



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Programa de Doctorado en Farmacia

Tesis doctoral

ANÁLISIS DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA RESPUESTA
A BISOPROLOL EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO
AGUDO SOMETIDOS A INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA
CON STENT.

Doctoranda

Celia Castaño Amores

Directora

Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Celia Castaño Amores
ISBN: 978-84-1195-329-0
URI: <https://hdl.handle.net/10481/92521>

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Celia Castaño Amores**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Cristina Lucía Davila Fajardo**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

En Granada, a 10 de enero de 2023

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s;*

Doctorando / *Doctoral candidate:*

Firma / Signed

Firma / Signed

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Artículos científicos

- **Título:** PHARMACOGENETIC POLYMORPHISMS AFFECTING BISOPROLOL RESPONSE.
Autores: Celia Castaño-Amores, Xando Díaz-Villamarín, Ana María Pérez-Gutiérrez, Alba Antúnez-Rodríguez, Ana Pozo-Agundo, Eduardo Moreno-Escoba, Jesús Gabriel Sánchez-Ramo, Luis Javier Martínez-González, Cristina Lucía Dávila-Fajardo.
Referencia: Castaño-Amores C, Díaz-Villamarín X, Pérez-Gutiérrez AM, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Moreno-Escobar E, Sánchez-Ramos JG, Martínez-González LJ, Dávila-Fajardo CL. Pharmacogenetic polymorphisms affecting bisoprolol response. Biomed Pharmacother. 2021;142:112069.
ISSN: 1950-6007 **DOI:** 10.1016/j.biopha.2021.112069. **PMID:** 34470728 **Factor de impacto:** 7,5 (2022) (D1)
- **Título:** GENETIC POLYMORPHISMS IN ADRB1, ADRB2 AND CYP2D6 GENES AND RESPONSE TO BETA-BLOCKERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME.
Autores: Celia Castaño-Amores, Alba Antúnez-Rodríguez, Ana Pozo-Agundo, Sonia García-Rodríguez, Luis Javier Martínez-González, Cristina Lucía Dávila-Fajardo.
Referencia: Castaño-Amores C, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, García-Rodríguez S, Martínez-González LJ, Dávila-Fajardo CL. Genetic polymorphisms in ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 genes and response to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. Biomed Pharmacother. 2023;169:115869.
ISSN: 1950-6007 **DOI:** 10.1016/j.biopha.2023.115869. **PMID:** 37952358 **Factor de impacto:** 7,5 (2022) (D1)

Comunicaciones a congresos

- **Título:** GENETIC VARIANTS AFFECTING BISOPROLOL RESPONSE IN CARDIOVASCULAR DISEASES.
Nombre del congreso: EAHP 26th Annual Congress
Ciudad y año de celebración: Viena (Austria) - 2022
Entidad organizadora: European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)
Autores: Celia Castaño-Amores, Pelayo Nieto-Gómez, Sergio Portillo-Haro, María Teresa Nieto-Sánchez, Xando Díaz-Villamarín, Cristina Lucía Dávila-Fajardo

Publicado en: European Journal of Hospital Pharmacy. 29- Supp 1, BMJ Publishing Group LTD, 22/03/2022.

ISSN: 2047-9964 DOI: 10.1136/ejhpharm-2022-eahp.111

Premios recibidos

- **Descripción:** Primer premio del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Granada al mejor artículo científico publicado en el área de Farmacia Hospitalaria en el año 2021.

Publicación científica premiada: PHARMACOGENETIC POLYMORPHISMS AFFECTING BISOPROLOL RESPONSE.

Entidad concesionaria: Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Granada

Fecha: 27 de noviembre de 2022

- **Descripción:** Primer premio DIVULGA Science-FH

Publicación científica premiada: PHARMACOGENETIC POLYMORPHISMS AFFECTING BISOPROLOL RESPONSE.

Entidad concesionaria: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Fecha: 10 de noviembre de 2021

- **Descripción:** Premio 4ª Cápsula de Animación Científica de la SEFH 2021

Publicación científica premiada: PHARMACOGENETIC POLYMORPHISMS AFFECTING BISOPROLOL RESPONSE.

Entidad concesionaria: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Fecha: 4 de octubre de 2021

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Cristina Lucia Dávila Fajardo, directora de esta tesis doctoral, por su confianza, dedicación y ayuda durante todo el proceso de esta investigación clínica, sin la cual no habría sido posible.

A los compañeros de la Unidad de Genómica de *GENYO*; Luis Javier, Alba, Ana y Sonia, por su colaboración y asesoramiento científico, fundamentales en este proyecto.

A mi familia, especialmente a mi madre, por su magnífico ejemplo de esfuerzo y sacrificio, y siempre creer que *llegaré lejos*. A Victoria, por caminar siempre a mi lado.

A mis tíos, Luis y Victoria, por ser nuestra red de apoyo y nuestros segundos padres. A Antonio, por creer siempre en mí y en el éxito de mis proyectos.

A Pelayo, por su cariño y confianza desde el inicio y haber compartido juntos este camino.

A Elisa, Pilar, Ana y Carmen, por su amistad y por acompañarme en los momentos importantes a nivel personal y profesional.

A mi padre, por ser mi inspiración y ejemplo desde algún lugar.

Tesis doctoral

ANÁLISIS DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA RESPUESTA
A BISOPROLOL EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO
AGUDO SOMETIDOS A INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA
CON STENT.



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



Doctoranda

Celia Castaño Amores

Directora

Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo

RESUMEN

Introducción:

Los betabloqueantes (BBs) se utilizan como tratamiento de la isquemia en el síndrome coronario agudo (SCA). En España, los más utilizados son bisoprolol y atenolol, pero, en muchas ocasiones los pacientes tienen que discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos e intolerancia. Los BBs son metabolizados por la isoenzima *CYP2D6* y su diana de acción son los receptores β .

Existe una amplia evidencia de asociación farmacogenética para los polimorfismos de los genes de los receptores β (*ADRB1*, *ADRB2*) y del *CYP2D6* y los BBs en otras enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca e hipertensión, pero la evidencia disponible en pacientes con SCA es limitada.

Objetivo:

Estudiar la influencia de los polimorfismos *CYP2D6**4, *10, *2 y de los genes *ADRB1* (rs1801252, rs1801253) y *ADRB2* (rs1042713, rs1042714) en la aparición de bradicardia e hipotensión como principales efectos adversos de los BBs en pacientes con SCA sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).

