimorfismos del CYP2C19 según su actividad enzimática

Variable	Actividad conjunta CYP2C19*2,*3 y *17			
	Pobre	Normal	Aumentada	p
Pacientes (n)	77	185	106	
Evento coronarios al ingreso (AE, AI, IAMSEST, IAMCEST)	5/13/29/30	9/27/68/81	4/15/46/41	0.892
Localización evento coronario (no localizable/anterior/lateral/inferior)	40/14/2/21	96/35/6/48	56/20/2/28	0.997
Tratamiento ingreso (médico/fibrinólisis/ATC primaria/ATC rescate)	57/9/7/4	134/23/13/15	70/18/12/6	0.725
Tratamiento alta (médico, percutáneo, quirúrgico)	11/62/4	23/157/5	19/81/5	0.440
Número de vasos con enfermedad coronaria (< 2 vasos/ ≥ 2 vasos)	29/48	80/101	52/51	0.228
Tipo de stent implantando (convencional, recubierto, ambos) ¶	22/34/9	59/83/19	38/41/4	0.181

Los datos se presentan en frecuencias. AE: angina estable, AI: angina inestable, IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST. ¶ El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents.

Tabla 11. Características de la muestra para los polimorfismos del CYP2C19 según su actividad enzimática.

Variable	Actividad conjunta CYP2C19*2,*3 y *17			
	Pobre	Normal	Aumentada	p
Pacientes (n)	77	185	106	
Edad (años)	62.3 ± 13.8	61.4 ± 12.0	61.0 ± 12.3	0.789
Varón, n (%)	61 (79.2)	133 (71.8)	77 (72.6)	0.454
Hipertensión arterial, n (%)	55 (71.4)	127 (68.6)	56 (52.8)	0.009
Diabetes mellitus, n (%)	32 (41.5)	74 (40)	36 (33.9)	0.777
Dislipemia, n (%)	37 (48.0)	95 (51.3)	53 (50)	0.886
Fumador, n (%)	35 (45.4)	76 (41.1)	47 (44.3)	0.967
Antecedentes familiares, n (%)	7 (9.1)	18 (9.7)	11 (10.3)	0.958
Antecedentes personales, n (%)	28 (36.3)	46 (24.8)	21 (19.8)	0.038
Clase Killip I, n(%)	66 (85.7)	161 (87.0)	92 (84.9)	0.604
Hemoglobina (g/dL)	13.8 (11.5; 14.9)	13.5 (12.0; 14.4)	13.5 (11.7; 14.6)	0.426
Plaquetas (x10 ³)	236 (181; 287)	236 (189; 277)	219 (190;270)	0.356
Glucosa sérica (mg/dL)	113 (93; 176)	104 (92; 152)	103 (91; 140)	0.393
Creatinina sérica (mg/dL)	1.1 (0.9; 1.3)	1.0 (0.9; 1.2)	1.0 (0.9; 1.2)	0.651
Colesterol total (mg/dL)	162 (126; 186)	156 (131; 194)	162 (136; 190)	0.888
Colesterol LDL (mg/dL)	89 (66; 110)	89 (69; 111)	91 (75 ;112)	0.840
Colesterol HDL (mg/dL)	33 (29; 40)	36 (30; 42)	36 (31; 42)	0.943
Triglicéridos (mg/dL)	136 (111; 173)	128 (99; 164)	119 (97; 161)	0.089
Troponina I (ng/mL)	1.7 (0.1; 10.4)	2.1 (0.3; 9.2)	1.1 (0.3; 6.6)	0.274
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.8 (0.3; 5.9)	1.6 (0.5; 3.8)	1.3 (0.5; 3.2)	0.177
Fracción eyección VI (%)	57 (40; 60)	60 (46; 60)	55 (45; 60)	0.151
Beta bloqueantes, n (%)	68 (88.3)	163 (88.1)	97 (91.5)	0.647
IECAs, n (%)	39 (50.6)	115 (62.1)	62 (58.4)	0.226
ARAII, n (%)	19 (24.6)	34 (18.3)	26 (24.5)	0.394
Calcio antagonistas, n (%)	19 (24.6)	47 (25.4)	20 (18.8)	0.427
Estatinas, n (%)	74 (96.1)	171 (92.4)	104 (98.1)	0.017
Nitratos, n (%)	12 (15.6)	31 (16.7)	16 (15.1)	0.926
Omeprazol 20/40 mg, n (%)	5/12	10/23	4/12	0.806
Sintrom, n (%)	6 (7.8)	8 (4.3)	5 (4.7)	0.498
Reingresos totales* en el primer año	8 (10.4)	21 (11.3)	12 (11.3)	0.938
Reingresos por SCA** en el primer año	6 (7.8)	15 (8.1)	9 (8.4)	0.967

Datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica de la muestra global según la actividad del CYP2C19. Todos los pacientes se encuentran con AAS (100 mg/24 horas) y clopidogrel (75 mg/24 horas). Los datos se presentan en frecuencias (%), medias ± desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). * Se consideró por reingresos totales aquellos ingresos hospitalarios por angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, eventos arritmicos o accidente cerebrovascular. ** Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST. † El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents (62 pacientes en el grupo de actividad pobre, 157 en el de actividad normal y 81 en el de actividad aumentada).

4.7. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LOS POLIMORFISMOS DEL CYP3A5

La Tabla 12 muestra el tipo de evento coronario al ingreso, su localización, el tratamiento al ingreso y al alta, en número de vasos coronarios con enfermedad coronaria significativa y el tipo de stent implantado en aquellos pacientes a los que se les realizó revascularización coronaria quirúrgica. Por su parte, la Tabla 13 muestra los datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica según la actividad de los polimorfismos del CYP3A5. Dependiendo de la velocidad del metabolismo de los sustratos del CYP3A5, se identificaron 3 grupos dependiendo de su actividad: los metabolizadores lentos (homocigotos *3/*3), metabolizadores intermedios (*1/*3) y metabolizadores rápidos (*1/*1) correspondiente este último a los pacientes con los alelos tipo salvaje. Los metabolizadores lentos corresponderían al genotipo CC, los de actividad intermedia al genotipo CT y los rápidos al genotipo TT que son aquel grupo que tienen una mayor actividad de la enzima.

Tabla 12. Datos clínicos y angiográficos de los polimorfismos del CYP3A5 según su actividad enzimática

Variable	Actividad CYP3A5			
	Pobre	Intermedia	Aumentada	p
Pacientes (n)	304	60	4	
Evento coronarios al ingreso (AE, AI, IAMSEST, IAMCEST)	15/48/118/123	317/23/127	0/0/2/2	0.935
Localización evento coronario (no localizable/anterior/lateral/inferior)	165/59/6/74	26/10/3/21	1/0/1/2	0.022
Tratamiento ingreso (médico/fibrinólisis/ATC primaria/ATC rescate)	218/42/25/19	41/7/6/6	2/1/1/0	0.839
Tratamiento alta (médico, percutáneo, quirúrgico)	41/250/13	12/46/2	0/4/0	0.611
Número de vasos con enfermedad coronaria (< 2 vasos/ ≥ 2 vasos)	131/168	28/30	2/2	0.803
Tipo de stent implantando (convencional, recubierto, ambos) ¶	97/131/28	19/26/4	3/1/0	0.656

Los datos se presentan en frecuencias. AE: angina estable, AI: angina inestable, IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST. ¶ El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents (256 pacientes en el grupo de actividad pobre, 46 en el de actividad normal y 4 en el de actividad aumentada).

Tabla 13. Características de la muestra según actividad enzimática de los polimorfismos CYP3A5

