



# FARMACOGENÉTICA: APLICACIONES EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



**Juan Morón Fernández**

**Facultad de Farmacia**

**Universidad de Sevilla**



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**  
**Grado en Farmacia**

**FARMACOGENÉTICA: APLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD  
CARDIOVASCULAR**

**Juan Morón Fernández**

Revisión bibliográfica  
Departamento de Farmacología  
Tutora: Dra. Isabel Villegas Lama  
Septiembre 2018

## RESUMEN

La farmacogenética estudia la gran cantidad de genes que pueden afectar a la acción, al metabolismo y a la toxicidad de los medicamentos. La mayoría de los fármacos en sus dosificaciones convencionales no producen efectos uniformes en todos los pacientes, la respuesta del paciente a los medicamentos, por tanto, tiene una base metabólica que involucra algunos polimorfismos genéticos en las enzimas clave de la transformación de los mismos, por lo que es importante comprender los avances en la farmacogenética de patologías clínicas frecuentes, tales como las enfermedades cardiovasculares. Centrándonos en éstas encontramos factores de riesgo que pueden venir determinados genéticamente como diabetes, hipercolesterolemia o hipertensión arterial. El nivel de riesgo general del individuo determina la probabilidad de padecer una dolencia cardiovascular. Los estudios revisados coinciden en exponer la potencial utilidad de la farmacogenómica como herramienta en clínica cardiovascular, frente a la frecuencia de las variaciones individuales en la respuesta a los fármacos y la necesidad de avanzar hacia tratamientos más personalizados en las enfermedades cardiovasculares, haciendo uso de los conocimientos y tecnologías que tenemos a partir del descubrimiento del genoma humano, pudiendo así aumentar la eficacia y disminuir los efectos adversos del tratamiento. Hay una serie de fármacos comunes en la terapia cardiovascular, que han sido investigados y de los que se tiene información sobre las posibles variantes genéticas que pueden afectar a su respuesta individual, y de los que se han obtenido datos confirmados por numerosos estudios que ya pueden integrarse en la clínica cardiovascular, permitiendo una medicina más personalizada, eficaz y segura; dichos fármacos son warfarina, clopidogrel y simvastatina. Se han hecho grandes avances, pero la implementación en la práctica clínica se encuentra aún en etapas iniciales, debido a la dificultad para identificar y validar asociaciones de genes con respuestas específicas.

**Palabras claves:** farmacogenómica, farmacogenética, aplicaciones clínicas, enfermedad cardiovascular

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1.1.	Farmacogenética y Farmacogenómica.....	5
1.2.	El genoma: Proyecto genoma humano.....	6
1.3.	Farmacogenómica en la clínica.....	10
1.4.	Enfermedades cardiovasculares.....	12
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>31</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Farmacogenética y Farmacogenómica

Los primeros datos clínicos sobre la relación entre la herencia y el efecto de los fármacos en el organismo, aparecieron en los años 50. Posteriormente, nuevos estudios sobre el tema fueron dando lugar a la *farmacogenética*, que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos. Más adelante surgió la *farmacogenómica*, que estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento.

Hay pacientes que, al recibir un tratamiento estándar, sufren efectos adversos clínicamente significativos, mientras que otros con el mismo tratamiento y a la misma dosis, no manifiestan respuesta alguna. Esto es debido a la variabilidad genética. La farmacogenética estudia la gran cantidad de genes que pueden afectar a la acción, al metabolismo y a la toxicidad de los medicamentos. Esta información aporta datos de gran utilidad para la prescripción, puesto que van a permitir seleccionar las dosis más eficaces y con menos efectos tóxicos, es decir, utilizar tratamientos más específicos para cada paciente.

Parece ser que la información genética es responsable de entre el 20 y el 60% de la variabilidad en los efectos que un medicamento pueda inducir en un organismo. Sin embargo, hay otros factores externos que también pueden influir en la respuesta a los fármacos, como son el sexo, la edad, los tratamientos concomitantes, la evolución de la enfermedad, los factores nutricionales y dietéticos, tabaquismo, alcoholismo etc. Por tanto, la ineficacia o los efectos tóxicos de los fármacos no solo se pueden achacar a la interacción entre los factores genéticos, sino también a otras causas, que, además, pueden variar a lo largo de la vida, a diferencia de los factores genéticos, que, por el contrario, permanecen estables durante toda la vida (Evans y McLeod, 2003).

El objetivo principal de la farmacogenética está enfocado a definir si la expresión del gen relacionado con la eficacia de un fármaco, afecta a las enzimas responsables de su

metabolismo, a las proteínas relacionadas con la disponibilidad en el lugar de acción (farmacocinética), o a los receptores a los que se une dicho fármaco para ejercer su efecto (farmacodinamia) (Licinio y Wong, 2002).

Para lograr este objetivo, esta disciplina combina los conocimientos de la farmacología tradicional y la bioquímica, con los datos generados por el Proyecto Genoma Humano.

## **1.2. El genoma: Proyecto genoma humano**

Entendemos por genoma la secuencia completa de aminoácidos que forman a un organismo.

A mediados de la década de los años 80, tuvo lugar el origen ideológico del llamado Proyecto Genoma Humano (PGH). Uno de sus primeros descubrimientos más importantes, fue en febrero de 2001, cuando se publicó por primera vez el número total de genes que posee nuestra especie, aproximadamente unos 30 mil genes. Este proyecto tiene sus raíces en los estudios realizados por Alfred Sturtevant, quien creó el primer mapa genético de *Drosophila* en 1911.

Uno de los pasos decisivos en el análisis del genoma molecular, fue el descubrimiento de la estructura de doble hélice de la molécula de ADN (Figura 1), en 1953 por Francis Crick y James Watson. Ambos compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962 (Figura 2).

A mediados de los 70, se desarrollaron técnicas para secuenciar el ADN y en la de los 80, se propuso por primera vez, la idea de analizar el genoma humano completo. Por otra parte, entidades gubernamentales de EEUU, se involucraron en el desarrollo de estos estudios, con intención de obtener datos sobre la protección del genoma contra las mutaciones inducidas por radiaciones, y así se estableció un proyecto inicial del genoma en 1987.

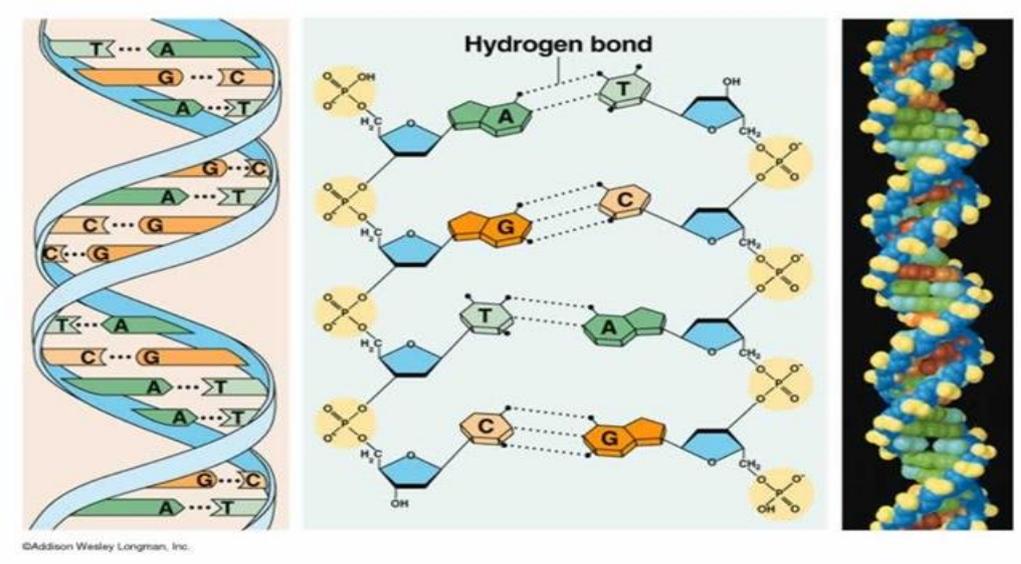


Figura 1: Estructura de doble hélice de la molécula de ADN, descubierta por Watson y Crick en 1953 (<https://culturacientifica.com/2014/01/21/de-la-doble-helice/>)



Figura 2: Francis Crick y James Watson. Premio Nobel en 1962 (<http://lasupergalaxia.wordpress.com>).

Posteriormente el Congreso de los EEUU financió parte de este proyecto, para explorar más a fondo sobre los datos encontrados. La llegada y el empleo de mejores técnicas de investigación, incluido el uso de polimorfismos de longitud de los fragmentos de

restricción, la reacción en cadena de la polimerasa, los cromosomas artificiales bacterianos y de levaduras, y la electroforesis de campo pulsante, hicieron posibles rápidos avances iniciales. Uno de sus primeros descubrimientos fue en febrero de cuando se publicó el número total de genes que posee nuestra especie, aproximadamente unos 30.000 genes (NIH, 2016).