Metodología:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con SCA a los que se les prescribió un BB en el ingreso. Se genotipó la presencia de los polimorfismos *CYP2D6**4, *10, *2 y de los genes *ADRB1* (rs1801252, rs1801253) y *ADRB2* (rs1042713, rs1042714) y se analizó la asociación con la aparición de eventos primarios (bradicardia o

hipotensión) durante un año de seguimiento. Se realizó un primer análisis de asociación incluyendo a todos los pacientes reclutados, incluyendo diferentes BBs, y un segundo análisis únicamente en los pacientes tratados con bisoprolol.

Resultados:

Se reclutaron un total de 285 pacientes con SCA sometidos a ICP tratados con BBs. A 143 (50,1%) pacientes se les pautó bisoprolol, a 77 (27%) carvedilol, a 49 (17,2%) atenolol y a 19 (6,6%) nebivolol. Se registraron 72 (25,3%) eventos de hipotensión y 55 (19,3%) de bradicardia.

En pacientes con SCA sometidos a ICP, la presencia del alelo G (Glu) del gen *ADRB2* (rs1042714; Glu27Gln) da lugar a un efecto protector contra la hipotensión debida a los BBs. El genotipo GG de *ADRB2* (rs1042713; Gly16Arg) también podría prevenir los eventos hipotensores. Los SNP en *ADRB1* y *CYP2D*6*, *CYP2D*4* no se asociaron con eventos primarios. El *CYP2D6*10* mostró inicialmente asociación con la bradicardia, pero su implicación no parece relevante en la respuesta a los BB.

Conclusiones:

Los polimorfismos en *ADRB2* (rs1042713, rs1042714) pueden ser marcadores genéticos en la aparición de hipotensión derivada de los BBs en pacientes con SCA. Es necesario que se realicen más estudios de farmacogenética con los BBs para determinar claramente el impacto clínico de los polimorfismos de *ADRB2*.

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN · 11

1. ATEROTROMBOSIS · 13

2. SÍNDROME CORONARIO AGUDO · 14

2.1 Tratamientos invasivos: revascularización · 18

2.2 Tratamientos farmacológicos · 19

3. BETABLOQUEANTES · 27

3.1 Betabloqueantes en la enfermedad coronaria · 29

3.2 Bisoprolol · 31

4. FARMACOGENÉTICA · 32

4.1 Farmacogenética en las enfermedades cardiovasculares · 36

4.2 Variabilidad genética de los betabloqueantes · 38

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS · 51

1. HIPÓTESIS · 51

2. OBJETIVOS · 53

MATERIAL Y MÉTODOS · 57

1. DISEÑO DEL ESTUDIO · 57

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO · 57

3. TAMAÑO MUESTRAL · 57

4. EVALUACIÓN CLÍNICA · 58

4.1 Variables respuesta (dependientes) · 58

4.2 Variables genéticas (independientes) · 59

4.3 Covariables · 59

5. CIRCUITO DE PACIENTES · 61

6. GENOTIPADO Y EXTRACCIÓN DEL ADN · 62

- 7. ANÁLISIS IN SILICO · 66
 - 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO · 67
 - 9. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS · 68
-

RESULTADOS · 73

- 1. RECLUTAMIENTO · 73
 - 2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN · 73
 - 2.1. Variables relacionadas con el tratamiento · 74
 - 2.2. Variables relacionadas con los eventos primarios y secundarios · 75
 - 2.3. Variables genéticas · 75
 - 3. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE COVARIABLES Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS O RESPUESTA. · 78
 - 4. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS Y LOS EVENTOS PRIMARIOS · 85
 - 4.1. Análisis de asociación en la población total con distintos betabloqueantes (objetivo primario) · 85
 - 4.2. Análisis de asociación con bisoprolol (objetivo primario) · 88
 - 4.3. Análisis de asociación con otros betabloqueantes (objetivo secundario) · 88
 - 5. ANÁLISIS IN SILICO · 93
-

DISCUSIÓN · 97

- GEN ADRB2 (rs1042713, rs1042714) · 97
 - GEN ADRB1 (rs1801252, rs1801253) · 101
 - GEN CYP2D6 (CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*2) · 103
 - LIMITACIONES · 104
 - RELEVANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO · 105
-

CONCLUSIONES · 109

BIBLIOGRAFÍA · 113

ANEXOS · 127

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Características farmacológicas de los betabloqueantes · 29
- Tabla 2.** Variantes genéticas y características generales de los estudios farmacogenéticos sobre la respuesta a bisoprolol · 46
- Tabla 3.** Características generales de los polimorfismos incluidos en el estudio · 75
- Tabla 4.** Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas entre los pacientes reclutados y las poblaciones de referencia · 77
- Tabla 5.** Características basales de la población total y su relación con los polimorfismos estudiados · 80
- Tabla 6.** Características basales de la población y su relación con el evento bradicardia · 84
- Tabla 7.** Características basales de la población y su relación con el evento hipotensión · 84
- Tabla 8.** Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte global (n=285) de pacientes tratados con BBs con el evento bradicardia · 87
- Tabla 9.** Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte global (n=285) de pacientes tratados con BBs con el evento hipotensión · 88
- Tabla 10.** Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con bisoprolol y el evento bradicardia (n=143) · 89
- Tabla 11.** Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con bisoprolol y el evento hipotensión (n=143) · 90
- Tabla 12.** Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con carvedilol/atenolol/nebivolol y el evento bradicardia · 91
- Tabla 13.** Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con carvedilol/atenolol/nebivolol y el evento hipotensión · 92
- Tabla 14.** Resultados de predicción del efecto de las variantes de los SNPs de los genes *ADRB1* y *ADRB2* · 93
- Tabla 15.** Análisis de expresión genética en tejidos · 94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reducción del riesgo de mortalidad del IAM con el paso del tiempo y las terapias disponibles · **17**

Figura 2. Tratamiento antitrombótico en pacientes con IAMSEST: dianas farmacológicas · **20**

Figura 3. Algoritmo terapéutico del SCA y la enfermedad coronaria estable (ECE) con la terapia de doble antiagregación · **23**

Figura 4. Extracción del ADN · **63**

Figura 5. Componentes necesarios para el genotipado con sondas KASP · **64**

Figura 6. Fases del funcionamiento de las sondas KASP · **65**

Figura 7. Ejemplo de reacciones de fluorescencia según el genotipo · **66**

Figura 8. EQTL – Diagrama de violín de expresión para el rs1042714 (*ADRB2*) en sangre total · **94**