Variable	Actividad CYP3A5			
	Pobre	Intermedia	Aumentada	p
Pacientes (n)	304	60	4	
Edad (años)	61.3 ± 12.5	62.3 ± 12.1	59.0 ± 12.5	0.716
Varón, n (%)	225 (74.0)	42 (70)	4 (100)	0.394
Hipertensión arterial, n (%)	202 (66.4)	34 (56.6)	2 (50)	0.289
Diabetes mellitus, n (%)	116 (38.1)	27 (45)	1 (25)	0.826
Dislipemia, n (%)	155 (50.9)	23 (38.3)	2 (50)	0.829
Fumador, n (%)	131 (43.1)	24 (40)	3 (75)	0.679
Antecedentes familiares, n (%)	30 (9.8)	5 (8.3)	1 (25)	0.550
Antecedentes personales, n (%)	79 (25.9)	16 (26.6)	0 (0)	0.492
Clase Killip I, n(%)	266 (87.5)	50 (83.3)	3 (75)	0.454
Hemoglobina (g/dL)	13.6 (12.0; 14.6)	13.3 (11.5; 14.2)	12.3 (9.0; 16.2)	0.445
Plaquetas (x10 ³)	232 (186; 277)	238 (204; 291)	291 (187; 406)	0.219
Glucosa sérica (mg/dL)	1.0 (0.9; 1.2)	110 (95;159)	104 (95; 144)	0.605
Creatinina sérica (mg/dL)	160 (133; 193)	1.0 (0.9; 1.2)	1.0 (0.9; 5.0)	0.931
Colesterol total (mg/dL)	91 (71; 112)	152 (122; 186)	142 (124; 167)	0.982
Colesterol LDL (mg/dL)	36 (29; 42)	83 (60; 107)	74 (63; 81)	0.945
Colesterol HDL (mg/dL)	36 (29; 42)	37 (32; 43)	40 (34; 44)	0.814
Triglicéridos (mg/dL)	133 (105; 167)	118 (94; 160)	106 (104; 7.9)	0.162
Troponina I (ng/mL)	1.5 (0.2; 9.0)	1.2 (0.4; 7.5)	2.6 (1.5; 3.6)	0.499
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.7 (0.5; 4.0)	1.1 (0.3; 2.7)	59 (33; 68)	0.189
Fracción eyección VI (%)	60 (45; 60)	60 (46 ;60)	59 (33; 68)	0.242
Beta bloqueantes, n (%)	267 (87.8)	57 (95)	4 (100)	0.207
IECAs, n (%)	171 (56.2)	42 (70)	3 (75)	0.144
ARAI, n (%)	70 (23.0)	9 (15)	0 (0)	0.221
Calcio antagonistas, n (%)	72 (23.7)	12 (20)	2 (50)	0.371
Estatinas, n (%)	289 (95.0)	59 (98.3)	4 (100)	0.850
Nitratos, n (%)	52 (17.1)	6 (10)	1 (25)	0.346
Omeprazol 20/40 mg, n (%)	5/12	10/23	4/12	0.938
Sintrom, n (%)	14 (4.6)	4 (6.7)	1 (25)	0.158
Reingresos totales* en el primer año	33 (10.8)	8 (13.3)	0 (0)	0.680
Reingresos por SCA** en el primer año	23 (7.5)	7 (11.6)	0 (0)	0.308
Trombosis stent al reingreso por SCA el primer año, n (%)†	1 (0.4)	2 (4.3)	0 (0)	0.061

Datos demográficos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica de la muestra global según la actividad del CYP3A5. Todos los pacientes se encuentran con AAS y clopidogrel. Los datos se presentan en frecuencias (%), medias ± desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). * Se consideró por reingresos totales aquellos ingresos hospitalarios por angina estable, angina inestable, IAMSEST, IAMCEST, insuficiencia cardíaca, eventos arritmicos o accidente cerebrovascular. ** Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST. † El número de pacientes se determina sobre los 300 pacientes que fueron tratados percutáneamente con stents (256 pacientes en el grupo de actividad pobre, 46 en el de actividad normal y 4 en el de actividad aumentada).

4.8. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LA EXISTENCIA DE UN REINGRESO O NO DURANTE EL AÑO DE SEGUIMIENTO CON DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE

Entre los factores de riesgo cardiovascular clásicos la diabetes mellitus, los antecedentes personales de enfermedad coronaria y el número de coronarias afectadas, se vio que influía de forma significativa en que el paciente presentara un reingreso por un evento coronario agudo en el análisis univariante. Por el contrario otros factores tales como la hipertensión arterial, el fumar, la dislipemia, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o el tipo de stent implantado no parecían tener ningún efecto. Asimismo, no se observaron diferencias entre sexos (Tabla 14).

Por otra parte, el tener una concentración de hemoglobina más baja y unos niveles mayores de glucosa, creatinina y troponina I en sangre constituyeron factores que favorecieron de forma significativa a la aparición de un nuevo evento coronario durante el seguimiento. Igualmente, aquellos pacientes que presentaron un nuevo evento coronario tomaban de forma significativa más calcio antagonistas y sintrom. En lo que respecta a la actividad enzimática del CYP2C19 y del CYP3A5, ninguno de ellos pareció influir en la aparición de nuevos eventos durante el periodo en que el paciente se encontraba bajo doble tratamiento antiagregante con AAS y clopidogrel a pesar de que la distribución alélica fue similar en ambos grupos y en las frecuencias esperadas.

También se analizó el uso de tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones. De los 66 pacientes que recibieron tratamiento con doble antiagregación y omeprazol (20-40 mg/día), 7 de ellos presentaron un reevento coronario. Aunque este número de pacientes con reeventos y omeprazol estaba por encima de la frecuencia esperada (5.3) estos resultados no alcanzaron significación estadística ($p=0.448$). Algo similar, aunque en esta ocasión rozando la significación estadística, ocurrió con los pacientes que recibieron tratamiento con pantoprazol (20-40 mg/día). De ellos 16 pacientes presentaron un reevento coronario al año de seguimiento (frecuencia esperada de 10.2, $p=0.055$). Estos resultados indican que el uso de medicación concomitante con inhibidores de la bomba de protones no parece influir en la aparición de un nuevo evento coronario mientras el paciente se encuentra con doble antiagregación plaquetar. Con respecto al tratamiento al alta, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con recaída y no-recaída, a excepción de estar bajo tratamiento con acenocumarol y calcioantagonistas. Finalmente, el tipo de tratamiento al alta (médico, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de revascularización

coronaria) no influyó de forma significativa en la recurrencia de un nuevo evento coronario agudo al año del seguimiento.

Por último, el análisis multivariante de regresión logística binaria (adelante condicional) en la que se incluyeron todas aquellas variables que resultaron significativa en el análisis univariante y contabilizando la diabetes como pacientes diabéticos (antidiabéticos orales o insulina) o no diabéticos, la presencia de antecedentes personales de cardiopatía isquémica, el número de vasos coronarios afectados ($\geq$ de 2) y las cifras bajas de hemoglobina fueron seleccionadas para ser relevantes para la predicción de recaída (Tabla 15). Por su parte, cuando los pacientes diabéticos se dividieron entre pacientes insulín dependientes o no insulín dependientes (con antidiabéticos orales o cuando no eran diabéticos) las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis multivariante fueron el número de vasos coronarios afectados ($\geq$ de 2) y la existencia de diabetes mellitus insulín dependiente (Tabla 16).

Tabla 14. Características según el paciente reingrese o no por un SCA durante el año de seguimiento. Datos demográficos, clínicos, coronarios, analíticos, de función ventricular, farmacológicos y de evolución clínica. Todos los pacientes se encuentran con AAS y clopidogrel. Los datos se presentan en frecuencias (%), medias $\pm$ desviación standard y mediana con intervalo intercuartílico (25;75). SCA: síndrome coronario agudo. * Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST.

Variable	Reingreso por SCA* en el primer año		
	No reingreso	Reingreso	p
Pacientes (n)	338	30	
Edad (años)	61.1 ± 12.5	62.3 ± 11.1	0.083
Varón, n (%)	250 (74)	21	0.637
Hipertensión arterial, n (%)	215 (63.6)	23 (70)	0.152
Diabetes mellitus, n (%)			<0.001
No	214 (63.3)	10 (33.3)	
No insulino dependiente	75 (22.2)	7 (23.3)	
Insulino dependiente	49 (14.5)	13 (43.3)	
Dislipemia, n (%)	158 (46.7)	17 (56.6)	0.465
Fumador, n (%)	147 (43.5)	11 (36.7)	0.763
Antecedentes familiares cardiopatía isquémica, n (%)	34 (10.1)	2 (6.7)	0.549
Antecedentes personales cardiopatía isquémica, n (%)	79 (23.4)	16 (53.3)	<0.001
Clase Killip I, n(%)	293 (86.7)	26 (86.6)	0.502
Hemoglobina (g/dL)	13.6 (12.0; 14.6)	12.0 (10.6; 13.5)	0.001
Plaquetas (x10 ³)	233 (189; 279)	230 (182; 268)	0.415
Glucosa sérica (mg/dL)	104 (92; 151)	133 (98; 138)	0.047
Creatinina sérica (mg/dL)	1.0 (0.9; 1.2)	1.2 (1.1; 1.3)	0.004
Colesterol total (mg/dL)	160 (132; 191)	160 (147; 192)	0.644
Colesterol LDL (mg/dL)	90 (70; 111)	88 (76; 101)	0.646
Colesterol HDL (mg/dL)	36 (30; 42)	33 (29; 41)	0.401
Triglicéridos (mg/dL)	126 (99; 162)	138 (112; 227)	0.097
Troponina I (ng/mL)	1.7 (0.3; 9.7)	0.3 (1.1; 3.7)	0.004
Proteína C reactiva (mg/dL)	1.5 (0.5; 3.8)	1.5 (0.0; 3.8)	0.769
Tratamiento percutáneo/ Bypass aorto coronario	47/277/4	6/23/1	0.654
Enfermedad coronaria ≥ 2 vasos	175 (51.8)	25 (83.3)	0.001
Tipo de stent coronario (convencional/recubierto/ambos)	111/141/32	8/17/0	0.203
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	60 (45; 60)	54 (47; 60)	0.917
Actividad conjunta del CYP2C19*2, *3 y *17			0.985
Baja	71 (21)	6 (20)	
Media	170 (50.3)	15 (50)	
Alta	97 (28.7)	9 (30)	
Genotipo CYP3A5 (CC vs. CT/TT)	281 (83.1)	23 (76.6)	0.476
Beta bloqueantes, n (%)	303 (89.6)	25 (83.3)	0.287
IECAs, n (%)	202 (59.7)	14 (46.6)	0.163
ARAII, n (%)	70 (20.7)	9 (30)	0.235
Calcio antagonistas, n (%)	73 (21.6)	13 (43.3)	0.007
Estatinas, n (%)	319 (94.4)	30 (100)	0.236
Nitratos, n (%)	52 (15.4)	7 (23.3)	0.255
Omeprazol 20/40 mg, n (%)	59 (17.4)	7 (23.3)	0.448
Sintrom, n (%)	14 (4.1)	5 (16.7)	0.003

Tabla 15. Análisis multivariante

Variables en la ecuación	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Antecedentes personales	0.035	2.63	1.07	6.48
Número de arterias coronarias afectadas	0.035	1.65	1.03	2.67
Hemoglobina (mg/dL)	0.03	0.78	0.63	0.97

Se introdujeron en el análisis aquellas variables de la Tabla 14 que resultaron significativas en el análisis univariante ($p < 0.05$): antecedentes personales de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus (diabéticos o no diabéticos), número de arterias coronarias afectadas (≥ 0 ó < 2 vasos), tratamiento con sintrom, tratamiento con calcio antagonistas, cifras de hemoglobina, de creatinina y glucosa en sangre.