De los 30.000 genes de los que consta el genoma humano, al parecer, tan sólo un 10% presenta relevancia en el campo de la farmacogenómica. A través de los datos generados por este proyecto, es posible relacionar la presencia de variaciones en el ADN humano, entre las que se encuentran los polimorfismos de nucleótido único: SNP (*Single Nucleotide Polymorfism*). En el genoma humano existen unos 10 millones de SNPs, una media de 1 por cada 1300 pares de bases, de manera que ciertas combinaciones (haplotipos) serían las responsables de las características individuales, proporcionando susceptibilidad o resistencia a las enfermedades y diferente respuesta a los fármacos (Gabriel et al., 2002). Entre ellos solo una minoría parece tener algún tipo de impacto en la cinética o la dinámica de los fármacos. Por eso, las etapas del estudio farmacogenómico pueden ir desde el aspecto puramente genético hacia la identificación de los SNP con impacto clínico o bien, en sentido inverso, estableciendo las secuencias específicas de nucleótidos, a partir de la identificación de individuos con comportamientos particulares en relación con el metabolismo de fármacos.

Existen estudios como el Proyecto Internacional HapMap, cuyo objetivo fue crear un mapa de haplotipos del genoma humano, describiendo los patrones comunes de la variación genética humana y proporcionando un recurso clave que los investigadores pueden usar para encontrar genes que afectan a la salud, la enfermedad y las respuestas a los medicamentos y los factores ambientales. La información aportada por este proyecto se encuentra ahora disponible en bases de datos públicas a los investigadores de todo el mundo (Figura 3) (NCBI, 2016).



Figura 3: Proyecto Internacional HapMap (<http://broadinstitute.org>)

Por otro lado, en la actualidad también se dispone de una gran cantidad de información sobre farmacogenética, como por ejemplo la página *PharmGKB* donde se recogen en detalle los resultados de las publicaciones científicas en las que se describe cómo la variación genética entre individuos contribuye a provocar diferencias en las reacciones a los fármacos y ofrecen recomendaciones para la interpretación e implementación clínica de esa información. Después del descubrimiento del Proyecto Genoma Humano y el proyecto internacional HapMap, la comprensión sobre la variación genética ha ido completándose cada vez más. También se han llevado a cabo numerosas investigaciones para encontrar biomarcadores genéticos que estén asociados con la susceptibilidad, el diagnóstico, el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con técnicas de genes candidatos, estudios de asociación de genoma completo (*Genome-Wide Association Studies o GWAS*) y de nuevas tecnologías de secuenciación.

Los llamados GWAS, con posteriores meta análisis, están permitiendo descubrir asociaciones genéticas de la susceptibilidad a las enfermedades cardiovasculares comunes (Smith et al., 2010).

### 1.3. Farmacogenómica en la clínica

Muchos de los progresos terapéuticos de la medicina moderna se basan en un mayor conocimiento de la biología de las enfermedades y sus mecanismos fisiopatogénicos. Paralelamente, resulta evidente que la mayoría de los fármacos en sus dosificaciones convencionales no producen efectos uniformes en todos los pacientes que los reciben, ya que algunos de los fármacos prescritos para las indicaciones más frecuentes en la práctica habitual son solo eficaces entre el 25 y el 60% de los enfermos (Zhou et al., 2008), siendo una de las mayores dificultades de los tratamientos en la clínica la respuesta individual a los fármacos. Mediante la farmacogenética, se puede conocer el perfil genético de un individuo y de qué manera afecta éste, a su respuesta a los fármacos, siendo una herramienta de utilidad para poder ajustar las dosis de manera individual.

Desde 1950 se conoce la existencia de los llamados “metabolizadores rápidos” y “metabolizadores lentos” en respuesta a un fármaco, causando o bien que el fármaco sea ineficaz o por el contrario que haya una acumulación de dosis en el organismo pudiendo producir efectos tóxicos. Existen más de 30 familias de enzimas humanas que participan en la metabolización de fármacos. Por otra parte, el mecanismo más importante de eliminación de fármacos lipófilos es la oxidación mediante el sistema enzimático citocromo P450 (CYP), que produce la transformación a metabolitos polares, pudiendo así ser eliminados por el riñón. El sistema CYP humano consta de varias isoenzimas y sustratos específicos, que están clasificadas en familias y subfamilias. Los polimorfismos de genes que codifican estas enzimas pueden condicionar su habilidad para metabolizar algunos fármacos. Podrían producirse formas más activas o menos activas del CYP, pudiéndose producir deficiencias de dosis o sobredosis de los fármacos, de manera que en estos casos habrá que replantearse la dosis que debe utilizarse o plantear otros tratamientos alternativos (Dan et al., 2018).

La respuesta del paciente a los medicamentos, por tanto, tiene una base metabólica que involucra algunos polimorfismos genéticos en las enzimas clave de la

transformación de los mismos, por lo que es importante comprender los avances en la farmacogenética de patologías clínicas frecuentes, tales como las enfermedades cardiovasculares, tromboembólicas, psiconeuropatológicas y gastrointestinales, por mencionar algunas. La caracterización genotípica, fenotípica o ambas de las enzimas clave del metabolismo de los fármacos empleados en el manejo de estas enfermedades, sería de utilidad para la selección terapéutica y así mejorar el desenlace clínico del paciente. La existencia de variantes genéticas que afectan al metabolismo de los fármacos, ha llevado a que las agencias internacionales reguladoras de medicamentos, recomienden la incorporación de pruebas genéticas para predecir si los pacientes responderán a determinados fármacos.

Sin embargo, el paso de las asociaciones genéticas a la práctica clínica ha sido lento, existiendo algunas excepciones significativas, como es el caso de la identificación del genotipo HLA-B5701 antes de poner en marcha la terapia antirretroviral con Abacavir, ya que se ha comprobado que la presencia de dicha molécula está vinculada a la hipersensibilidad al antirretroviral (Mallal et al., 2008).

Hay otra excepción llamativa en el campo de la oncología, es la del Tamoxifeno, el cual es un “profármaco”, es decir su molécula inicial, como tal, es poco efectiva, siendo sus formas activas Endoxifeno y 4-OH-Tamoxifeno, necesitando que se produzca la transformación por enzimas hepáticas. Pero en determinadas pacientes, por sus alteraciones genéticas, las enzimas que lo han de transformar en fármaco activo no lo hacen, habiendo una falta de efectividad. Por tanto, en estos casos habrá un riesgo alto de recidiva. La enzima hepática CYP2D6 es la de más actividad en la conversión en 4-OH-Endoxifeno, y la enzima CYP3A4 transforma éste en Endoxifeno; las pacientes que son metabolizadoras pobres (PM), esto es, que tienen poca actividad, producen poco Endoxifeno y 4-OH-Tamoxifeno. Numerosas publicaciones demuestran que las pacientes con este fenotipo (PM) tienen 30 o más probabilidades de recaídas que las que tienen actividad normal (EM) cuando se las trata con Tamoxifeno (Sabater Tobella, 2016).

## 1.4. Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud pública y además constituyen la principal causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo (17,5 millones de muertes al año) (OMS, 2018). En España, dichas enfermedades también representan la primera causa de muerte desde el año 1958 (Figura 4).

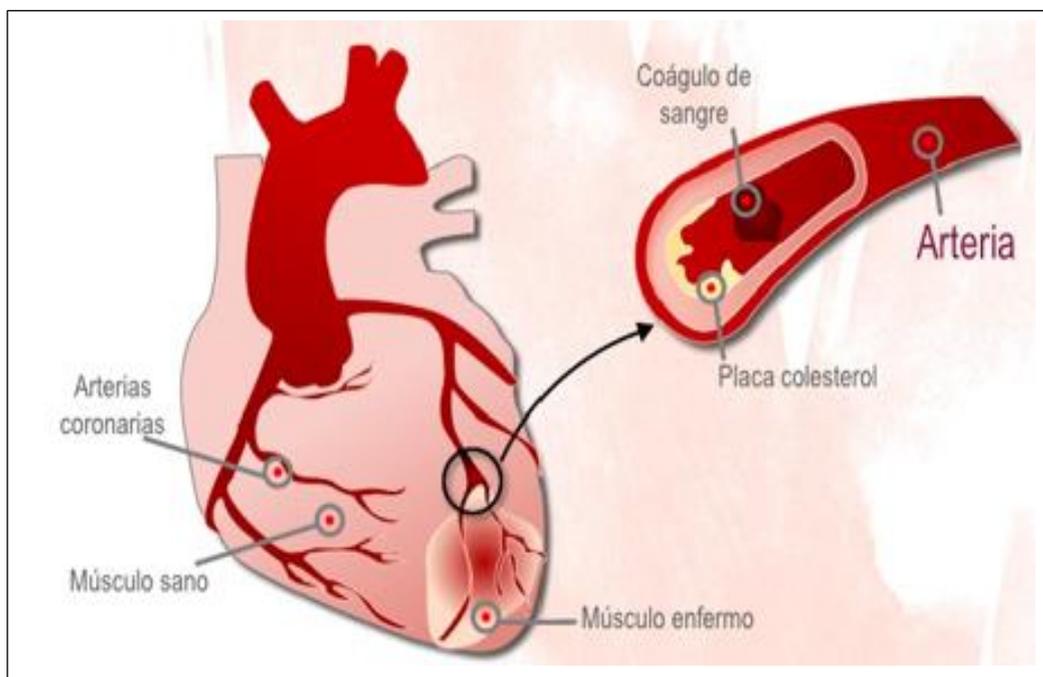


Figura 4: Esquema fisiopatológico de las alteraciones cardiovasculares más prevalentes (<http://www.fundaciondelcorazon.com>).