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADP	Adenosina difosfato
ADRB1	<i>“Adrenergic-beta receptor 1”</i>
ADRB2	<i>“Adrenergic-beta receptor 2”</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AI	Angina inestable
ARG	Arginina
ARN	Ácido ribonucleico
ARA-II	Antagonista del receptor de angiotensina II
ATP	Adenosín-5'-trifosfato
BB	Betabloqueante
cAMP	Derivado cíclico adenosín monofosfato
COMPASS	<i>“Cardiovascular OutcoMes for People using Anticoagulation StrategieS”</i>
DAPT	Doble terapia antiagregante
DPWG	<i>“Dutch Pharmacogenetics Working Group”</i>
ECG	Electrocardiograma
EEUU	Estados Unidos
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FRET	Transferencia de energía de resonancia de fluorescencia
GENyO	Centro de Genómica e Investigación Oncológica
GLU	Ácido glutámico
GLN	Glutamina

GLY	Glicina
GTEX	<i>"Genotype-Tissue Expression"</i>
IAM	Infarto agudo de miocardio
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
IC	Insuficiencia cardíaca
ICP	Intervención coronaria percutánea
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IM	<i>"Intermediate metabolizers"</i>
MACE	Efectos adversos cardiovasculares graves
NHLBI	Instituto Nacional Estadounidense de Corazón, Pulmón y Sangre
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PM	<i>"Poor metabolizers"</i>
RAPG	Receptores acoplados a proteínas G
RM	<i>"Rapid metabolizers"</i>
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del ST
SCASEST	Infarto agudo de miocardio SIN elevación del ST
SIFT	<i>"Sorting Intolerant From Tolerant"</i>
SNP	Polimorfismo de nucleótido único (<i>Single nucleotid polymorphism</i>)
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SRA	Sistema renina-angiotensina
TIMI	<i>"Thrombolysis in Myocardial Infarction"</i>
UM	<i>"Ultrarapid metabolizers"</i>
VEP	<i>"Variant Effect Predictor"</i>
VIPs	<i>"Very Important Pharmacogenes"</i>

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados y, se estima que cada año se diagnostican en el mundo 7 millones de personas con un SCA (1, 2). Los datos del Instituto Nacional de Estadística de 2020 exponen que el 24,3% de las muertes se produjeron por enfermedades del sistema circulatorio, siendo las enfermedades isquémicas del corazón la segunda causa de muerte más frecuente en hombres, detrás de la enfermedad por COVID-19 en ese año (3).

Las principales entidades clínicas que conforman a los síndromes coronarios tienen en común el origen fisiopatológico de la aterotrombosis, proceso en el cual una placa de ateroma obstruye el flujo sanguíneo de los vasos. En los últimos años, se ha profundizado en el conocimiento general de la patología aterotrombótica y sus complicaciones. Este estudio, ha permitido avanzar en el paradigma terapéutico de las enfermedades coronarias, el cual ha evolucionado exponencialmente desde la aplicación de las nuevas intervenciones quirúrgicas de revascularización que, junto con la combinación de varios tratamientos farmacológicos, han logrado resultados magníficos en la reducción de la mortalidad y otras complicaciones cardiovasculares hasta la actualidad.

Por otro lado, la farmacogenética es una disciplina que está adquiriendo más relevancia en la práctica clínica para guiar el tratamiento de los pacientes de forma personalizada con el objetivo de mejorar la efectividad de los fármacos o disminuir sus efectos adversos. La evidencia generada para la prescripción de un tratamiento guiado

por el genotipo del paciente es cada vez mayor, aunque aún es insuficiente para establecer el genotipado como herramienta de práctica clínica para la prescripción de muchos fármacos. En el contexto de las enfermedades cardiovasculares, la farmacogenética ofrece una prometedora perspectiva para la individualización terapéutica puesto que en los últimos años se ha generado la evidencia suficiente para la implementación en la práctica clínica de las pruebas farmacogenéticas como herramienta fundamental para la prescripción de medicamentos y la optimización de los mismos en la era de la medicina de precisión.

1. ATEROTROMBOSIS

La principal causa fisiopatológica de las enfermedades cardiovasculares es la *aterotrombosis*, proceso originado por varios factores tras la lesión del vaso sanguíneo o disfunción endotelial: inflamación, liberación de citoquinas y células proinflamatorias y protrombóticas, acumulación de lípidos y productos lipídicos en la capa íntima de los vasos sanguíneos; causando la obstrucción de los vasos y, consecuentemente, alteraciones en el flujo sanguíneo. Las células del vaso sanguíneo se encargan de regular la homeostasis vascular a través del control de la vasodilatación, inflamación y modulación de la trombosis, fibrinólisis y hemostasis. La disfunción de los vasos sanguíneos se caracteriza, principalmente, por una menor disponibilidad de factores vasodilatadores, con la consiguiente liberación de factores protrombóticos y aterogénicos. Además, esta disfunción endotelial facilita el paso de lípidos y su oxidación que atrae células proinflamatorias a la lesión del vaso y produce la activación plaquetaria y de células protrombóticas que iniciarán el proceso aterotrombótico (4, 5).

El estrés oxidativo es el principal mecanismo de la disfunción endotelial, caracterizado por un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno que generan un daño celular en los vasos. Los principales factores de riesgo que contribuyen al estrés oxidativo son el tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad y sedentarismo, entre otros (4).

La placa de ateroma, situada en las arterias coronarias, disminuye el flujo sanguíneo al corazón, lo que se relaciona con la angina o dolor en el pecho que manifiestan los pacientes, que puede irradiarse a otras zonas del cuerpo como cuello, mandíbula o

brazo. Si la placa se desestabiliza o se desprende, se liberan parte de sus componentes lipídicos al torrente sanguíneo, produciéndose un trombo sobre la placa desestabilizada o por la lesión endotelial, que obstruirá de forma total o parcial el flujo sanguíneo (4).

Así, el grupo de estudio TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), del Instituto Nacional Estadounidense de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI), ha descrito que las 5 causas que llevan a un SCA son la rotura de la placa de ateroma, posteriormente la trombosis que originará una disfunción mecánica progresiva, la inflamación, la angina inestable secundaria a los procesos anteriores y, finalmente, la disfunción dinámica (5, 6).

2. SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El SCA se define como una interrupción brusca del flujo sanguíneo hacia el corazón y las tres presentaciones son la angina inestable (AI), el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (SCACEST), cuando el trombo ocluye completamente los vasos, e infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (SCASEST), siendo el electrocardiograma (ECG) la herramienta fundamental para el diagnóstico. La proporción en la que se manifiestan uno u otro es del 30% el SCACEST y un 70% el SCASEST (1, 2, 7). Los factores de riesgo del SCA son comunes al resto de patologías cardiovasculares: tabaco, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, índice de masa corporal y edad avanzada. En los últimos años, el menor consumo de tabaco en los países de las zonas más desarrolladas, como Estados Unidos (EEUU) o Europa, ha supuesto una disminución de la incidencia de IAM (1, 8).

La principal causa de un SCA es la formación de un trombo por la ruptura de una placa de ateroma y la inflamación concomitante, aunque existen otros factores como la erosión de placa de ateroma o la presencia de nódulos cálcicos, éstos últimos caracterizados por ser calcificaciones con un trombo asociado en la superficie luminal, que suponen un peor pronóstico de la enfermedad y mayores complicaciones tras ICP. El fenómeno de erosión de placa de ateroma parece ser más frecuente en mujeres que en hombres (8).

Las manifestaciones clínicas de los SCA son derivadas de la obstrucción del flujo en las coronarias, siendo la más característica el dolor en el pecho. Algunos síntomas menos comunes como la disnea, antiguamente definidos como síntomas “atípicos”, aparecen con más frecuencia en las mujeres. Entre los síntomas que presentan con frecuencia todos los pacientes se encuentran la irradiación del dolor al cuello, la mandíbula y a lo largo del brazo izquierdo, náuseas, mareos, vómitos y palpitaciones. (1, 2)

Ante una sospecha de un SCA, la primera recomendación de las guías para el diagnóstico del mismo es la realización del ECG en los primeros 10 minutos tras el ingreso en la unidad de urgencias o desde la llegada de un dispositivo sanitario. Con la realización del ECG se evidencia la elevación o no del segmento ST (9). Los biomarcadores de isquemia miocárdica son imprescindibles una vez realizado el ECG. Las más sensibles y específicas son las troponinas cardíacas, más que la isoenzima miocárdica de la creatina quinasa y la mioglobina (1, 2). En el caso en el que no se observe un aumento del segmento ST en el ECG, se debe realizar un test rápido de medición de troponinas cardíacas en una o dos mediciones, en un intervalo de tres horas, si en el primer resultado el valor de las troponinas es normal (7). Además, el

ecocardiograma se debe realizar en todos los pacientes que presenten alteraciones hemodinámicas con sospecha de origen cardiovasculares (1, 2, 10). A nivel analítico, también se produce una liberación de marcadores celulares y humorales de la inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) que se correlaciona con la evolución clínica del paciente (11).

La medicina moderna, sustentada por los nuevos desarrollos tecnológicos, permite que el uso de técnicas telemáticas, encargadas de procesar datos e información desde el lugar donde sucede el evento, facilite el diagnóstico y el manejo posterior del paciente durante la hospitalización. En las unidades de emergencia, ha sido posible transmitir una electrocardiografía transtelefónica de un paciente con sospecha de un IAM desde el lugar del evento hasta las unidades de intervención coronaria, lo que ayuda a la toma de decisiones para la realización de una angioplastia coronaria urgente y el traslado directo de los pacientes a un centro con posibilidad de realización de ICPs (12).

El tratamiento de las enfermedades coronarias, como el IAM, ha evolucionado notablemente al tiempo en el que aumentaban los avances médicos. Tradicionalmente, el tratamiento inicial era conocido por el mnemónico MONA: morfina, oxígeno, nitratos, aspirina® (ácido acetilsalicílico). El uso de estos cuatro fármacos data desde 1930, año en el que Frewen Moore documentó por primera vez los efectos beneficiosos de la morfina en el IAM, hasta los años 70 en los que se probaban la acción de los nitratos y del oxígeno en la isquemia miocárdica, y el estudio del AAS en los años 60 y su aceptación por la comunidad científica para el tratamiento del IAM a finales de los años 80, tras los resultados del ensayo ISIS-2 en el que se demostraba la reducción de la mortalidad a las 5 semanas del IAM con un mes de tratamiento con AAS. En la figura 1

se muestra la reducción del riesgo de mortalidad del IAM conforme se estudiaban nuevos tratamientos e intervenciones. (13)

Era	Agent	1 month mortality
1940-1959	Morphine	31%
	Oxygen	
1960-1969	Aspirin	22-25%
	Heparin	
1970-1979	Nitrates	17-18%
	Beta blockers	
	Thrombolytics	
1980-1989	PTCA	13%
	PCI / Intervention	
1990-2000	Thienopyridines	6%
	ACE/ARB	
	Enoxaparin	
2000-2008	Statins	

80% relative risk reduction over the past 60 years⁷⁻⁹

Figura 1. Reducción del riesgo de mortalidad del IAM con el paso del tiempo y las terapias disponibles. (7)

En 2015, *Kline KP et al.*, propusieron otro mnemónico más acorde al tratamiento contemporáneo del SCA: THROMBINS₂ (tienopiridinas, heparina/enoxaparina, antagonistas del sistema renina-angiotensina, oxígeno, morfina, BBs, intervención quirúrgica, nitratos/nitroglicerina, estatinas/AAS). El conjunto de estos fármacos no debe aplicarse por igual en todos los pacientes con un SCA, sino que debe evaluarse individualmente el tipo de enfermedad coronaria y su afectación (13).

A pesar de las opciones terapéuticas disponibles, hoy en día el riesgo de sufrir algún evento cardiovascular durante el primer año tras un IAM es del 22% (14).

2.1. TRATAMIENTOS INVASIVOS: REVASCULARIZACIÓN

La angiografía coronaria diagnóstica permite determinar si el dolor en el pecho tiene su origen en una isquemia miocárdica y, revascularizar el vaso obstruido mediante ICP o mediante cirugía de revascularización coronaria (CABG). Entre ambas técnicas, no parece haber diferencias significativas en cuanto a mortalidad a largo plazo y tasas de re-infarto (15).

En pacientes con SCA sin elevación de ST, la realización de la ICP a tiempo, combinada con el manejo farmacológico del paciente con potentes fármacos antitrombóticos reduce el riesgo isquémico. La revascularización completa en estadios tempranos en pacientes con IAMCEST, independientemente de localizar la lesión originaria de la obstrucción, disminuye la tasa de mortalidad en mayor grado que la ICP única de la lesión (1, 16).