Tabla 16. Analisis multivariante

Variables en la ecuación	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Número de arterias coronarias afectadas	0.007	1.87	1.19	2.94
Diabetes mellitus insulino dependiente	0.029	2.78	1.11	6.95

Se introdujeron en el análisis aquellas variables de la Tabla 14 que resultaron significativas en el análisis univariante ($p < 0.05$): antecedentes personales de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus insulino dependiente (si o no), número de arterias coronarias afectadas (≥ 0 ó < 2 vasos), tratamiento con sintrom, tratamiento con calcio antagonistas, cifras de hemoglobina, de creatinina y glucosa en sangre.

4.9. INCIDENCIA DE REEVENTOS CORONARIOS AGUDOS DURANTE EL PRIMER AÑO DE SEGUIMIENTO CON DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE SEGÚN LA ACTIVIDAD CONJUNTA DEL CYP2C19 Y DEL CYP3A5

En la Tabla 17 se identifican los pacientes en dos grupos dependiendo de su actividad enzimática: a) los metabolizadores muy lentos (*2/*2, *3/*3 y el *2/*3) y lentos (*1/*2 y *1/*3) del CYP2C19 conjuntamente con los metabolizadores lentos (homocigotos *3/*3) del CYP3A5 y b) los metabolizadores normales (*1/*1, *2/*17, *3/*17), los metabolizadores rápidos (*1/*17) y los metabolizadores ultrarrápidos (*17/*17) del CYP2C19 con los metabolizadores intermedios (*1/*3) y los metabolizadores rápidos (*1/*1) del CYP3A5. Tras realizar una comparación utilizando la prueba de la χ^2 no se observaron diferencias significativas entre la frecuencias de reingresos por síndrome coronario agudo y la actividad conjunta del CYP2C19 y del CYP3A5 ($p=0.913$).

Tabla 17. Actividad conjunta del CYP2C19 y del CYP3A5 y los reingresos, solo en el primer año, por síndrome coronario agudo.

	Reingresos, solo en el primer año, por SCA*		Total
	No evento cardiológico	SCA	
Metabolizadores pobres y lentos del CYP2C19 y lentos del CYP3A5	59 (17.5)	5 (16.6)	64
Metabolizadores normales, rápidos y ultrarpidos del CYP2C19 y los intermedios y rápidos del CYP3A5	279 (82.5)	25 (83.4)	304
Total	338	30	368

Los datos se presentan en frecuencias (%) *Se consideró el reingreso como un síndrome coronario agudo (SCA) si el paciente presentó angina inestable, IAMSEST o IAMCEST.

4.10. INCIDENCIA DE REEVENTOS CORONARIOS A LARGO PLAZO SEGÚN LA ACTIVIDAD CONJUNTA DEL CYP2C19 Y EL CYP2C19 CON EL CYP3A5

Se realizó un seguimiento a largo plazo (3.2 ± 2.1 años) de todos los pacientes incluidos en el estudio para ver si la actividad del CYP2C19 influía en la aparición de nuevos eventos coronarios independientemente de la doble antiagregación plaquetar sin obtenerse diferencias significativas en el análisis de supervivencia ($p=1.000$) (Figura 6).

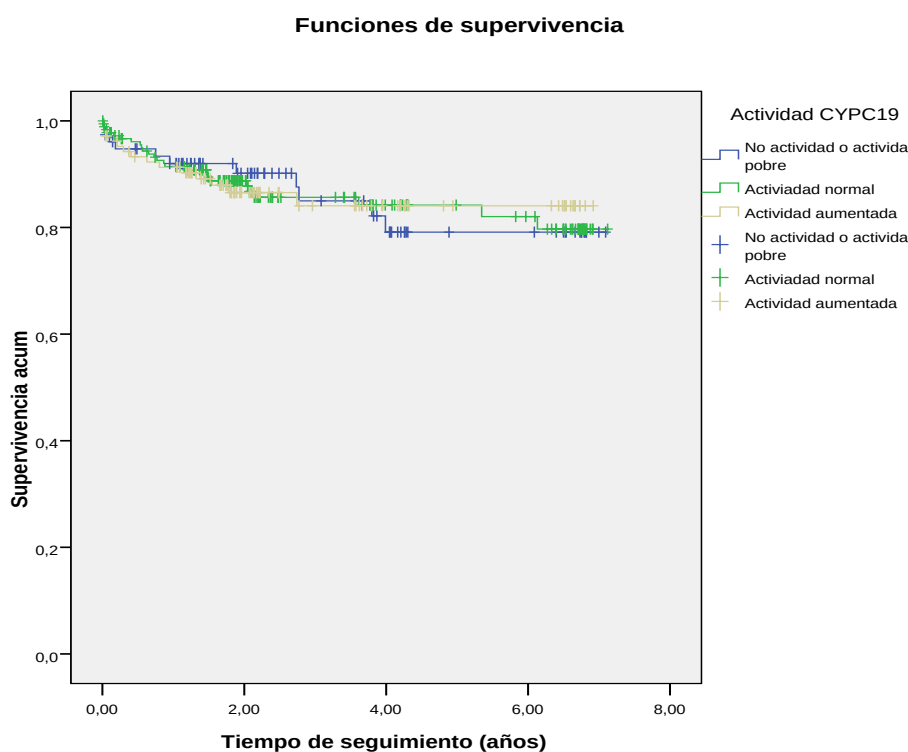


Figura 6. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier

También se estudió si la actividad del CYP3A5 influía en la reaparición de nuevos eventos coronarios a largo plazo sin alcanzarse tampoco significación estadística entre los metabolizadores lentos, los intermedios y los rápidos ($p=0.669$). Igualmente, se comparó la actividad conjunta del CYP2C19 y del CYP3A5 y los reingresos por síndrome coronario agudo a largo plazo. Para ello se compararon por un lado los metabolizadores muy lentos ($*2/*2$, $*3/*3$ y el $*2/*3$) y lentos ($*1/*2$ y $*1/*3$)

del CYP2C19 conjuntamente con los metabolizadores lentos (homocigotos $*3/*3$) del CYP3A5 y por otro lado los metabolizadores normales ($*1/*1$, $*2/*17$, $*3/*17$), los metabolizadores rápidos ($*1/*17$) y los metabolizadores ultrarrápidos ($*17/*17$) del CYP2C19 con los metabolizadores intermedios ($*1/*3$) y los metabolizadores rápidos ($*1/*1$) del CYP3A5. Al igual que ocurrió con el CYP2C19 y el CYP3A5 por separado no se obtuvo significación estadística en el análisis de supervivencia ($p=0.988$) (Figura 7).