Según el último informe del Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre las causas de defunción en nuestro país correspondiente a 2014, la enfermedad cardiovascular sigue situándose como la primera causa de muerte, representando el 29,66% del total de fallecimientos (INE, 2016).

Para prevenir y tratar eficazmente las enfermedades cardiovasculares se necesitan pruebas regulares para, tras identificar los factores de riesgo en un paciente determinado, proceder al control de los mismos gracias a un conocimiento profundo de la dolencia y de la adherencia al tratamiento asignado (Figura 5).

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares, presentan variaciones interindividuales relacionadas tanto con la eficacia como con la toxicidad ante un mismo tratamiento farmacológico. Parte de estas variaciones pueden ser explicadas por diferencias en la adherencia, interacciones no reconocidas o por diferencias genéticas.

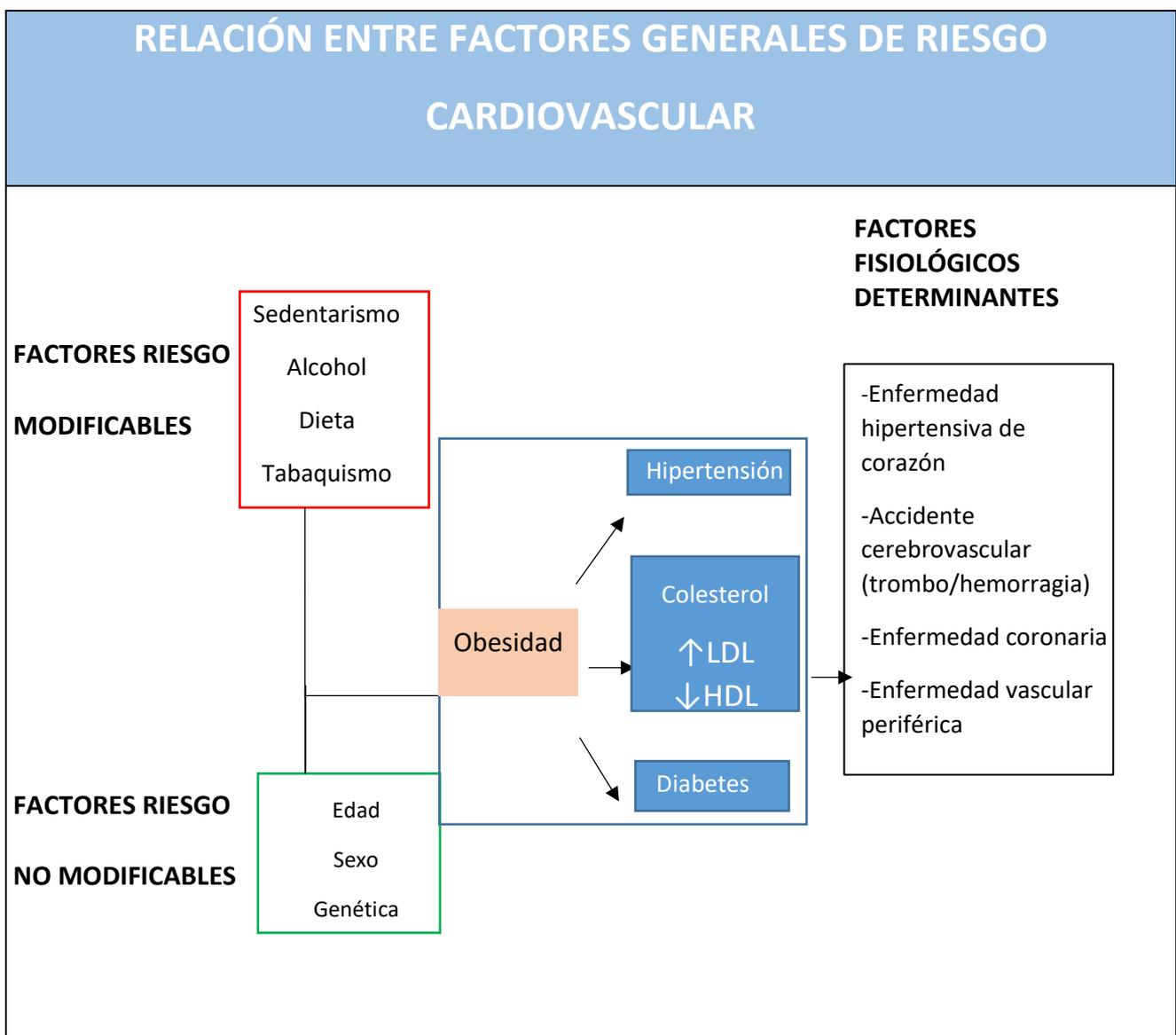


Figura 5: Principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (Pearson et al., 1993)

## **2. OBJETIVOS**

En base a que los antecedentes expuestos proporcionan una perspectiva general sobre la oportunidad de usar y aplicar herramientas genéticas en la consulta clínica cotidiana para complementar la decisión terapéutica, con el fin de aumentar la eficacia del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el objetivo de este estudio ha sido realizar una revisión bibliográfica de los últimos 5 años, sobre la evidencia científica existente hasta la fecha, de la aplicabilidad de la farmacogenética en la terapia cardiovascular, así como profundizar en el conocimiento de los beneficios reales y potenciales que puede aportar su utilización en los pacientes con este tipo de patología.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto consiste en una revisión bibliográfica sistemática, basada en la información obtenida durante el periodo entre enero de 2014 y mayo del presente año, a través de las bases de datos Scopus y Pubmed.

La búsqueda se realizó principalmente en inglés al ser la principal lengua utilizada en el campo científico, y utilizando los siguientes descriptores: pharmacogenomic, pharmacogenetic, cardiovascular. Los conectores fueron "and" y "or", utilizados para dar relación a las palabras clave con el fin de encontrar todos los artículos existentes y válidos según el objetivo marcado en este trabajo.

Con esta metodología de búsqueda se hallaron 210 artículos en Pubmed de los cuales 15 fueron seleccionados según su contenido en el título; después se procedió a leer los resúmenes de los seleccionados para ver cuáles eran aplicables al tema de estudio y finalmente se seleccionaron 6 artículos para este estudio.

Se realizó la misma búsqueda en Scopus y se encontraron 190 resultados, los cuales fueron clasificados, al igual que en la búsqueda en la anterior base de datos, por su título y desechándose aquellos que ya fueron seleccionados en la búsqueda de Pubmed para evitar duplicidad de información, obteniéndose así un total de 18 artículos; después de leer el resumen resultaron ser 4 artículos los que se decidieron incluir en la revisión.

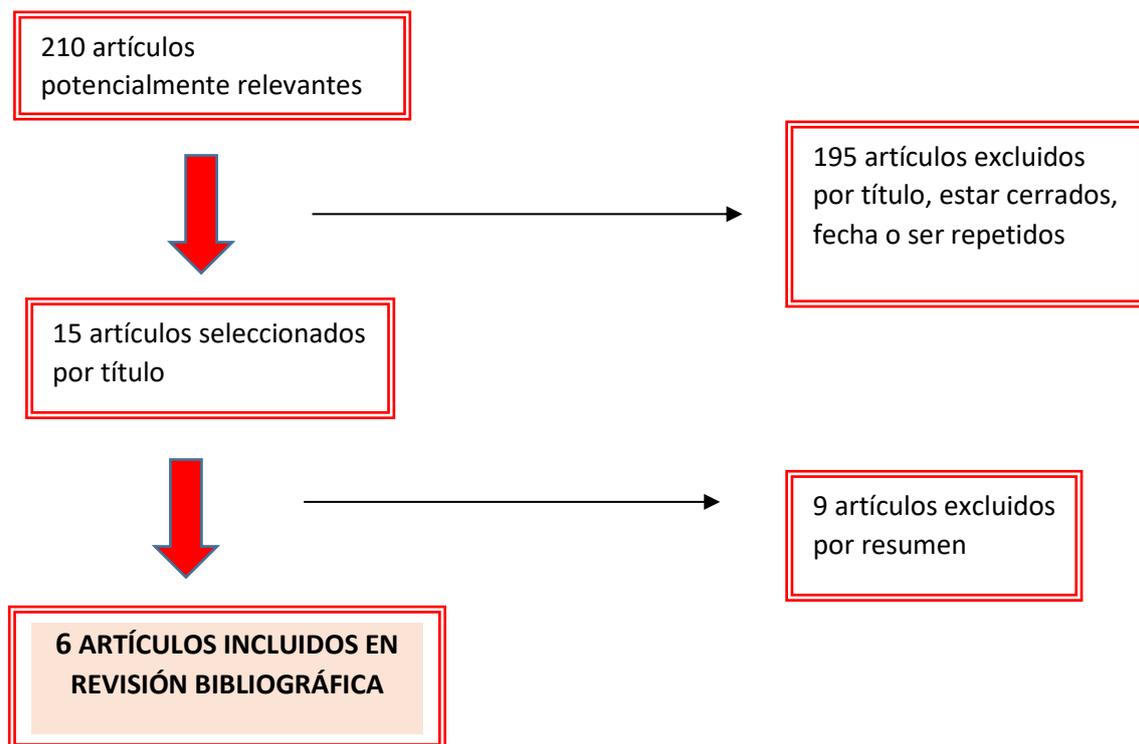
Fueron excluidos del estudio aquellos artículos que:

- No eran de libre acceso
- Publicaciones previas al año 2014
- Estaban repetidos
- Eran revisiones sistemáticas

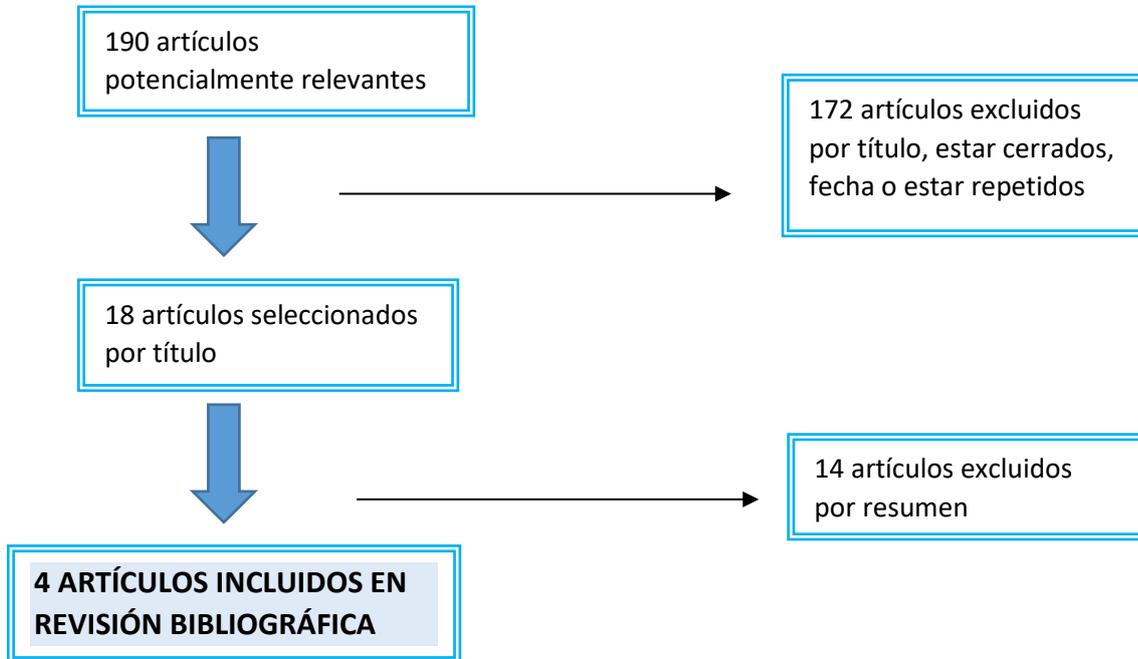
Para ordenar toda la información recopilada se hizo un guión esquemático donde se clasificaron los diferentes artículos según la característica destacada a la que hacen referencia; por otro lado, se analizó la información clave de cada uno de éstos, el año de publicación y autor, el objeto de estudio, así como los resultados obtenidos en cada uno de ellos.

A continuación, se muestran los diagramas de flujo de las búsquedas de los artículos seleccionados en las dos bases de datos, Pubmed y Scopus respectivamente:

- **Búsqueda realizada en Pubmed**



- **Búsqueda realizada en Scopus**



## 4. RESULTADOS Y DISCUSION

Después de aplicar la metodología de búsqueda bibliográfica, se seleccionaron 10 artículos para su lectura y posterior realización del trabajo. En la Tabla 1 se muestra un breve resumen de los contenidos de los artículos seleccionados. Casi todos ellos son revisiones científicas y, a pesar de tener enfoques diferentes, todos coinciden en exponer de una manera o de otra, la potencial utilidad de la farmacogenética como herramienta en la clínica cardiovascular, frente a la frecuencia de las variaciones individuales en la respuesta a los fármacos. En ellos se expone, desde distintos puntos de vista, la necesidad de avanzar hacia tratamientos cada vez más personalizados en las enfermedades cardiovasculares, haciendo uso de los conocimientos y tecnologías con las que contamos a partir del descubrimiento del genoma humano o la secuenciación de genes, pudiendo así aumentar la eficacia y disminuir los efectos adversos de los mismos.

Ya Hipócrates, (460-370 a. de C.) padre de la medicina moderna, afirmó que *“Es más importante qué tipo de persona tiene la enfermedad que saber qué tipo de enfermedad tiene la persona”*(Vander Ejik et al., 2002), siendo él quien, por primera vez, consideró al paciente la pieza más importante de la eficacia terapéutica. De algún modo reconoció, que cada ser humano es distinto, diferente genéticamente y que esta individualidad afecta tanto a la predisposición o susceptibilidad a padecer ciertas enfermedades como a la respuesta a la medicación (Sikiotis et al., 2005). Según esto, la práctica clínica óptima debería intentar un enfoque personalizado o individualizado, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Sin embargo, la medicina, hasta ahora, para hacer frente a la prevención y el tratamiento de las enfermedades, se ha basado en la respuesta esperada en un promedio de pacientes (Pasipoularides, 2017).

En la mayoría de los artículos revisados (Tabla 1), se analizan las bases de la farmacogenética cardiovascular desde su descubrimiento hasta las posibilidades de ser implementadas o integradas en la práctica clínica cardiovascular.

Tabla 1: Resumen de los artículos seleccionados

AUTORES Y AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA Y TIPO DE ARTÍCULO	OBJETO DEL ESTUDIO	INFORMACIÓN CLAVE DEL ARTÍCULO	CONCLUSIONES PRINCIPALES DEL ESTUDIO
Roden et al, 2018	-Cardiovascular Omics Compendium -Revisión	Revisión que abarca desde el descubrimiento de la farmacogenómica hasta su implementación en la clínica	Aplicación de la farmacogenómica en Warfarina y Clopidogrel	Se ha avanzado mucho en la utilización de la farmacogenómica, pero sigue siendo un reto y solo se está en la etapa inicial. Genotipados y secuenciación menos costosos, muestras con un gran número de pacientes con información genética, fenotipos de respuesta a fármacos bien caracterizados, son necesarios para poder seguir avanzando
Serna et al., 2017	-Eur. J. Clin.Inves. -Estudio clínico, realizado en 652 pacientes.	Investigar si la aplicación de la farmacogenética, mejora la predicción del riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados Se Utiliza una herramienta: HAS-BLED, propuesta en 2010 para predecir el riesgo de sangrado	Se introdujo la herramienta HAS-BLED, un nuevo punto que incluía datos sobre los polimorfismos de CYP2C9 y VKORC1: genes que codifican los complejos enzimáticos citocromo P50 y Vitamina K epóxido reductasa	No se encontraron diferencias, respecto a los efectos adversos cuando se aplicó el algoritmo terapéutico incluyendo los datos genéticos, pero si se observó que la dosificación guiada por el fenotipado fue asociada con un mayor porcentaje de pacientes con dosis constantes desde el inicio del tratamiento de anticoagulación.
Friede et al., 2017	-Clinical Chemistry -Revisión	Se discute sobre las variantes genéticas que afectan a la respuesta de tres tipos de fármacos cardiovasculares: Estatinas; Inhibidores del P2Y2 (antiagregante plaquetario) y anticoagulantes.	Se analizan las variantes genéticas principales que pueden afectar a la efectividad y a los efectos adversos de estos tres tipos de fármacos	El conocimiento de las variantes genéticas que afectan a la respuesta y posibles efectos adversos, de estos fármacos, son útiles para individualizar las dosis y mejorar la clínica de las ECV. Pero hay grandes barreras todavía para su implementación
Elosua y Sayols-Baixeras, 2017	-Rev.Esp.Cardiol -Revisión narrativa	Revisión sobre el conocimiento actual de la genética de la cardiopatía isquémica y sus implicaciones clínicas	-Importancia de los factores genéticos en el riesgo de padecer la enfermedad -La heredabilidad de la CI oscilaría entre el 35-55%	La traslación del conocimiento generado sobre los datos genéticos sobre la CI, tiene varias aplicaciones clínicas: -Identificación de nuevas dianas terapéuticas, mejora de la estimación del RCV y la farmacogenómica
Bottorff et al., 2017	-Pharmacotherapy -Revisión	Revisión tipo comentario sobre si deben ser considerados los datos de Farmacogenómica en la clínica habitual	Se comparan las evidencias en que se basan algunas de las guías más usadas en clínica para ECV, fundamentalmente, los aspectos relacionados con rango de dosis de fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios con una Guía CPIP que recoge resultados de datos genéticos	A pesar de los avances y de la existencia de guías como CPIP que está enfocada a cómo usar los resultados de los test genéticos, hay todavía grandes obstáculos, que retrasan una amplia aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica rutinaria.