En los pacientes con IAMCEST, la ICP es la primera opción terapéutica y debe realizarse durante los primeros 120 minutos, ya que reduce la mortalidad, la hospitalización, los derrames cerebrales y el riesgo isquémico. Cuando no es posible realizar la ICP en dicho intervalo de tiempo, es necesario administrar fármacos fibrinolíticos, como alteplasa, tenecteplasa o reteplasa, hasta poder realizar la ICP dentro de las siguientes 24h. La fibrinólisis es una opción en pacientes que no desean someterse a tratamientos invasivos, aunque las complicaciones, como el riesgo de sangrado, son mayores que con las técnicas de revascularización mecánicas. En el IAMSEST, de igual forma, el tratamiento habitual es la reperusión percutánea con *stents* liberadores de fármaco o, *bypass* de las arterias coronarias cuando hay afectación multivaso (2, 12, 17). Para la cateterización cardíaca, se recomienda acceder desde la

arteria radial en lugar desde la arteria femoral, dada la mayor facilidad para la compresión en caso de hemorragia y menor riesgo de complicaciones como la fístula arteriovenosa o la hemorragia retroperitoneal (2).

Los últimos datos publicados de las redes de Código Infarto de España recogen que se trató mediante ICP primaria (ICPp) a más del 87% de pacientes diagnosticados de IAMCEST. El conjunto de redes de Código Infarto que abarcan todo el territorio nacional ha permitido que el manejo intervencionista de estos pacientes evolucione de un 37% de pacientes tratados con ICPp en 2004-2005 hasta un 95,3% en la actualidad, con la consecuente disminución en la mortalidad hospitalaria. De acuerdo con las recomendaciones de las guías, en el 89% de los pacientes se implantaron *stents* liberadores de fármaco activo (18).

Como cualquier otra intervención quirúrgica, la ICP induce un estado de inflamación secundaria al daño endotelial. Para controlar la inflamación y los síntomas asociados tras la IPC se administra colchicina, que reduciría el riesgo de aparición de efectos adversos cardiovasculares graves (MACE) (14).

2.2. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

En la disminución de la mortalidad en pacientes con SCA, además de la reperusión temprana, es fundamental el abordaje farmacoterapéutico temprano de la enfermedad mediante los *stents* fármaco-activos, la doble terapia antiagregante (DAPT), anticoagulantes, nitratos, hipolipemiantes y BBs (1, 2,19).

El tratamiento antitrombótico es imprescindible en el IAMSEST debido a la rápida activación de la cascada de coagulación que se produce y a la activación de las plaquetas, hayan sido sometidos o no a un tratamiento invasivo. La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada para cada paciente estableciendo el riesgo trombótico y el riesgo de sangrado. Se basa en una combinación de fármacos anticoagulantes, como anti-vitamina K o anticoagulantes orales directos y fármacos antiagregantes plaquetarios (20).

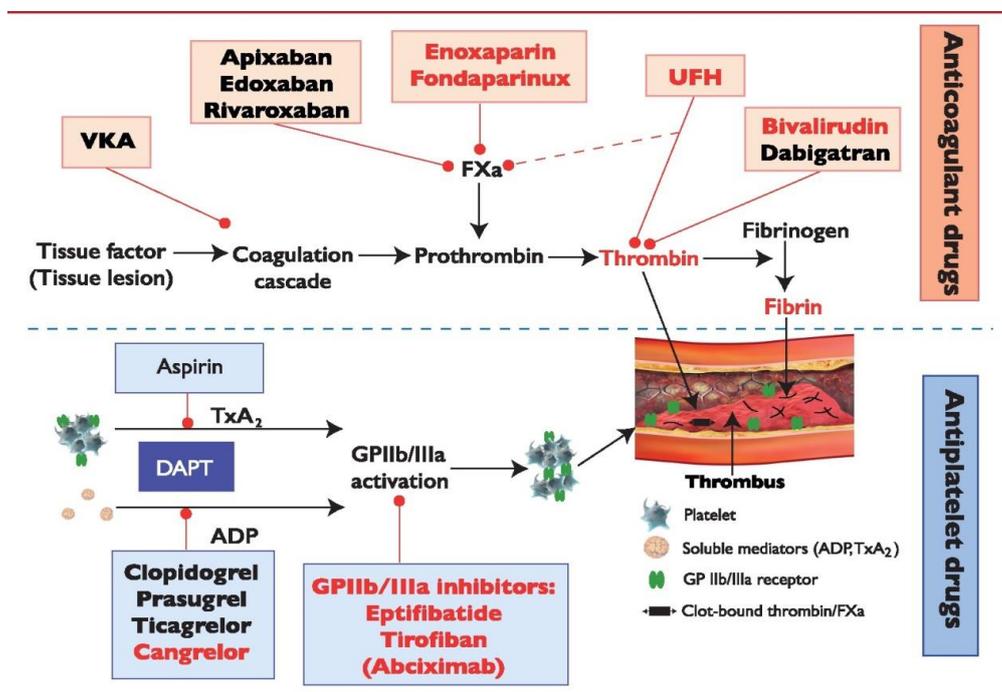


Figura 2. Tratamiento antitrombótico en pacientes con IAMSEST: dianas farmacológicas (1)

2.2.1. Fármacos antiagregantes plaquetarios

La interacción de las plaquetas a través de los receptores de la glicoproteína P de su superficie con el colágeno de los vasos sanguíneos y el factor de Von Willebrand circulante en el plasma forma una capa de plaquetas en la lesión del vaso o en la zona de ruptura de una placa de ateroma. La activación de las plaquetas se produce a través

de los receptores de adenosina difosfato (ADP) de su superficie: P2Y1 y P2Y12. La unión del ADP a estos receptores va a originar la unión de más plaquetas en la zona, a través del receptor P2Y12, y la liberación de factores contenidos en gránulos de almacenamiento de las mismas, como tromboxano A₂, amplificando la agregación plaquetaria mediada por otras sustancias como la serotonina y la trombina. Este efecto procoagulante da como resultado la activación de los receptores GPIIb/IIIa, esenciales para formar puentes de unión entre las plaquetas y el fibrinógeno que estabilizan el trombo y la unión de las plaquetas entre sí (21).