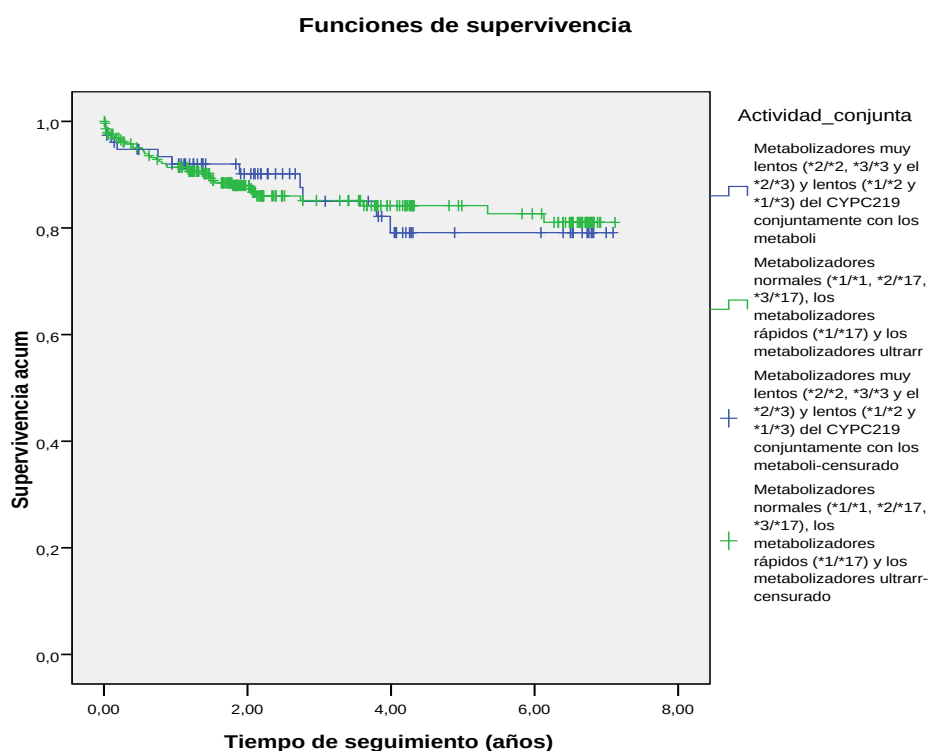


Figura 7. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier

5. DISCUSION

5.1. NÚMERO DE REEVENTOS CORONARIOS AGUDOS DURANTE EL AÑO DE SEGUIMIENTO

Diferentes estudios han puesto de manifiesto el efecto preventivo del doble tratamiento antiagregante plaquetario, mediante el empleo de ácido acetilsalicílico y clopidogrel, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo o han sido sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) ⁽⁶²⁻⁷¹⁾. . A pesar de ello, entre un 4 y un 34% de los pacientes con un evento coronario agudo y tratados con la combinación de aspirina y clopidogrel volverá a presentar un nuevo evento coronario en el pimer año de tratamiento siendo la tasa de trombosis del stent, en aquellos pacientes en los que se ha realizado revascularización percutánea, del 2%⁽¹³¹⁾. En nuestra serie el número de reingresos y trombosis fue relativamente bajo (8.1 % y 1%, respectivamente) en comparación con otras series lo que podría ser debido al elevado cumplimiento terapéutico y al alto porcentaje de pacientes que recibieron medicación cardiológica concomitante, como betabloqueantes o estatinas, al alta hospitalaria. Igualmente, el alto porcentaje de pacientes que fueron tratados percutáneamente puede haber favorecido un menor número de reingresos por causa cardiológica en comparación de otras series.

5.2. RELACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS DEL CYP, EL CLOPIDOGREL Y LA INCIDENCIA DE UN NUEVO EVENTO CORONARIO AGUDO

La biotransformación del clopidogrel a su derivado tiol activo requiere dos pasos oxidativos en los que intervienen isoenzimas del citocromo P450 (CYP) hepático, como CYP2C19, 3A4/5, 1A2, 2B6 y 2C9. De hecho, algunos estudios indican que los polimorfismos del CYP pueden ser causa, al menos en parte, de la heterogeneidad de la respuesta al clopidogrel ⁽¹³²⁾. Entre el grupo de pacientes tratado con clopidogrel en el ensayo TRITON – TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), los portadores de al menos un alelo con pérdida de función del CYP2C19 mostraron un incremento relativo del 53% en la variable compuesta principal de riesgo de muerte por causa cardiovascular, infarto de

miocardio o ictus (HR 1.53; 95% IC 1.07 – 2.19; P = 0.01), y un incremento de 3 veces del riesgo de trombosis del stent (HR 3.09; 95% CI 1.19–8.00; P= 0.02)⁽⁷⁶⁾. Resultados similares fueron encontrados también en un metaanálisis de nueve estudios que incluyó a 9685 pacientes (91.3% con intervencionismo coronario percutáneo y 45% con síndrome coronario agudo) tratados con clopidogrel⁽¹³³⁾. En este análisis, el riesgo de la variable combinada fue significativamente mayor en los portadores de un alelo *2 (HR 1.55; 95% CI 1.11 – 2.17; P = 0.01), y aún mayor en los portadores de dos alelos *2 (HR 1.76; 95% CI 1.24 – 2.50; P = 0.002), comparado con los no portadores. El riesgo de trombosis del stent estaba también incrementado 2.67 y 3.97 veces en los portadores de uno y dos alelos *2 respectivamente.

También existen datos de resultados clínicos relativos a la relevancia de los portadores del CYP2C19*2 en el contexto de implante de stents coronarios. Entre los pacientes sometidos a implante de stent coronario después de pretratamiento con clopidogrel, los portadores del CYP2C19*2 (*1/*2 o *2/*2) tuvieron un riesgo significativamente mayor de trombosis del stent comparado con los no portadores (HR 3.81, 95% CI 1.45– 10.02; P= 0.006) ⁽¹³⁴⁾. También se describió en este estudio un efecto significativo gen-dosis, presentando un mayor riesgo los portadores de los dos alelos *2/*2. Datos del GIFT (Genotype Information and Functional Testing) un subestudio del ensayo GRAVITAS (Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay- Impact On Thrombosis And Safety) muestran que el hazard ratio (HR) ajustado (95% CI) para muerte cardiovascular, infarto de miocardio o trombosis del stent en portadores de uno y dos alelos *2 fue del 1.07 (0.91 – 1.25) and 1.67 (1.09 – 2.56), respectivamente, comparado con los no portadores⁽¹³⁵⁾.

Por el contrario, el análisis a gran escala de la población del ensayo CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) mostró que el efecto del clopidogrel comparado con placebo, era independiente del estado de portador de CYP2C19 con pérdida de función⁽¹³⁶⁾. A diferencia de los estudios previos, en los que sólo se habían comparado portadores de alelos con pérdida de función frente a no portadores en pacientes tratados con clopidogrel, el ensayo CURE incluyó un grupo control randomizado, y mostró con claridad que el efecto del clopidogrel se mantenía entre los pacientes que lo tomaban, independientemente del fenotipo metabolizador genéticamente determinado.

Por otro lado, existen pocos datos relativos a la relación entre polimorfismos con ganancia de función y efectos clínicos. Sibbing et al. ⁽¹⁰⁴⁾, genotiparon a 1524 pacientes que iban a recibir implante electivo de stent coronario como tratamiento para su enfermedad arterial coronaria. Se obtuvieron muestras de sangre después de administrar una dosis de carga de 600mg de clopidogrel. Los pacientes homocigotos para el alelo *17 (n=76) presentaron una inhibición de la agregación plaquetaria mayor que los heterocigotos para el mismo alelo (n=546), que a su vez tuvieron una mayor inhibición que los de fenotipo salvaje (n=902). La mayor antiagregación obtenida con clopidogrel en los portadores del alelo no tuvo efecto protector frente a la incidencia de nuevos eventos isquémicos. De forma similar, Wallentin et al. encontraron un incremento del riesgo de sangrado en pacientes con síndrome coronario agudo que presentaban el alelo con ganancia de función sin ningún cambio en la tasa de eventos clínicos posterior⁽¹³⁷⁾. En cambio, Pare et al. reportaron una mejoría de las tasas de eventos clínicos en los pacientes portadores del alelo *17 sin incremento de las tasas de sangrado⁽¹³⁶⁾. Tiroch et al. ⁽¹³⁸⁾ también sugirieron que existía una menor necesidad de revascularización y de incidencia de eventos adversos mayores en pacientes con infarto de miocardio portadores del alelo *17, aunque ellos no estudiaron el riesgo de sangrado. En nuestro caso, no registramos los episódicos hemorrágicos durante los primeros doce meses de doble tratamiento antiagregación aunque sí lo hicimos durante el ingreso hospitalario sin encontrar diferencias significativas independientemente del genotipo del CYP2C19 *17.

En relación al polimorfismo del CYP3A, la evidencia científica previa apoyaba que las isoenzimas del CYP3A tenían una acción importante en la bioactivación del clopidogrel y que aquellos fármacos que interferían en su función se habían relacionado con un mayor número de eventos adversos. A este respecto se ha documentado que el isoenzima del CYP3A4, del sistema CYP3A 4/5, es el que ejerce la actividad enzimática más importante en la transformación del clopidogrel. Sin embargo, teniendo en cuenta que el CYP3A4 es fácilmente inhibido por otros fármacos (como los calcioantagonistas, las estatinas o los betabloqueantes, fármacos ampliamente usados en nuestra población), el CYP3A5 recobra un papel preponderante en dicha metabolización. A pesar de ello, los últimos estudios son contradictorios tanto en su asociación con la reactividad plaquetar como con el riesgo de presentar un evento coronario⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾. De hecho, el clopidogrel puede utilizarse concomitantemente con inhibidores del CYP3A, como las estatinas y bloqueadores de los canales de calcio, sin que se presenten resultados clínicos adversos, como lo demuestra un sub-estudio derivado del TRITON-TIMI 38.

En relación a la combinación de la actividad de los diferentes polimorfismos del CYP2C19 (*2,*3 y *17) con la actividad del CYP3A5 nuestro estudio intenta discernir si existe una mayor incidencia de eventos coronarios como marcador alternativo a la medición de la agregabilidad plaquetar en la respuesta al clopidogrel. Sin embargo, al igual que ocurrió con la actividad del CYP2C19 y el CYP3A5 por separado, no hemos obtenido diferencias significativas en el número de reeventos coronarios durante el año de seguimiento con doble medicación antiagregante.