Continuación de Tabla 1

AUTORES Y AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA Y TIPO DE ARTÍCULO	OBJETO DEL ESTUDIO	INFORMACIÓN CLAVE DEL ARTÍCULO	CONCLUSIONES PRINCIPALES DEL ESTUDIO
Tuteja y Limdi, 2017	- <i>Curr Genet Med Rep.</i> -Revisión	-Revisar el estado actual del conocimiento con respecto a la farmacogenética de fármacos cardiovasculares, centrándose en los datos de farmacogenómica de algunos fármacos, ampliamente utilizados en la clínica CV.	Recopila los datos de farmacogenómica que se conocen actualmente de tres fármacos muy empleados en la terapia cardiovascular: clopidogrel, warfarina y simvastatina y que actualmente cuentan con una mayor evidencia para su implementación en clínica. A la vez que se discute sobre los requerimientos para llegar a la implementación de estos datos en la clínica diaria.	<i>La prevalencia de ECV y el gran número de pacientes afectados proporcionan una gran cohorte en riesgo, donde se puede implementar un modelo farmacogenómico evaluando la efectividad y la relación coste-beneficio. La acumulación continua de pruebas que rodean la utilidad clínica de la farmacogenómica es imprescindible, ya que esto fomentará una política de financiación e impulsará la adopción de la farmacogenómica en la rutina de atención clínica.</i>
Pasipoularides, 2017	- <i>International Journal of Cardiology</i> -Revisión	-Analizar las bases de la farmacogenómica, desde los inicios de la medicina, los avances que se han hecho hasta el momento.	-Pasado, presente y futuro de la farmacogenómica	<i>A pesar de todos los avances que se han hecho en la farmacogenómica, aún estamos en el inicio del camino. Aún no estamos allí, pero sabemos definitivamente que camino hay que seguir.</i>
Dube et al., 2016	<i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> -Revisión	Revisar el estado actual del desarrollo de nuevos fármacos cardiovasculares	-La inversión en el desarrollo de nuevos fármacos cardiovasculares ha decrecido notablemente en las últimas décadas. -Una de las razones es el alto coste para llevar a cabo ensayos clínicos (EC) de larga duración. -Los biomarcadores aportan una información insuficiente dada la compleja fisiopatología de enfermedades como la aterosclerosis. -El uso de datos farmacogenéticos, puede complementar a los modelos clásicos de E.C.	<i>-La inclusión de datos genéticos en los EC puede ayudar a la identificación de las bases para la falta de eficacia o la aparición de efectos adversos.  -El almacenaje y la colección de muestras de ADN en número suficiente de participantes, al inicio del ensayo clínico podría incrementar la información del EC.  -La utilización de datos farmacogenómicos en los EC, podría reactivar la inversión en el desarrollo de nuevos fármacos cardiovasculares</i>
Sleder et al., 2016	- <i>Cardiovascular Pharmacology Core Review</i> -Revisión	-Hacer un breve resumen de los conceptos claves de Farmacocinética, Farmacodinamia y Farmacogenética para el facultativo clínico de enfermedades cardiovasculares	-Aporta datos genéticos de algunos fármacos ampliamente utilizados en la ECV -Warfarina -Simvastina -Clopidogrel	<i>La práctica clínica CV requiere una gran atención sobre los efectos de la medicación, tanto los deseados como los temidos, y para esto se necesitan facultativos con una formación y conocimientos de aspectos muy diferentes de la farmacología -El facultativo tiene que estar reciclándose y actualizándose con atención en los avances de la farmacogenómica para llegar a la práctica de una medicina más personalizada.</i>
Musunuru, 2015	<i>Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine</i> -Revisión	Revisión de la genética humana y las técnicas que se utilizan para identificar secuencias de ADN asociadas a enfermedades y resultados terapéuticos, así como mejorar la predicción del riesgo cardiovascular mediante la farmacogenómica.	Estudios de nueva generación de asociación del genoma completo y de secuenciación, mejora de las técnicas de prevención de riesgo cardiovascular, y análisis farmacogenómico de warfarina, clopidogrel y estatinas	<i>El uso de la farmacogenética en enfermedades cardiovasculares se encuentra en plena evolución. Uno de los impedimentos para el uso de datos genéticos es la necesidad de obtenerlos en el sitio de atención, lo que implica costos y retrasos que pueden reducir la rentabilidad. Sin embargo, el aumento de su accesibilidad y sofisticación harán que juegue un papel importante en la práctica clínica del futuro.</i>

(Abreviaturas de la tabla: ECV: Enfermedad cardiovascular; EC: Ensayos clínicos; CPIP: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; RCV: Riesgo cardiovascular)

También se observa que hay una serie de fármacos, de amplio uso en la terapia cardiovascular, que han sido investigados ampliamente, y de los que se tiene bastante información, sobre las posibles variantes genéticas, que pueden afectar a su respuesta individual y de los que se han obtenido datos confirmados por numerosos estudios, que ya pueden integrarse en la clínica de cardiovascular, permitiendo una medicina más personalizada, rentabilizando su eficacia y minimizando sus efectos adversos. Estos fármacos son: *warfarina* (comercializada como Aldocumar en España), un anticoagulante oral antagonista de la vitamina K; *clopidogrel*, un antiagregante plaquetario inhibidor de P2Y<sub>12</sub>, y *simvastatina*, un hipolipemiente inhibidor de la enzima hidroximetil-hidroxioglutaril-Co-A.

### **Warfarina**

Warfarina es uno de los anticoagulantes orales más ampliamente utilizado para el tratamiento de la patología trombótica, y requiere una intensa monitorización, así como un ajuste de dosis muy preciso, basado en el INR (International Normalized Ratio), para evitar complicaciones hemorrágicas o trombóticas (Wittowsky y Devine, 2004). Las complicaciones hemorrágicas de este fármaco, son una de las causas más comunes de la atención en urgencias y de hospitalización por efectos adversos debidos a la medicación (Budnitz et al.; 2011).

Warfarina es metabolizada en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450 2C9 (*CYP2C9*). Se conocen 2 tipos de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en *CYP2C9*, denominados como: *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* que están asociados con la disminución del metabolismo del fármaco y por tanto con la necesidad de disminuir la dosis del mismo (Daly y King, 2003). La diana farmacológica de warfarina (un antagonista de la vitamina K) es la enzima epóxido K reductasa (VKOR), enzima a la que bloquea, limitando la formación de varios factores de coagulación (II, VII, IX y X) (Figura 6).

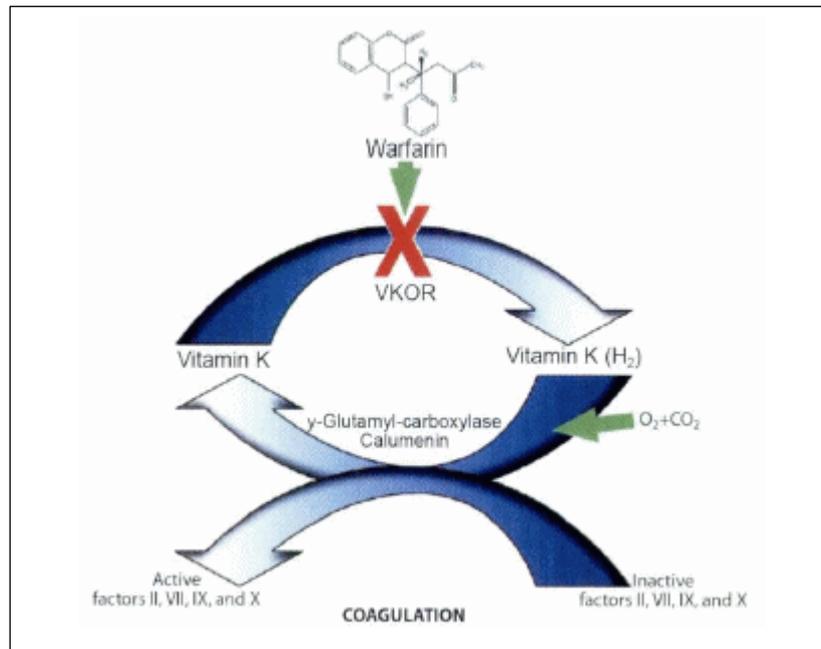


Figura 6: Mecanismo de acción de warfarina (<http://revistasbolivianas.org>)

Una variante común en el gen, llamada *VKORC1*, altera el sitio de unión al factor de transcripción, e induce una disminución de la expresión de la proteína y esto está asociado con una mayor sensibilidad a la warfarina y a la necesidad de reducir la dosis (Rieder et al, 2005). En un estudio de asociación de genoma completo (GWAS), realizado en 1000 pacientes que tomaban warfarina, se confirmó que *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3* y *VKORC1* están asociados significativamente con necesidad de ajuste de dosis de warfarina (Cooper et al., 2008). En individuos europeos los polimorfismos de *CYP2C9* y *VKORC1* representan entre el 30-40% de las variaciones en la dosis de warfarina (Manolopoulos et al., 2010), aunque no ocurre en otros grupos étnicos (Cavallari et al., 2010). Todos estos estudios han llevado a que la FDA haya actualizado la ficha técnica de warfarina, incluyendo recomendaciones en la dosificación, basadas en los genotipos de *CYP2C9* y *VKORC1*.