El AAS se considera parte de la piedra angular de los fármacos antiplaquetarios (1). Desde la época de los egipcios y la antigua Grecia y Roma en la que utilizaban la hoja de sauce como antipirético, el AAS es, hasta la fecha, el fármaco más usado mundialmente. Actúa inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa por acetilación, lo que impide la liberación de tromboxano A₂ y de prostaglandinas, ejerciendo así su acción antiinflamatoria y antiagregante. Desde 1940, Karl Paul Link, un bioquímico americano que además descubrió la warfarina y el dicumarol, describía el efecto del AAS en el aumento del tiempo de sangrado, hasta que en 1964 se llevó a cabo el primer ensayo clínico del AAS en prevención del IAM. No fue hasta 1980, con varios ensayos clínicos más, cuando se demostró en un meta-análisis realizado por Richard Peto que el AAS reducía en un 21% el riesgo de re-infarto. Los resultados de los múltiples estudios realizados en ese período de tiempo, condujeron a que, en 1985, la FDA aprobase el uso del AAS para el tratamiento del IAM y como prevención secundaria (22).

Actualmente, la DAPT con un inhibidor potente del P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) y AAS se considera el tratamiento de elección en pacientes con SCASEST e ICP

durante al menos un año. La duración de la DAPT está sometida a las características basales del paciente, comorbilidades y riesgo de sangrado o trombos. (1, 2) En los últimos años, se ha estudiado en varios ensayos clínicos tanto la posibilidad de ciclos más cortos de DAPT (3-6 meses) como de ciclos más largos, superiores a un año de tratamiento (>18 meses) frente al estándar de tratamiento de 12 meses. Las recomendaciones con mayor grado de evidencia se basan en al menos 6-12 meses de DAPT y una valoración individual de acortar o prolongar el ciclo de antiagregación midiendo el riesgo hemorrágico/isquémico del paciente con las escalas validadas: CHA2 DS2 -VASc, HAS-BLED (1, 23). En la figura 3 se muestra el algoritmo terapéutico del SCA y la enfermedad coronaria estable con la DAPT (24).

Algoritmo de tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (DAGP) en síndrome coronario agudo (SCA) y enfermedad coronaria estable (ECE) (diciembre, 2016)

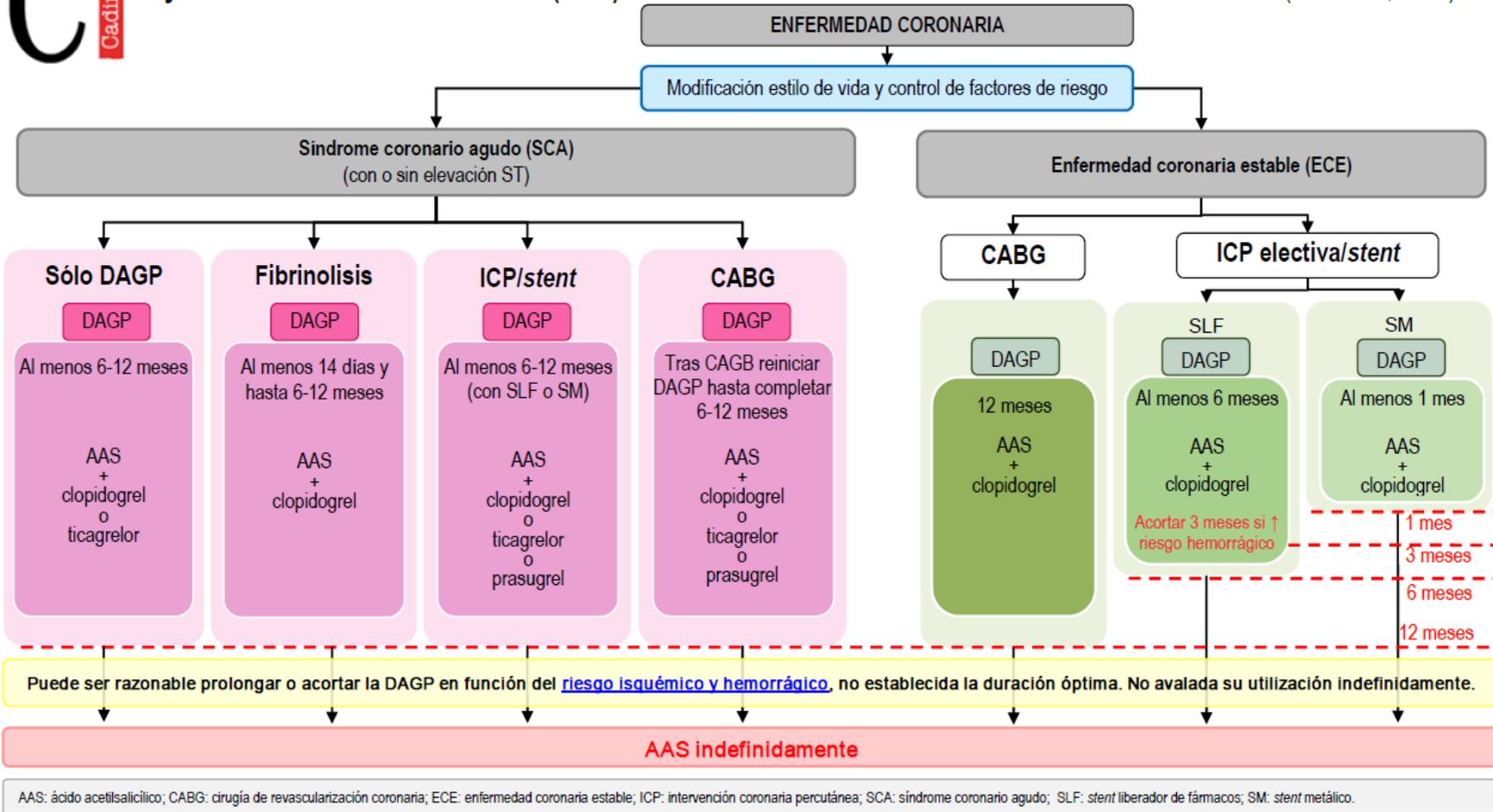


Figura 3. Algoritmo terapéutico del SCA y la enfermedad coronaria estable (ECE) con la terapia de doble antiagregación (24)