En resumen, numerosos estudios, meta-análisis y revisiones no han conseguido evidenciar una clara asociación entre las variantes genéticas de pérdida o ganancia de función del CYP2C19 y del CYP3A con la respuesta al clopidogrel⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾. En primer lugar porque existe una gran heterogenicidad de la población estudiada. En segundo lugar porque las variables estudiadas son diferentes, haciendo algunos estudios hincapié en la función plaquetar exvivo⁽¹⁴²⁾ y otros en criterios de valoración clínico. En tercer lugar, porque muchos de estos estudios ignoran en gran medida otras situaciones concurrentes, como el uso de medicamentos, que puedan alterar la respuesta al clopidogrel además del genotipo y, porque la combinación de estudios grandes y pequeños, además de la exclusión de aquellos estudios que por ser negativos pueden no haber sido publicados, pueden sesgar el análisis final. Finalmente, y desde un punto de vista farmacocinético, ser portador de los alelos de pérdida de función conlleva tan sólo una reducción del 30% del metabolito activo del clopidogrel en suero lo que se traduce tan solo en una reducción media del 9% en la respuesta plaquetar⁽⁷⁶⁾. En conclusión, en la actualidad y consistente con los resultados de nuestro estudio, no existe una evidencia científica suficiente que apoye que las variantes genéticas del CYP2C19 y del CYP3A5 afecten la respuesta al clopidogrel de forma significativa.

5.3. INTERACCIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS DEL CYP2C19, EL CLOPIDOGREL Y LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

A parte de la acción de las variantes genéticas sobre el clopidogrel, existe controversia acerca de los efectos de la administración de medicación concomitante sobre el citocromo P450. El sistema del CYP activa y metaboliza innumerables fármacos y sustancias que podrían interferir en la transformación del clopidogrel a su metabolito activo. Así pues, se ha señalado que algunos fármacos de uso frecuente en la terapéutica cardiovascular podrían reducir el efecto antiagregante del clopidogrel. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la bomba de protones (IBP), particularmente el omeprazol.

Los diferentes IBP comercializados son metabolizados por isoformas del CYP (principalmente CYP2C19 y CYP3A), pero con diferentes especificidades⁽¹⁴³⁾. El citocromo CYP2C19 es responsable de hasta el 80% del aclaramiento del omeprazol^(144,145), por lo que este sustrato podría inhibir de forma competitiva la unión del clopidogrel a la enzima e impedir así su biotransformación. Si bien es cierto que estudios *ex vivo* han sugerido que los IBP y en concreto el omeprazol podrían disminuir el efecto antiplaquetario del clopidogrel no hay evidencia concluyente que demuestre que el omeprazol afecte a la eficacia del clopidogrel en pacientes que reciben ambos tratamientos^(46,148).

En un estudio observacional de corte transversal ($n = 1000$), el omeprazol pero no el pantoprazol ni el esomeprazol disminuían de forma significativa el efecto antiplaquetario del clopidogrel en pacientes con implante previo de stent coronario y tratamiento a largo plazo con clopidogrel⁽¹⁴⁹⁾. Más aún, un análisis retrospectivo de datos de un registro ($n = 2066$) mostró que el uso concomitante de IBP con clopidogrel estaba asociado con un mayor riesgo de rehospitalización por infarto de miocardio o implante de stent que los que sólo recibían clopidogrel⁽¹⁵⁰⁾. Sin embargo, estos datos no se han confirmado en el análisis *post hoc* del ensayo TRITON TIMI-38. En esta gran población de pacientes con síndrome coronario agudo, a pesar de la atenuación del efecto antiplaquetario del clopidogrel observada *in vitro*, el uso de un IBP no se asociaba de forma independiente a un incremento del riesgo de resultados clínicos adversos tras ajustar por posibles factores de confusión y la tendencia a recibir tratamiento con IBPs (HR 0.94, 95% CI 0.80–1.11)⁽¹⁴⁶⁾.

Además, el ensayo CONGENT, el primer estudio randomizado de fase 3 que estudió la combinación de 20mg de omeprazol y clopidogrel versus placebo y clopidogrel en pacientes que requerían clopidogrel durante al menos 12 meses, demostró que la influencia negativa de los IBPs sobre el efecto antiplaquetario del clopidogrel no se tradujo en peores resultados clínicos. Después de 133 días de seguimiento, debido a la finalización anticipada del ensayo, los pacientes asignados al grupo de omeprazol habían presentado un menor número de eventos clínicos gastrointestinales altos pero no se encontraron diferencias en las variables clínicas de muerte por causa cardiovascular e infarto de miocardio entre los dos grupos (HR 1.02, 95% CI 0.70 – 1.51; P = NS) ⁽¹⁵¹⁾. Estos hallazgos serían superponibles a los encontrados en nuestro estudio donde no se evidenció una mayor toma de IBP entre aquellos pacientes que reingresaron por un evento coronario agudo y que estaban con doble antiagregación plaquetar.

Diversos estudios, además, han intentado encontrar posibles relaciones entre las variantes alélicas del CYP2C19 y el efecto del uso de inhibidores de la bomba de protones. En el estudio FAST-MI, el uso de clopidogrel e IBPs se asoció con peores resultados en los portadores del alelo CYP2C19 *2/*2 pero no en los portadores del *1/*1 ⁽¹⁵²⁾. El estudio FAST-MI recogió datos de resultados de 3670 pacientes con infarto de miocardio. Estos resultados eran eventos intrahospitalarios (tasa de muerte, reinfarto, ictus, sangrado importante y transfusión) y la tasa de muerte, infarto de miocardio/ictus al año. De los 2353 pacientes que tenían clopidogrel e IBPs al ingreso y recibieron clopidogrel en las siguientes 48 horas, la evolución clínica fue comparada en relación a la toma de clopidogrel, el uso de IBPs y el genotipo del CYP2C19. En general, el uso de IBPs no incrementó el riesgo de efectos adversos, independientemente del genotipo, durante el ingreso. Sin embargo, la tasa de eventos al año fue mayor con el uso de IBPs versus no-IBPs en los portadores *2/*2 (15.8% versus 6.7%). Furuta et al. ⁽¹⁵³⁾ evaluaron la influencia de tres IBPs diferentes sobre la respuesta al clopidogrel de acuerdo al genotipo CYP2C19 y encontraron que los portadores de los alelos CYP2C19 *2 y/o *3 tenían más tendencia a cambiar desde respondedores a no respondedores al clopidogrel cuando se añadía tratamiento con IBPs. Curiosamente, la adición de omeprazol y rabeprazol disminuyó la eficacia del clopidogrel de forma significativa en no portadores pero no en portadores. También se observó que en los portadores de los alelos CYP2C19 *2 y/o *3 la dosificación separada del clopidogrel y el IBP en distintos momentos del día no servía para evitar los problemas de interacción entre ambos fármacos.

En la actualidad, al igual que se evidenció en nuestro estudio, no existe una evidencia clara significativa que relacione el reevento coronario agudo y el uso de IBP como el omeprazol y el pantoprazol. De hecho, las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan (clase I, nivel de evidencia B) que se usen los IBP, en combinación con la doble terapia antiagregante, en pacientes con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (es decir, con antecedentes de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de AINE o corticoesteroides o dos más de los siguientes: edad $\geq$ 65 años, dispepsia, reflujo gastro-esofágico, *Helicobacter pylori* o uso crónico de alcohol)⁽¹⁵⁴⁾.

5.4. FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR RELACIONADOS CON NUEVOS EVENTOS CORONARIOS EN PACIENTE DOBLEMENTE ANTIAGREGADOS

En relación a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, es sabido que la edad, el sexo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia son factores de riesgo que influyen en la recurrencia de un nuevo evento coronario. El estudio Euro Heart en diabetes y corazón⁽¹⁵⁵⁾, al igual que el registro OASIS⁽¹⁵⁶⁾ confirmaron que los pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes tenían un mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares al igual que se evidenció en nuestro estudio. Los pacientes con diabetes mellitus tipo II, y más aún aquellos con diabetes mellitus insulino dependiente⁽¹⁵⁷⁾, se caracterizan por un estado protrombótico favorecido por un aumento en la resistencia a las señales fisiológicas antitrombóticas, a la glicación no enzimática de las glicoproteínas plaquetarias, a cambios en la estructura y conformación plaquetaria, al aumento del estrés oxidativo y al aumento de la recirculación plaquetar⁽¹⁵⁸⁾. Por tanto los pacientes diabéticos presentan un riesgo mayor de recurrencia de eventos trombóticos a pesar de encontrarse bajo tratamiento con clopidogrel⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾. Igualmente, el estudio GISSI-2 y el GUSTO-1 encontraron una significativamente mayor mortalidad, angina recurrente y reinfarto de miocardio entre los pacientes hipertensos que habían padecido un infarto de miocardio en comparación con aquellos eran normotensos. Aunque en nuestra serie el porcentaje de pacientes hipertensos y dislipémicos fue mayor entre los que habían presentado un nuevo reevento coronario ninguno de estos factores alcanzó significación estadística. Ello puede ser debido al alto número de pacientes que estaban bajo tratamiento antihipertensivo y con hipolipemiantes lo cual podría haber sido un factor protector en la reaparición de un nuevo síndrome coronario agudo