Por otra parte, en otro de los artículos revisados, se muestra un estudio en el que se investiga si, teniendo en cuenta los factores genéticos, se podría reducir el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados (Serna et al., 2017).

Como acabamos de mencionar, los polimorfismos en los genes que codifican el complejo enzimático vitamina K reductasa y el citocromo P 2C9, pueden ser responsables de que se incremente el riesgo de sangrado. En este trabajo se valora si los polimorfismos en estos genes, pueden mejorar el valor predictivo de sangrado principal usando una escala denominada “score HAS-BLED”. El estudio se realizó en 652 pacientes con fibrilación auricular, tratados con antagonistas de la vitamina K (INR=2.0-3.0) con valores estables desde al menos 6 meses antes del estudio. A todos se les extrajo una muestra de sangre para obtener ADN. Se introdujo un punto extra en el score HAS-BLED, en los pacientes portadores simultáneos de los polimorfismos CYP2C9 y VKORC1, y a este nuevo score se le nombró como GEN-HAS-BLED. Se hizo un seguimiento de 7,6 años, registrando a lo largo de este tiempo todos los eventos con sangrado. Durante el seguimiento, 106 pacientes (16,2%) sufrieron hemorragia, unos intracraneal, otros digestiva, y un pequeño porcentaje murió. Después se comparó el valor predictivo del riesgo de sangrado en ambos scores, el habitual y el HAS-BLED modificado con la inclusión de los datos genéticos, y se observó que dicha inclusión no mejoró el valor predictivo de hemorragia del score usado habitualmente sin datos genéticos (Figura 7) (Serna et al., 2018).

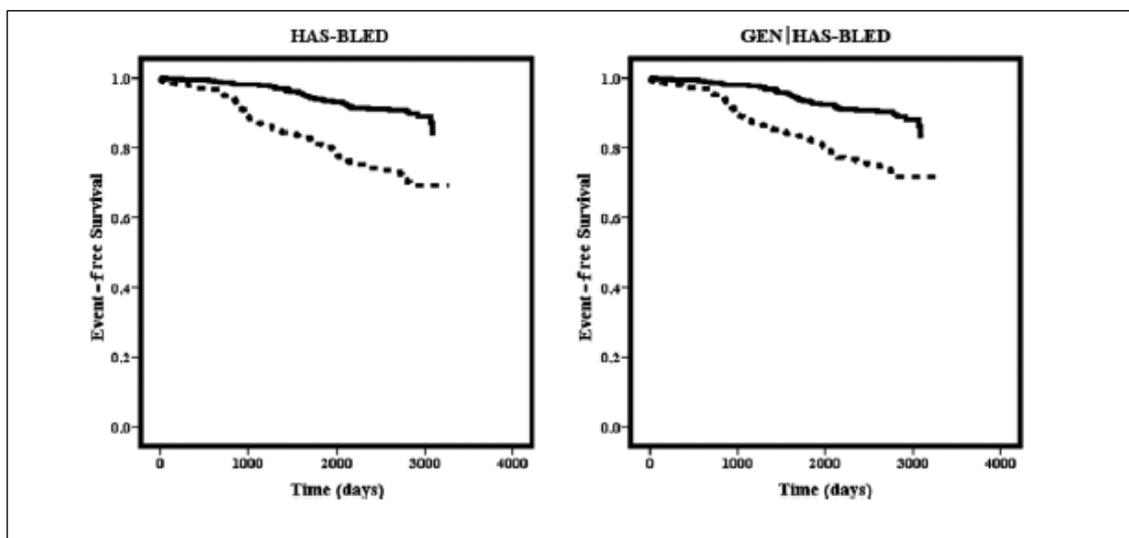


Figura 7: Comparación de los scores HAS-BLED y GEN-HAS-BLED (Serna et al., 2018).

No obstante, aunque no se encontraron diferencias respecto a los efectos adversos cuando se integraron los datos genéticos sobre estos polimorfismos, sí se observó que la dosificación guiada según el genotipo, se asoció con un porcentaje más alto de pacientes con dosis estable que la observada en la práctica clínica rutinaria, cuando se inicia el tratamiento con anticoagulantes antivitaminas K.

Los autores añaden que el estudio puede tener algunas limitaciones, como es una población caucásica, reclutados en un solo centro, en la que se excluyeron pacientes síndrome coronario, infarto reciente, alguna inestabilidad hemodinámica, o pacientes hospitalizados y/o intervenidos en los últimos 6 meses. Esta estricta selección, obviamente no refleja la práctica clínica standard.

Estos resultados, algo controvertidos con lo expuesto anteriormente, pueden deberse, en parte a las limitaciones del estudio, descritas por los propios autores, pero también es probable que influya el hecho de que *CYP2C9* representa solo el 14% de la variabilidad interindividual en la respuesta al fármaco (Godisseur et al., 2002). Aun así, la importancia de las variantes genéticas de *CYP2C9* no debería ser subestimada.

### **Clopidogrel**

Otra de las aplicaciones de la farmacogenética que ayuda a predecir la respuesta en la terapia cardiovascular implica al clopidogrel, un fármaco que está indicado en trombosis coronaria, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular entre otras, por su efecto antiagregante plaquetario, inducido por el bloqueo que ejerce este fármaco entre la unión del ADP (cofactor esencial en la agregación plaquetaria) y sus receptores específicos situados en la propia superficie de la plaqueta (Figura 8).

En realidad, se trata de un profármaco cuyo metabolito activo, al unirse irreversiblemente a los receptores de membrana P2Y<sub>12</sub>, durante toda la vida de una plaqueta (10 días) (Scott et al.;2013), antagoniza la agregación plaquetaria mediada por ADP. Este fármaco tiene un metabolismo complejo, de manera que un 85% es hidrolizado muy rápidamente a un metabolito inactivo por la carboxiesterasa hepática

1(CES1), y el resto pasa por 2 etapas de oxidación hepática, formándose primero un metabolito inactivo intermedio, el 2-oxo-clopidogrel, y después el metabolito activo, mediante varios CYP (CYP 1A2, CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C y CYP2C19) (Zhu et al., 2013).

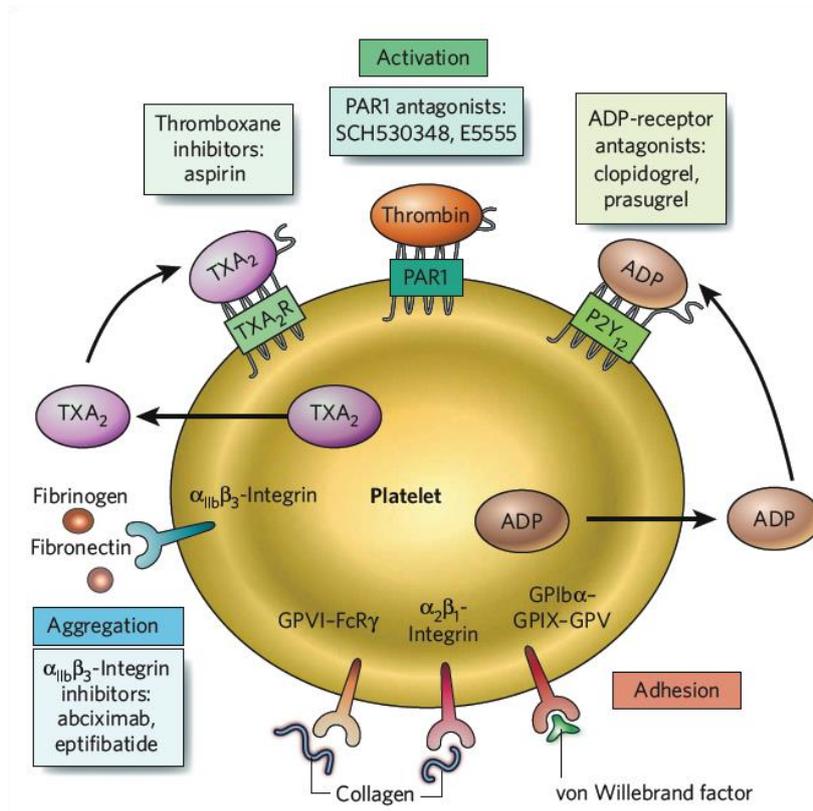


Figura 8: Esquema de una plaqueta y mecanismos de agregación (<http://revespcardiol.org>)

Hay una amplia variabilidad en la respuesta a este fármaco y también una serie de factores que contribuyen a esta variabilidad, como son: la edad avanzada, el índice de masa corporal, medicamentos que inhiban el complejo enzimático CYP (estatinas, inhibidores de la bomba de protones, eritromicina, etc.); patologías, como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y la disminución de la función ventricular izquierda; pero

todos estos factores solo explican una pequeña proporción de la variabilidad presentada (Trenk y Hochholzer, 2014).