2.2.2. Fármacos anticoagulantes

Una proporción de pacientes (5-10%) con SCA presentan concomitantemente fibrilación auricular (FA), (2) para la que, tradicionalmente, el tratamiento es una triple terapia basada en la adición de un anticoagulante a la DAPT. Sin embargo, en los últimos estudios se ha comprobado que aumenta en dos o tres puntos las complicaciones hemorrágicas, por lo que el uso de tres fármacos debe realizarse durante el menor tiempo posible (23, 25). Las guías de las Sociedades de Cardiología americana y europea recomiendan como estándar de tratamiento períodos cortos de la triple terapia antitrombótica, pero no existe un consenso sobre cuál debe ser la duración óptima en estos pacientes. Ésta se debe mantener durante períodos largos de tiempo únicamente en casos de alto riesgo trombótico, una vez evaluado el riesgo de trombosis del stent (26). En caso de que haya un trombo en el ventrículo izquierdo o un aneurisma se recomienda la anticoagulación con acenocumarol durante un período mínimo de tres meses. La ventaja que pueden presentar los anticoagulantes no anti-vitamina K frente al acenocumarol radica en no tener que monitorizar el nivel de anticoagulación (2).

En los pacientes con alto riesgo trombótico se puede considerar adicionar un segundo fármaco anticoagulante como un inhibidor del factor Xa, (rivaroxabán o apixabán), junto con el AAS, con el objetivo de conseguir una prevención secundaria prolongada en estos pacientes de alto riesgo isquémico que no presenten riesgo hemorrágico, según los últimos datos publicados del estudio COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation StrategieS*) en el que se observa una reducción estadísticamente significativa en la variable compuesta de muerte CV, ictus o infarto ($p < 0,001$) y en mortalidad ($p < 0,001$) en comparación con aspirina en

monoterapia (27, 28). Igualmente, los ensayos clínicos más recientes muestran que la combinación de un anticoagulante no anti-vitamina K junto con un inhibidor del P2Y12 tiene menos riesgo de sangrados al alta hospitalaria (2).

2.2.3. Antihipertensivos

El tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) debe iniciarse durante la hospitalización en todos los pacientes con un SCA, especialmente en aquellos pacientes que además sean diabéticos y/o presenten una disfunción ventricular con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuida. Ambos grupos de fármacos han demostrado reducir la mortalidad y las comorbilidades cardiovasculares en pacientes con un IAM (1, 2). Además, su papel es importante no sólo por el propio efecto antihipertensivo, para controlar la HTA como factor de riesgo cardiovascular, sino por la implicación del sistema renina-angiotensina (SRA) en la inflamación. La angiotensina II está implicada en la activación de la cascada proinflamatoria con liberación de especies reactivas de oxígeno, el cual produce un daño en el endotelio, disminuye la disponibilidad de óxido nítrico y favorece la aterosclerosis (11, 29). Por tanto, el bloqueo temprano del SRA influye en el pronóstico de la enfermedad. Tanto los IECAS como los ARA-II, han demostrado tener beneficio clínico en el tratamiento del IAM (29, 30, 31).

En el estudio ARCHIPIELAGO se demostró que no había diferencias entre irbesartán y enalapril en la disminución de los marcadores de inflamación, reducción de la isquemia miocárdica o el remodelado ventricular en pacientes con IAMSEST, los cuales son marcadores de riesgo en el SCA. En la práctica habitual, se recomienda

pautar un ARA-II en pacientes que no toleran los IECA (30). En pacientes con FEVI \leq 40% otra opción efectiva es la administración de sacubitrilo/valsartán, un inhibidor de la neprilisina y antagonista de angiotensina (2).

2.2.4. Hipolipemiantes

El inicio de fármacos hipolipemiantes a altas dosis, en concreto de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-coA) reductasa, comúnmente conocidos como estatinas, se debe realizar desde el primer momento en que se diagnostica el SCA. Los pacientes que han sufrido una enfermedad coronaria se consideran, desde ese momento, pacientes de alto riesgo cardiovascular y debe controlarse cualquier factor de riesgo para futuros eventos cardíacos, como es la hiperlipidemia. Las últimas actualizaciones de las guías de cardiología recomiendan un nivel de colesterol-LDL <55 mg/dL en estos pacientes y, si el objetivo no se alcanza únicamente con estatinas, se podría valorar añadir un segundo fármaco hipolipemiante como es ezetimiba (1, 2, 32). Las estatinas también reducen el nivel de la PCR y el de otros marcadores de la inflamación (11). La administración de atorvastatina a dosis de 80 mg reduce la tasa de eventos cardíacos como son la mortalidad, isquemia miocárdica o re-infarto (1, 2). De igual forma, se ha demostrado que la administración de estatinas a altas dosis antes de realizar la ICP reduce el riesgo de infarto peri-procedimiento, considerado una de las complicaciones de la técnica de revascularización (33).

2.2.5. Fármacos anti-isquémicos

En el momento en que se inician los síntomas de isquemia por el SCA se deben administrar nitratos sublinguales o intravenosos, además de comenzar, lo más pronto posible, el tratamiento con un fármaco BB. Los nitratos presentan acción directa coronaria y sobre los vasos periféricos como vasodilatador, además de disminuir los requerimientos de oxígeno cardíacos. Su acción sobre las coronarias ayuda a la reperfusión de las zonas isquémicas (2, 13).

En el caso de los BBs, se debe comenzar con dosis bajas en las primeras 24-48 horas y titular progresivamente la dosis para evitar efectos adversos como bradicardia o hipotensión intensa (2, 33). Las guías de Cardiología recomiendan que el tratamiento con BBs se debe mantener de forma crónica, especialmente en pacientes con alteración de la función del ventrículo izquierdo o afectación residual coronaria con angina, salvo que el paciente presente contraindicación como insuficiencia cardíaca (IC) descompensada, bloqueos de segundo o tercer grado, bradicardias intensas o shock cardiogénico (1, 2, 33).

3. BETABLOQUEANTES

Los BBs, fármacos que reducen la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) mediante el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos, forman parte del tratamiento de numerosas patologías cardíacas desde su primer uso en los años 60 para la angina, tras múltiples ensayos clínicos en los que se demostraba una reducción de la mortalidad tras un IAM y en pacientes con IC con FEVI reducida. El efecto y la potencia de los diferentes

BBs depende de la afinidad por los dos tipos de receptores β -adrenérgicos, β -1 y β -2 (34, 35).