en el seguimiento. Sin embargo si observamos de forma significativa una mayor incidencia de hipertensión arterial en aquellos pacientes con menor actividad del CYP2C19. Diferentes estudios bioquímicos y farmacológicos en animales y humanos indican que la ruta del CYP juega un papel en la hipertensión arterial⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾. De hecho, recientemente, varios estudios sobre las variantes genéticas del CYP2C19 han encontrado una asociación significativa con las enfermedades cardiovasculares⁽¹⁶⁵⁾ y la enfermedad arterial coronaria⁽¹⁶⁶⁾. Sin embargo, el papel de los polimorfismos del CYP2C19 en la hipertensión arterial no se ha estudiado de forma suficiente. Ma et al.⁽¹⁶⁷⁾ encontraron que la hipertensión arterial está asociada con la variante homocigota rs10509676 del CYP2C19 (genotipo AA) siendo un factor de riesgo genético independiente para la existencia de hipertensión en la población china. De forma similar, Shin et al. ⁽¹⁶⁸⁾ observaron que los pacientes coreanos tenían una menor frecuencia del alelo variante del CYP2C19 * 3 que los controles normales. Datos superponibles fueron hallados en nuestra serie, donde los pacientes con menor actividad del CYP2C19 tenían de forma significativa una mayor incidencia de hipertensión arterial sistémica.

5.5. TIPO DE STENT CORONARIO Y REINGRESOS POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTES CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN

El tipo de stent se ha asociado también con el mayor o menor riesgo de presentar una trombosis⁽¹⁶⁹⁾. Ambos, los stents convencionales como los stents recubiertos de fármacos, inducen la adhesión plaquetar, la formación y la activación del trombo motivo por el que una terapia antiplaquetar efectiva resulta fundamental. Aunque existen dudas sobre la trombosis tardía y muy tardía entre aquellos pacientes portadores de stents recubiertos, debido a la lenta endotelización del stent y por tanto la exposición durante más tiempo del metal a la corriente sanguínea, no se obtuvieron diferencias en el número de eventos clínicos ni trombóticos entre ambos tipos de stents de forma similar a las encontradas en otros estudios⁽¹⁷⁰⁾. Más allá, independientemente del tipo de stent implantado, otros factores angiográficos como las bifurcaciones, la reestenosis intrastent, la longitud o el uso de múltiples stents, las disecciones residuales, el solapamiento de stents, los stents de pequeño diámetro, la falta de aposición o la existencia de calcio intracoronario pueden favorecer la trombosis aguda, subaguda o tardía del stent independientemente de la antiagregación plaquetar.

5.6. TIPO DE TRATAMIENTO AL ALTA Y EL RIESGO DE REINGRESO POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Una dosis de clopidogrel inadecuada puede favorecer la recurrencia de un nuevo evento coronario y la trombosis de un stent. Sin embargo, una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel acompañada de una dosis de mantenimiento más alta puede reducir el riesgo de reeventos coronarios y de trombosis⁽¹⁷¹⁾ en comparación con dosis habituales aunque no los evita completamente⁽¹⁷²⁾. Contrariamente, la falta de cumplimiento terapéutico, se asocia a un mayor riesgo. En este contexto se ha evidenciado que tras 9 meses de seguimiento el 75% de los pacientes que han presentado un evento coronario agudo y se han tratado percutáneamente siguen con el clopidogrel. Sin embargo en los que no han sido tratados percutáneamente este porcentaje baja hasta el 55%⁽¹⁷³⁾. Esta menor percepción de riesgo, añadido al precio del fármaco y al nivel socioeconómico, la edad avanzada, el sexo femenino y el miedo al sangrado pueden favorecer el incumplimiento de la medicación con clopidogrel⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾.

En relación al sintrom, bien es sabido que la triple terapia antiagregante/anticoagulante conlleva un mayor riesgo de sangrado. Esto puede favorecer que algunos médicos aconsejen en contra de su uso de la triple terapia (AAS, clopidogrel y sintrom) durante 1 año, aumentando por tanto el riesgo de reeventos. En relación a los calcioantagonistas, es conocido que estos inhiben el citocromo 3A4, y por tanto, podrían interferir con la conversión de clopidogrel en su forma activa⁽¹⁷⁷⁾. De hecho, los calcio antagonistas han demostrado disminuir la inhibición plaquetaria mediada por clopidogrel en pacientes sometidos a angioplastia y colocación de stent coronarios⁽¹⁷⁸⁾. Aunque nosotros encontramos diferencias significativas en el análisis univariante tanto con el sintrom como con el clopidogrel, ambos perdieron su significación en el análisis multivariante.

5.7. ANEMIA Y EL RIESGO DE REEVENTO CORONARIO AGUDO EN EL SEGUIMIENTO

La anemia ha demostrado ser un hallazgo frecuente, aproximadamente el 13%, entre los pacientes que presentan un infarto de miocardio. De hecho, la anemia de base está fuertemente asociada con resultados adversos, como el aumento de la mortalidad o la insuficiencia cardíaca congestiva, en los pacientes con infarto agudo de miocardio. Además, la anemia puede empeorar el

infarto al favorecer una mayor hipoxemia tisular y provocar un aumento de la demanda cardíaca de oxígeno. Igualmente, la alteración de la microcirculación, un hallazgo frecuente en los pacientes con anemia asociada, se asocia a un mal pronóstico a pesar de un tratamiento percutáneo exitoso⁽¹⁷⁹⁾. En este contexto, y al igual que en nuestro estudio, la anemia se ha convertido en un predictor poderoso e independiente de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con todo tipo de síndromes coronarios agudos⁽¹⁸⁰⁾. Más aún, la anemia en los pacientes con síndrome coronario agudo se asocia de forma independiente con un aumento significativo del riesgo de mortalidad temprana y tardía⁽¹⁸¹⁾.

6. CONCLUSIONES

1. La diabetes mellitus, los antecedentes personales de cardiopatía isquémica, las cifras de hemoglobina baja, los niveles altos de glucosa sérica y de troponinas, la mayor presencia de enfermedad coronaria (número de vasos enfermos) y fármacos, como los calcioantagonistas y el sintrom, influyeron de forma significativa en el análisis univariante en la aparición de reeventos coronarios durante el año de doble antiagregación.
2. De las variables que resultaron significativas cuando se compararon los pacientes con reingreso vs. los que no lo tuvieron (se incluyó la diabetes como pacientes diabéticos o no diabéticos), la presencia de antecedentes personales de cardiopatía isquémica, el tener más de dos vasos coronarios afectados y la cifra baja de hemoglobina fueron significativas en el análisis multivariante (regresión logística binaria). Por su parte cuando la diabetes se incluyó en el análisis multivariante como pacientes diabéticos insulino dependientes o no, las variables que resultaron significativas fueron el número de vasos coronarios afectados y el tener una diabetes mellitus en tratamiento con insulina.
3. La actividad del CYP2C19, del CYP3A5 y la actividad combinada de ambos no parece tener significación en la reaparición de un nuevo evento coronario agudo al año de seguimiento en los pacientes doblemente antiagregados con ácido acetil salicílico y clopidogrel.
4. El genotipo QQ del PON1 no influyó de forma significativa en la incidencia de reeventos coronarios agudo en el año de seguimiento de los pacientes doblemente antiagregados.
5. El omeprazol y el pantoprazol, en los pacientes doblemente antiagregados con ácido acetil salicílico y clopidogrel, no influyen de forma significativa en la aparición de un nuevo evento coronario agudo.
6. El stent implantado (convencional, recubierto o ambos) no influyó en la incidencia de reeventos durante el año de seguimiento con doble antiagregación plaquetar.

7. Los grupo de pacientes con baja actividad del CYP2C19 se asoció de forma significativa a un porcentaje mayor de pacientes hipertensos.
8. El análisis de supervivencia de la actividad del CYP2C19, del CYP3A5 y de ambos conjuntamente no influyó, ni a corto ni a medio plazo, en la recurrencia de un nuevo síndrome coronario agudo.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Zaragoza J. La medicina de los pueblos mesopotámicos. En: Laín Entralgo. Historia universal de la medicina. Edit.: Salvat. Tomo 1, 1976, pág.: 67-93.
2. Barbato E. History of heart pain. From Ebers' papyrus in Egypt approximately 1550 A.C. to the 16th century. *Arq Bras Cardiol* 1965; 18(5): 381-395.
3. Cheng T. Hippocrates and cardiology. *Am Heart J* 2001;141(2):173-183.
4. Katz A, Katz P. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962; 24: 257-264.
5. Jones WH. Hippocrates. Vol I, II y IV. William Heinemann. Citado por: Katz A, Katz P. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962; 24: 257-264.
6. Katz A. Hippocrates and the plane tree on the island of cos. *Arch Int Med* 1959;104:653-657.
7. Porto CC, Rassi S, De Rezende JM, Jardim PC. The circulatory system from Galeno to Rigatto. *Arq Bras Cardiol*. 1991;56(1):43-50.
8. Vega Díaz. Cardiología. En: Laín Entralgo. Historia universal de la medicina. Edit. Salvat. Tomo 6, pág.: 305-310; 1976.
9. Chirac P. De motu cordis. *Adversia Analitica*. Monspelli, Martel 1698.
10. Kligfield P. The early pathophysiologic understanding of angina pectoris (Edward Jenner, Caleb Hillier Parry, Alan Burns). *Am J Cardiol* 1982;50(6):1433-1435.
11. Erichsen J. Influence of the coronary circulation on the action of the heart. *Lond Mag Gazette* 1842;2:561-5.