En el proceso de transformación hepática que sufre el fármaco, el principal responsable de la conversión de fármaco inactivo (profármaco) en metabolito inactivo es el *CYP2C19*, y se han identificado 25 variantes, de las cuales la mayoría tiene una actividad enzimática reducida y son poco frecuentes; pero hay dos variantes: *CYP2C19\*2* y *CYP2C19\*3*, que se asocian con una disminución de la forma activa en la circulación, aumentándose, por tanto, el riesgo de trombosis en estos casos (Holmes et al., 2011).

Por otro lado, la enzima *CES1*, responsable principal de la transformación de clopidogrel, 2-Oxo-Clopidogrel y su metabolito activo en compuestos inactivos, presenta 39 variantes genéticas, que también influirán en la variabilidad interindividual de la respuesta a clopidogrel. Los resultados de 13 meta-análisis publicados desde el 2010 hasta la fecha, muestran que pacientes portadores de la variante *CYP2C19\*2* tienen un riesgo más alto de padecer trombosis, infarto de miocardio o muerte después de ser sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP), que los no portadores (Mega et al., 2011).

### **Simvastatina**

Otra potencial aplicación de la farmacogenómica en la clínica cardiovascular se ve reflejada en el fármaco simvastatina. Pertenece al grupo de las llamadas estatinas, uno de los grupos cardiovasculares más prescritos en todo el mundo, para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Su acción es la de reducción de la síntesis del colesterol endógeno, reduciendo la proporción de lipoproteínas de baja densidad de colesterol (LDL-colesterol), las de mayor riesgo aterogénico, mediante el bloqueo de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril Coenzima A, enzima limitante que cataliza un paso esencial en la biosíntesis de colesterol endógeno en la célula hepática (Voora et al., 2008) (Figura 9). Se ha investigado que la variabilidad genética en algunos genes (*SORT1/CELSR2/PSRC1, SLO1B1, APOE, y LPA*) puede explicar un 5% de

la variabilidad interindividual con respecto a la eficacia de la estatina, es decir en la capacidad para reducir las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol. En este caso se puede afirmar que no es algo que pueda afectar de forma significativa en la toma de decisiones clínicas, dado que la reducción de LDL-colesterol que se logra con las estatinas está entre un 30-40%.

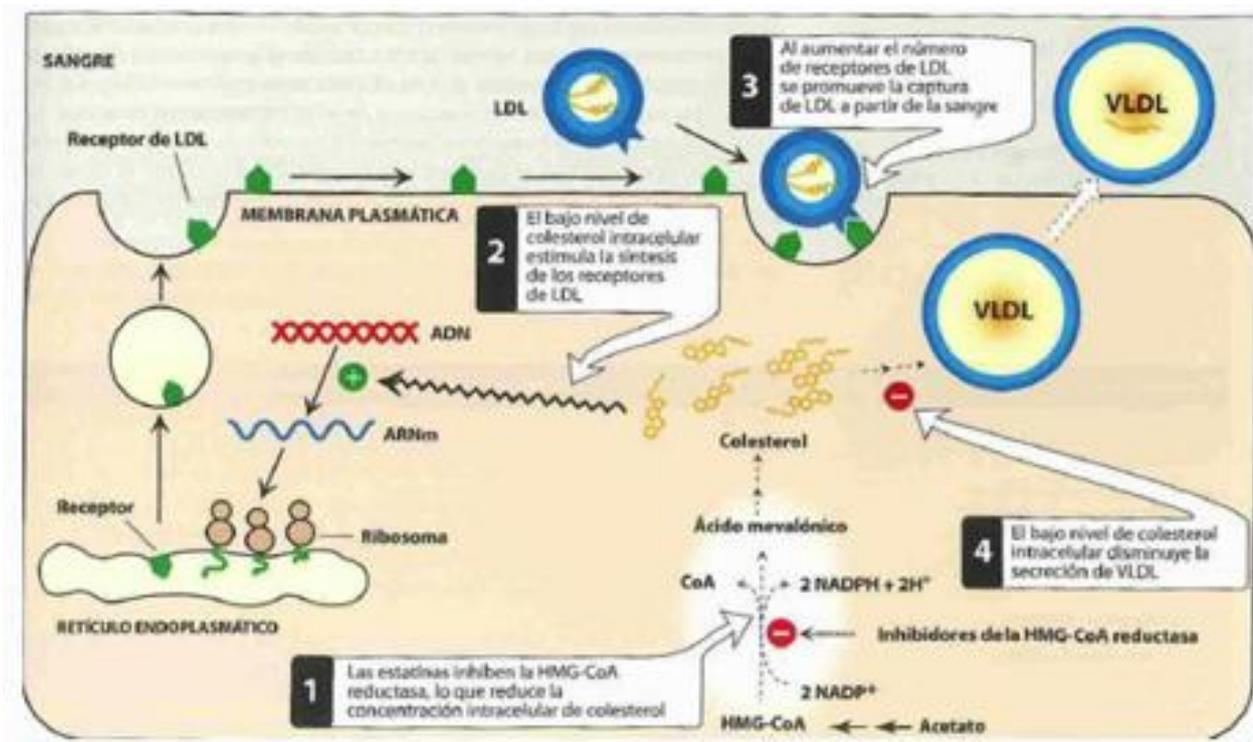


Figura 9: Mecanismo de acción de las estatinas (<http://slidesplayer.es>)

Sin embargo, sí existe una potencial aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento con estatinas, en relación a alguno de sus efectos adversos como son las miopatías. Las estatinas tienen un alto perfil de seguridad, pero tiene un pequeño riesgo (1/1000) de producir trastornos musculoesqueléticos, dolores musculares con o sin aumento de creatinquinasa, a veces a sintomático o incluso llegando a producir en algunos casos rabdomiolisis (1/100.000) (Baigent et al., 2005; Joy et al., 2009). Hay estudios de farmacocinética, hechos en pacientes que padecían miopatías relacionadas con el uso de atorvastatina, donde se encontró que estos pacientes tenían niveles

plasmáticos significativamente más altos de 2 metabolitos de este fármaco, atorvastatina lactona y p-hidroxy-atorvastatina, comparado con un control que no padecía miopatías. En un este momento se pensó que esto podía deberse a factores como la dosificación o a interacción con otros fármacos concomitantes, que pudiesen haber elevado la concentración de estatina y esto probablemente podía incrementar el riesgo de efectos adversos (Hermann et al., 2006).

Posteriormente se realizaron estudios genéticos que contribuyeron a relacionar, este tipo de efectos adversos con posibles variantes genéticas. Se realizó un GWAS en pacientes con miopatías que estaban tratados con simvastatina (80mg) y se identificó un polimorfismo en el gen *SLCO1B1*, concretamente la variante *SLCO1b1\*5*, que codifica un polipéptido transportador anión orgánico, que regula la captación hepática de estatina. Los portadores de esta variante tienen 17 veces más riesgo de presentar miopatías. Este polimorfismo reduce la actividad del transportador *in vitro* y tiene un fuerte impacto sobre la farmacocinética de simvastatina (Pasanen et al., 2006). Sin embargo, esta variante no se asocia con miopatías en sujetos que tomaban otras estatinas, probablemente debido a las diferencias farmacocinéticas entre las distintas estatinas. Parece no estar aumentado el riesgo de mialgias en pacientes tratados con rosuvastatina aunque haya este polimorfismo.

En general, la utilización de datos genéticos al inicio del tratamiento con estatinas, en concreto con simvastatina, puede ser una herramienta útil para predecir qué pacientes pueden tener riesgo de padecer miopatías (Voora et al., 2009). De hecho algunos centros ya han incorporado el test genético en la práctica clínica para evitar riesgos de miopatías con simvastatina en los portadores del alelo *SLCO1B1\*5* (Pulley et al., 2012).