12. Panum P. Experimentelle beitrage zur lehre von der embolie. Virchow's Arch F Path Anat 24:308; 1862.
13. Herrick J.B. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912; 59(23): 2015-2020.
14. Favaloro RG. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery. Circulation 1998;98:466–78.
15. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:e18–209.
16. Gil M, Martí H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. Rev Esp Cardiol. 2007;60:349-56.
17. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, De Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Ergón; 2003.
18. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995- 2000-2005) in northeastern Spain. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14:653-9.
19. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2012. Nota de prensa, 31 de enero de 2014. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>
20. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An Updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation. 1991;83:356-62.
21. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc) 2005;124:606-12.

22. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–47.
23. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
24. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Grupo de estudio MASCARA. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803–16.
25. Fiscella K, Meldrum S, Barnett S. Hospital discharge against advice after myocardial infarction: deaths and readmissions. *Am J Med*. 2007;120:1047–53.
26. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014;7:15-32.
27. Mecchia D, Lavezzi AM, Mauri M, Matturri L. Feto-placental atherosclerotic lesions in intrauterine fetal demise: role of parental cigarette smoking. *Open Cardiovasc Med J*. 2009;3:51–56.
28. Lusis AJ, Ma R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:189–218.
29. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*. 2001;104:503–516.
30. Sanz J, Moreno P, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1131–1143.
31. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013;339:166–172.
32. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ*. 2013;22:399–411.
33. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1541–1551.
34. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317–325.

35. Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:73-102.
36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2045–2051.
37. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:36–46.
38. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30: 1282–1292.
39. Doyle B, Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49: 2073–2080.
40. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.
41. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2011;123: 551–565.
42. Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Grimaldi MP, Incalcaterra E, Listì F, et al. Pharmacogenomics: a tool to prevent and cure coronary heart disease. *Curr Pharm Des.* 2007;13:3726–3734.
43. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003;348:538–549.
44. Marin F, Gonzalez-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldan V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1041–1057.
45. Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc.* 1957;165:835–837.
46. Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet.* 2000;355:1358–1361.

47. Voora D, Ginsburg GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:9–20.
48. Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, de Maat MP, Simoons ML, et al. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? *Eur Heart J*. 2012;33:165–175.
49. Simon JA, Lin F, Hulley SB, Blanche PJ, Waters D, Shiboski S, et al. Phenotypic predictors of response to simvastatin therapy among African-Americans and Caucasians: the Cholesterol and Pharmacogenetics (CAP) Study. *Am J Cardiol*. 2006;97:843–850.
50. Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM, Tong CH, Catanese JJ, Ranade K, et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51: 449–455.
51. Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM, Kirchgessner TG, Young BA, Arellano AR, et al. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:435–443.
52. Hopewell JC, Parish S, Clarke R, Armitage J, Bowman L, Hager J, et al. No impact of KIF6 genotype on vascular risk and statin response among 18,348 randomized patients in the heart protection study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2000–2007.
53. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Chasman DI. Kinesin-like protein 6 (KIF6) polymorphism and the efficacy of rosuvastatin in primary prevention. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:312–317.
54. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359: 789–799.
55. Johnson JA, Cavallari LH, Beitelshes AL, Lewis JP, Shuldiner AR, Roden DM. Pharmacogenomics: application to the management of cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:519–531.

56. Zabalza M, Subirana I, Sala J, Lluís-Ganella C, Lucas G, Tomás M, et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*. 2012;98:100–108.
57. Davi` G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482–94.
58. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(B):8-15.
59. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al., Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373: 1849–60.
60. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373–83.
61. Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg*. 2009;50:1500–10.
62. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med*. 1998;3:257–260.
63. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators.. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
64. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2002;106:1622–1626.
65. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527–533.

66. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411–2420.
67. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179–1189.
68. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607–1621.
69. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717.
70. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA, Steinhubl SR, Brennan DM, Hacke W, et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2007;28:2200–2207.
71. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al., American College of Chest Physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):776S–814S.
72. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, King 3rd SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 2205–41.
73. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on

Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010;31:1311–18.

74. Sitges M, Bosch X, Sanz G. The efficacy of platelet IIb/IIIa receptor blockers in acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(3):422-39.

75. Cairns JA, Eikelboom J. Clopidogrel resistance: more grist for the mill. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1935–7.

76. 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: 354–362.

77. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363–375.

78. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2508–9.

79. Juurlink DN. Proton pump inhibitors and clopidogrel: putting the interaction in perspective. *Circulation*. 2009;120:2310–2.

80. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000; 84:891– 896.

81. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Two Oxidative Steps in the Bioactivation of Clopidogrel to Its Pharmacologically Active Metabolite. *Drug Metab Disp*. 2010;38(1):92–9.

82. Terpening C. Clopidogrel: A Pharmacogenomic Perspective on its Use in Coronary Artery Disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2010; 4: 117–128.

83. Levine GN, Jeong YH, Goto S, Anderson JL, Huo Y, Mega JL, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(10):597-606.

84. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:273-282.

85. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302:849-857.
86. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvallée C, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108:2244 – 2247.
87. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhauser C, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011;17: 110–6.
88. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010; 376:1312-1319.
89. Lewis JP, Fisch AS, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, et al. Paraoxonase 1 (PON1) Gene Variants Are Not Associated With Clopidogrel Response. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:568-574.
90. Simon T, Steg PG, Becquemont L, Verstuyft C, Kotti S, Schiele F, et al. Effect of Paraoxonase-1 Polymorphism on Clinical Outcomes in Patients treated With Clopidogrel After an Acute Myocardial Infarction. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:561-567.
91. Hulot JS, Collet JP, Cayla G, Silvain J, Allanier F, Bellemain-Apau A, et al. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:422-428.
92. Delaney JT, Ramirez AH, Bowton E, Pulley JM, Basford MA, Schildcrout JS, et al. Predicting clopidogrel response using DNA samples linked to an electronic health record. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:257-263.
93. Paré G, Ross S, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, et al. Effect of PON1 Q192R genetic polymorphism on clopidogrel efficacy and cardiovascular events in the Clopidogrel in the Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial and the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:250-256.
94. Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2011;32:1605-1613.

95. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Zolk O, Valina CM, Stratz C, et al. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:429-436.
96. Rideg O, Komócsi A, Magyarlaci T, Tokés-Füzesi M, Miseta A, Kovács GL, et al. Impact of genetic variants on post-clopidogrel platelet reactivity in patients after elective percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics*. 2011;12:1269-1280.
97. Tselepis AD1, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2371-2378.
98. Bonello L, Camoin-Jau L, Mancini J, Bessereau J, Grosdidier C, Alessi MC, et al. Factors associated with the failure of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring to optimize P2Y12-ADP receptor blockade. *Thromb Res*. 2012;130:70-74.
99. Orellana M, Guajardo V. Cytochrome P450 activity and its alteration in different diseases. *Rev Med Chil*. 2004;132(1):85-94.
100. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2011; 343:d4588.
101. Gurbel PA, Shuldiner AR, Bliden KP, Ryan K, Pakyz RE, Tantry US. The relation between CYP2C19 genotype and phenotype in stented patients on maintenance dual antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2011; 161:598 – 604.
102. CYP2C19 allele nomenclature. Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee [2010 Aug 24; <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>]. Accessed 2014 Feb 12.
103. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:463– 465.
104. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation*. 2010;121(4):512–8.

105. Xie H-G, Kim RB, Wood AJJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Ann Rev Pharm Toxicol*. 2001; 41(1):815–50.
106. Mizutani T. PM Frequencies of Major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metabol Rev*. 2003; 35(2–3):99–106.
107. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):222–30.
108. Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, García-Agúndez JA. The role of CYP2C19 polymorphism in the development of adverse effects to drugs and the risk for diseases. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(18):697–706.
109. Bergmeijer TO, ten Berg JM. Value of CYP2C19 *2 and *17 genotyping in clinical practice. Promising but not ready yet. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(3):205–7.
110. Sorich MJ, Polasek TM, Wiese MD. Challenges and limitations in the interpretation of systematic reviews: making sense of clopidogrel and CYP2C19 pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:376–382.
111. Ford NF, Taubert D. Clopidogrel, CYP2C19, and a blackbox. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:241–248.
112. Osnabrugge RL, Head SJ, Zijlstra F, ten Berg JM, Hunink MG, Kappetein AP, et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med*. 2015;17(1):3–11.
113. Martínez-Quintana E, Tugores A. Clopidogrel: A multifaceted affair. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(1):1–9.
114. Priyadharsini R, Shewade DG, Subraja K, Ravindra BK, Umamaheswaran G, Dkhar SA, et al. Single nucleotide polymorphism of CYP3A5*3 contributes to clopidogrel resistance in coronary artery disease patients among TAMILIAN population. *Mol Biol Rep*. 2014 Nov;41(11):7265–71.

115. Hokimoto S, Chitose T, Mizobe M, Akasaka T, Arima Y, Kaikita K, et al. Impact of CYP3A5 polymorphism on platelet reactivity at percutaneous coronary intervention and after 9 months of aspirin and clopidogrel therapy in Japanese patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;70(6):667-73.
116. Siller-Matula JM, Trenk D, Krähenbühl S, Michelson AD, Delle-Karth G. Clinical implications of drug–drug interactions with P2Y₁₂ receptor inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12:2–13.
117. Tassaneeyakul W, Vannaprasaht S, Yamazoe Y. Formation of omeprazole sulphone but not 5-hydroxyomeprazole is inhibited by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:139–144.
118. Holmberg MT, Tornio A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:307–313.
119. Ojeifo O, Wiviott SD, Antman EM, Murphy SA, Udell JA, Bates ER, et al. Concomitant administration of clopidogrel with statins or calcium-channel blockers: insights from the TRITON-TIMI 38 (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1275–1281.
120. Mogarekar MR, Chawhan SS. The determination of Q192R polymorphism of paraoxonase 1 by using non-toxic substrate p-nitrophenylacetate. *Indian J Hum Genet*. 2013;19:71-7.
121. 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;360:363–375.
122. Delaney JT, Ramirez AH, Bowton E, Pulley JM, Basford MA, Schildcrout JS, et al. Predicting clopidogrel response using DNA samples linked to an electronic health record. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:257–263.
123. Paré G, Ross S, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, et al. Effect of PON1 Q192R genetic polymorphism on clopidogrel efficacy and cardiovascular events in the clopidogrel in the unstable angina to prevent recurrent events trial and the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:250–256.

124. Tselepis AD, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2371–2378.
125. Bonello L, Camoin-Jau L, Mancini J, Bessereau J, Grosdidier C, Alessi MC, et al. Factors associated with the failure of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring to optimize P2Y₁₂-ADP receptor blockade. *Thromb Res*. 2012;130:70–74.
126. Martínez-Quintana E, Medina-Gil JM, Rodríguez-González F, Garay-Sánchez P, Limiñana JM, Saavedra P, et al. Positive clinical response to clopidogrel is independent of paraoxonase 1 Q192R and CYP2C19 genetic variants. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(8):843-9.
127. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988 Feb 11;16(3):1215.
128. <http://rna.lundberg.gu.se/cutter2/>.
129. Rozen S, Skaletsky H. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. *Methods Mol Biol*. 2000;132:365-86.
130. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990 Oct 5;215(3):403-10.
131. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1215-23.
132. Bouman HJ, van Werkum JW, Rudež G, Hackeng CM, Leebeek FW, ten Cate H, et al. The relevance of P2Y₁₂-receptor gene variation for the outcome of clopidogrel-treated patients undergoing elective coronary stent implantation: a clinical follow-up. *Thromb Haemost*. 2012 Jan;107(1):189-91.

133. 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 – 1830.
134. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30:916 – 922.
135. Price MJ. Primary results from genotype information and functional testing (GIFT): A prospective pharmacogenomic analysis of clopidogrel therapy. 2011. Presented at American College of Cardiology Meeting 2011 at New Orleans, USA.
136. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1704-14.
137. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320–8.
138. Tiroch KA, Sibbing D, Koch W, Roosen-Runge T, Mehilli J, Schömig A, et al. Protective effect of the CYP2C19*17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J*. 2010;160(3):506–12.
139. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, Jang IJ, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ JAMC* 2006;174:1715–22.
140. Park KW, Kang J, Park JJ, Yang HM, Lee HY, Kang HJ, et al. Amlodipine, clopidogrel and CYP3A5 genetic variability: effects on platelet reactivity and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012; 98:1366–72.
141. Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of Smephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 1999; 9:539–49.

142. Gorog DA, Jeong YH. Platelet function tests: why they fail to guide personalized antithrombotic medication. *J Am Heart Assoc.* 2015 May 26;4(5). pii: e002094.
143. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:821-7.
144. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2003;23(4):460-71.
145. Ishizaki T1, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 Suppl 3:27-36.
146. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989 – 997.
147. Schmidt M1, Johansen MB, Robertson DJ, Maeng M, Kaltoft A, Jensen LO, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):165-74.
148. Chua D, Shalansky SJ, Legal MG, Jung J. Conflicting evidence surrounding the clopidogrel and proton pump inhibitor drug interaction. *Arch Intern Med* 2010; 170:1507 – 1508; author reply 1508.
149. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101:714–719.
150. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010; 170:704 – 710.
151. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary heart disease. *New Eng J Med* 2010; 363:1909– 1917.
152. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation* 2011; 123:474 – 482.

153. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the antiplatelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:383 – 392.
154. Authors/Task Force Members, Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29.
155. O'Donoghue M, Wiviott SD. Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all. *Circulation*. 2006;114:e600–e606.
156. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Qwave myocardial infarction: results of the OASIS Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes Registry. *Circulation*. 2000;102:1014–1019.
157. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, Costa MA, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:298–304.
158. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2004; 2:1282–1291.
159. Geisler T, Mueller K, Aichele S, Bigalke B, Stellos K, Htun P, et al. Impact of inflammatory state and metabolic control on responsiveness to dual antiplatelet therapy in type 2 diabetics after PCI: prognostic relevance of residual platelet aggregability in diabetics undergoing coronary interventions. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:743–752.
160. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1541–1547.
161. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, Nielsen M, Gislason GH, Køber L, et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with, without diabetes. *JAMA*. 2012;308:882–889.

162. Sinal CJ, Miyata M, Tohkin M, Nagata K, Bend JR, Gonzalez FJ. Targeted disruption of soluble epoxide hydrolase reveals a role in blood pressure regulation. *J Biol Chem* 2000;275:40504-10.
163. Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Wang MH, Nasjletti A, Eljovich F. Differential regulation of natriuresis by 20-hydroxyeicosatetraenoic Acid in human salt-sensitive versus salt-resistant hypertension. *Circulation* 2003;107:574-8.
164. Zhao X, Pollock DM, Inscho EW, Zeldin DC, Imig JD. Decreased renal cytochrome P450 2C enzymes and impaired vasodilation are associated with angiotensin salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):709-14.
165. Ercan B, Ayaz L, Çiçek D, Tamer L. Role of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in patients with atherosclerosis. *Cell Biochem Funct* 2008;26:309-13.
166. Yang YN, Wang XL, Ma YT, Xie X, Fu ZY, Li XM, et al. Association of interaction between smoking and CYP 2C19*3 polymorphism with coronary artery disease in a Uighur population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:579-83.
167. Ma Y, Ni W, Zhu W, Xiong Y, Deng X. Association of genetic polymorphisms of CYP 2C19 with hypertension in a Chinese Han population. *Blood Press* 2011;20:166-70.
168. Shin DJ, Kwon J, Park AR, Bae Y, Shin ES, Park S, Jang Y. Association of CYP2C19*2 and *3 genetic variants with essential hypertension in Koreans. *Yonsei Med J.* 2012;53(6):1113-9.
169. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007;28:2706–2713.
170. Kukreja N, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Daemen J, van Domburg R, Serruys PW; Interventional Cardiologists of the Thoraxcenter (2000 to 2005). The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:534–541.

171. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Carvajal J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1339–1345.
172. Ang L, Palakodeti V, Khalid A, Tsimikas S, Idrees Z, Tran P, et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1052–1059.
173. Sørensen R, Gislason GH, Fosbøl EL, Rasmussen S, Køber L, Madsen JK, et al. Initiation and persistence with clopidogrel treatment after acute myocardial infarction: a nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:875–884.
174. Quadros AS, Welter DI, Camozzatto FO, Chaves A, Mehta RH, Gottschall CA, et al. Identifying patients at risk for premature discontinuation of thienopyridine after coronary stent implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107:685–689.
175. Roy P, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow TL, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008;102:1614–1617.
176. Serebruany V, Cherala G, Williams C, Surigin S, Booze C, Kulickowski W, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of resistance. *Am Heart J*. 2009;158:925–932.
177. Gremmel T, Durstberger M, Eichelberger B, Koppensteiner R, Panzer S. Calcium-Channel Blockers Attenuate the Antiplatelet Effect of Clopidogrel. *Cardiovasc Ther*. 2015 Oct;33(5):264-9.
178. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart*. 2010 Feb;96(3):186-9.
179. Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, Kanashiro M, Watanabe J, Hayano S, Suzuki S, et al. Impact of Admission Anemia on Coronary Microcirculation and Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J*. 2015;56(4):381-8.

180. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005 Apr 26;111(16):2042-9.

181. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2013 Feb;165(2):143-53.e5.