Para finalizar podemos afirmar que la mayoría de los trabajos revisados muestran que la farmacogenética es una importante herramienta en la clínica de la enfermedad cardiovascular, que puede aportar grandes beneficios, ayudando a realizar una medicina más personalizada; pero aún hay todavía una serie de desafíos y obstáculos en el camino que hay que solucionar. El número de estudios y de asociaciones

establecidas entre la respuesta a los fármacos y los genes implicados en su metabolismo de la investigación cardiovascular, es cada vez mayor desde que se descubrió el mapa genético: se han hecho grandes avances, pero también es verdad que la implementación en la práctica clínica, se encuentra aún en etapas muy iniciales, debido principalmente a la dificultad para identificar y validar asociaciones de genes con respuestas específicas; también, en gran parte por heterogenicidad de las poblaciones de pacientes y sus fenotipos, y también por la dificultad de disponer de tamaños de muestras adecuados. Los resultados en muchos casos son contradictorios, y el camino que queda para ofrecer un beneficio real para los pacientes es largo y tendrá que superar muchos de los obstáculos anteriormente citados.

Se espera que la creación de consorcios y redes de estudio, permita reducir estas limitaciones y avanzar en la investigación, realizando estudios más amplios, utilizando mejor los recursos financieros para valorar la asociaciones farmacogenómicas en diferentes grupos étnicos y realizar meta-análisis que validen las asociaciones encontradas, etc.

En una frase recogida en uno de los trabajos, se puede resumir el estado actual diciendo: “Ya sabemos cuál es el camino, ahora tenemos que recorrerlo” (Pasipoularides, 2017).

## 5. CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto anteriormente, en este estudio hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. Los conocimientos y tecnologías con las que contamos a partir del descubrimiento del genoma humano o la secuenciación de genes, pueden aplicarse para aumentar la eficacia y disminuir los efectos adversos de los fármacos.
2. La evaluación del genotipo en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, puede ayudar al ajuste de dosis en estos pacientes y a disminuir las complicaciones de sangrado.
3. La aplicación de datos farmacogenómicos previos, al uso de antiagregantes plaquetarios, como el clopidogrel, pueden ayudar a predecir posibles efectos adversos.
4. En los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con estatinas, en concreto, con simvastatina, se puede predecir el riesgo de posibles miopatías mediante test genético.
5. La farmacogenética puede llegar a ser una herramienta de utilidad en la práctica clínica cardiovascular, conduciendo a terapias más personalizadas que aumenten la eficacia y disminuyan los efectos adversos de los tratamientos. No obstante, la implementación en la clínica habitual aún tiene que superar numerosas barreras y obstáculos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
- Bottorff MB, Bright DR, Kisor DF. Commentary: Should Pharmacogenomic Evidence Considered in Clinical Decision Making? Focus on Select Cardiovascular Drugs. *Pharmacotherapy*. 2017
- Broad Institute [en línea]. [Consultado en junio de 2018]. Disponible en <http://www.broadinstitute.org>
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2002-12.
- Cavallari LH, Langae TY, Momary KM, et al. Genetic and Clinical Predictors of Warfarin Dose Requirements in African americans. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87:459-64.
- Cooper GM, Johnson JA, Langae TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI et al. A genome-wide scan for common genetics variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood*. 2008; 112: 1022-7.
- Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics*. 2003; 13:247-52.
- Dan M, Sara L, Quinn S, Jonathan D, Joshua C, Josh F. Opportunities and challenges in cardiovascular pharmacogenomics. *Circ Res (Dallas)*. 2018; 122: 1176-1190.
- Dubé MP, de Denus S, Tardif JC. Pharmacogenomics to Revive Drug Development in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 ;30(1):59-64.
- Elosua R, Sayols-Baixeras S. The Genetics of Ischemic Heart Disease: From Current Knowledge to Clinical Implications. *Rev Esp Cardiol*. 2017
- Evans WE, McLeod H. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and sideeffects. *N Engl J Med* 2003; 348:538-49.
- Friede K, Li J, Voora D. Use of Pharmacogenetic Information in the Treatment of Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):177-185.
- Fundacion Española del Corazón 2018 [en línea].[Consultado en 2018]. Disponible en <http://www.fundaciondelcorazon.com>
- G.P Sykiotis, G.D. Kalliolias, A.G. Papavassiliou. Pharmacogenetic principles in the Hippocratic writings. *J. Clin. Pharmacol*. 200; 1218-1220.

- Gabriel SB, Shaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002; 296 (5576):2225-9.
- Godisseur A, van der Meer F, Adriaansen H, Fihn S, Rosendaal F. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol.* 2002; 117:940-6.
- Hermann M, Bogsrud MP, Molden E, Asberg A, Mohebi BU, Ose L et al. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 532–9.
- Holmes M, Perel P, Shah T, Hingorani A, Casas J. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 306:2704-14.
- <https://culturacientifica.com/2014/01/21/de-la-doble-helice>
- INE (Instituto Nacional de Estadística). Cifras de mortalidad cardiovascular en España. 2016 [en línea]. [Consultado en Junio de 2018]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/corazon-facil/recursos-didacticos/2823-cifras-de-la-mortalidad-cardiovascular-en-espana.html>
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: Statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150: 858-68.
- Licinio J, Wong M. *Pharmacogenomics: the search for individualized therapies.* Verlag GMBH, Eeinstein (Germany): Wiley-VCH, 2002; 27.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008; 358:568-79.
- Manolopoulos VG, Ragia G, Tavridou A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulan. *Pharmacogenomics.* 2010; 11:493-6.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010; 304:1821–30.
- Musunuru K. Personalized genomes and cardiovascular disease. *Cold Sprin Harbor Perspectives in Meducine,* 2015; 5:a014068,
- NCBI (National Center for Biotechnology Information). NCBI retiring Hapmap Resource. 2016 [en línea]. [Consultado en Mayo 2018]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI\\_retiring\\_HapMap/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/)
- NIH (National Human Genome Research Institute). Panorama general del Proyecto del genoma humano. Breve historia del Proyecto del genoma humano. 2016 [en línea].

- [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <https://www.genome.gov/27562862/breve-historia-del-proyecto-del-genoma-humano/>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). Enfermedades cardiovasculares. Prevención y control de las enfermedades cardiovasculares. 2018 [en línea]. [Consultado en Junio 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/es/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/)
  - Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16:873–9.
  - Pasipoularides A. Genomic translational research: Paving the way to individualized cardiac functional analyses and personalized cardiology. *International Journal of Cardiology*. 2017; 230: 384-401.
  - Pearson T, Jamison D, Trejo-Gutierrez J. *Cardiovascular Diseases*. Washington DC: The world Bank, Oxford University Press; 1993. 577-94. Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics for the Clinical Practitioner. *J. Cardiovasc. Pharmacol Ther*. 2016;21(1):20-6.
  - Pulley JM, Denny JC, Peterson JF, Bernard GR, Vnencak-Jones CL, Ramirez AH et al. Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt Predict project. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:87–95.
  - Revista Española de Cardiología [en línea]. [Consultado en <http://revespcardiologia.org>]
  - Revistas Electrónica en Línea. [en línea]. [Consultado en Junio 2018] Disponible en <http://revistasbolivianas.org>
  - Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarine dose. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2285-93.
  - Roden DM, Van Driest SL, Wells QS, Mosley JD, Denny JC, Peterson JF. Opportunities and Challenges in Cardiovascular Pharmacogenomics: From Discovery to Implementation. *Circ Res*. 2018;27;122(9):1176-1190
  - Sabater Tobella J. Cáncer de mama y farmacogenética del tamoxifeno. 2016 [en línea]. [Consultado en Mayo 2018]. Disponible en: <https://www.medicinapersonalizadagenomica.com/cancer-mama-farmacogenetica-tamoxifeno/#.W1DSzfZuLIU>
  - Serna MJ, Rivera-Caravaca JM, González-Conejero R, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, et al. Pharmacogenetics of vitamin K antagonists and bleeding risk prediction in atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48(6):12929.

- Sleder AT, Kalus J, Lanfear DE. Cardiovascular Pharmacokinetics,
7. Supergalaxia Wordpres [en línea] [Consultado en Junio 2018] . Disponible en <http://www.lasupergalaxia.wordpress.com>).
  8. Trenk D, Hochholzer W. Genetics of platelet inhibitor treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77: 642-53.
  9. Tuteja S, Limdi N. Pharmacogenetics in Cardiovascular Medicine. *Curr Genet Med.Rep*. 2016
  10. Vander Ejik PJ. Hippocrates: the protean father of medicine. *Lancet* 2002; 359(9325):2285-359.
  11. Voora D, Shah SH, Reed CR, Zhai J, Crosslin DR, Messer C et al. Pharmacogenetic predictors of statin-mediated low-density lipoprotein cholesterol reduction and doseresponse. *Circ Cardiovasc Genet* 2008; 1:100-6.
  12. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA et al. 2009. The SLCO1B1\_5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1609–1616.
  13. Wittkowsky AK, Devine EB. Frequency and causes of overanticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. *Pharmacotherapy*. 2004; 24:1311
  14. Zhou S, Di Y, Chan E, Du Y, Chow V, Xue C. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab*. 2008; 9:738-84.
  15. Zhu H-J, Wang X, Gowronski B, Brinda B, Angiolilla D, Markowitz J. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 344:665-72.