La acción de estos fármacos en la disminución de la frecuencia cardíaca (FC) y mejora del tiempo de llenado diastólico con menor requerimiento de oxígeno, se debe principalmente al bloqueo de los receptores β -1, situados en el corazón. Los menos específicos también ejercen su acción sobre los receptores β -2, situados en los vasos sanguíneos, y presentan efectos antihipertensivos. Los llamados BBs cardio-selectivos, son los fármacos de segunda generación (bisoprolol, atenolol) desarrollados para tener una afinidad mayor por los receptores β -1. Los fármacos de tercera generación, como el carvedilol o nebivolol, presentan propiedades vasoactivas mediadas por liberación de óxido nítrico en el caso de nebivolol o, por bloqueo de otros receptores, receptores α -1, efecto propio del carvedilol. Así, mejoran la precarga y poscarga ventricular, el flujo sanguíneo renal y la eliminación de sodio (35).

Además de las diferencias en la afinidad por los receptores β , los distintos fármacos presentan variabilidad en la lipofilia e hidrofilia. Los más lipófilos (nebivolol, propranolol, metoprolol) atraviesan la barrera hematoencefálica, con eliminación hepática y suelen tener menores vidas medias (35). Se ha visto que pueden tener un mayor riesgo de fatiga y disfunción eréctil por ser más lipófilos, aunque la magnitud del efecto es pequeña (36). Los más hidrófilos (atenolol, nadolol, sotalol) se eliminan vía renal y suelen requerir ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal (35). En la tabla 1 se muestran las propiedades farmacológicas de los diferentes BBs.

Betabloqueante	Potencia de bloqueo β_1 (ratio)	Selectividad β_1/ β_2	Lipofilia	Vida media (horas)	Otras características
<i>Acebutolol</i>	0,3	+	Moderada	3-4	
<i>Labetalol</i>	0,3	+	Baja	3-4	Efecto bloqueante α_1 , vasodilatación directa por acción en receptores β
<i>Metoprolol</i>	1	++	Alta	3-4	
<i>Pindolol</i>	6	0	Alta	3-4	
<i>Propranolol</i>	1	0	Alta	3-4	
<i>Timolol</i>	0,6	0	Alta	4-5	
<i>Atenolol</i>	1	+	Baja	6-9	
<i>Carvedilol</i>	10	0	Moderada	7-10	Efecto bloqueante α_1
<i>Bisoprolol</i>	10	++	Moderada	9-12	
<i>Sotalol</i>	0,3	0	Baja	12	Efecto antiarrítmico
<i>Nadolol</i>	1	0	Baja	12-24	
<i>Nebivolol</i>	10	+++	Moderada	8-27	Vasodilatación mediada por NO

+: baja; ++: moderada; +++: fuerte; NO: óxido nítrico

Tabla 1. Características farmacológicas de los BBs (Adaptado de Poirier L et al.) (35)

3.1. BETABLOQUEANTES EN LA ENFERMEDAD CORONARIA

El efecto beneficioso de los BBs en la enfermedad coronaria se demostró hace años en modelos con animales porcinos con oclusión coronaria a los que se les administraba metoprolol intravenoso, como medida cardio-protectora, y se reducía el IAM en un 27% comparado con placebo, siendo este efecto cardioprotector beneficioso independientemente de la FC y de los posibles efectos cronotrópicos negativos (37). La mayoría de los resultados positivos en la enfermedad coronaria corresponden a ensayos de la era previa a la revascularización y están recogidos en un meta-análisis de 1999 en el que se observó que reducían la mortalidad a largo plazo en un 23% como medida de prevención secundaria (12,38). Por otra parte, en 2005, en el ensayo COMMIT, la

administración temprana de BBs no mostró una reducción en la mortalidad. Otros meta-análisis muestran resultados contrarios sobre la administración intravenosa de BBs en las primeras horas tras el SCA, con resultados positivos en la reducción de la mortalidad intrahospitalaria o el riesgo de re-infarto o riesgo de arritmia ventricular (13, 39).

Más recientemente, los resultados del meta-análisis de 26 estudios realizado por *Peyracchia M et al.* en 2018, en el que evaluaron si los BBs ejercían algún efecto en la reducción de la mortalidad de los pacientes con SCA revascularizados, muestran que, a los tres años, el riesgo de muerte por cualquier causa era menor en los pacientes con BBs comparado con los que no lo tenían, OR 0.69 (0.66–0.72) (40).

En los últimos años, también se está analizando el valor terapéutico del tratamiento crónico con BBs en pacientes que han sufrido un SCACEST que mantienen una FEVI y a los que se les ha realizado ICP. Los resultados publicados y analizados de 12 estudios (solo 1 ensayo clínico) en una reciente revisión sistemática, muestran que la mortalidad por cualquier causa sería menor en los pacientes tratados de forma crónica con BBs, aunque no habría diferencias en la reducción del número de eventos adversos graves CV (41). Otros estudios observacionales, no demostraron diferencias significativas sobre el uso o no BBs de forma crónica en pacientes con FEVI conservada (2, 42).

El tratamiento con BBs se utiliza en multitud de enfermedades cardiovasculares mencionadas (43), pero los efectos adversos, como bradicardia o hipotensión, y la intolerancia del paciente llevan, en muchos casos, a suspender el tratamiento. El EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), un registro europeo de pacientes con SCA, detalla que se

prescribieron BBs al 81% de los pacientes. Los datos del registro CLARIFY (the prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) muestran que la prescripción en pacientes con enfermedad coronaria en la zona centro-oeste de Europa fue del 77% y, del 87% en la zona este de Europa. A pesar de las altas cifras descritas de uso de BBs, los pacientes no tenían un buen control de la FC. (44)

3.2. BISOPROLOL

El bisoprolol es un BB de segunda generación con una selectividad por los receptores β_1 moderada-alta, baja afinidad por receptores β_2 y una vida media de 9-12h (35). Se administra vía oral y presenta una biodisponibilidad del 90% (45). Presenta aclaramiento hepático del 50% a través del citocromo P450, en concreto por las isoenzimas del citocromo (CYP) 3A4 y 2D6 y, el resto se elimina inalterado por vía renal (46). Actualmente, bisoprolol está aprobado para el tratamiento de la hipertensión, IC y SCA (45).

El registro español TRECE (Tratamiento de la Enfermedad Coronaria en España), recoge que el BB más prescrito fue atenolol (43.9%), seguido de bisoprolol (30.9%). Los pacientes tratados con atenolol o bisoprolol presentaban una FC en reposo más baja (<70 latidos por minuto) que aquellos grupos de pacientes tratados con metoprolol, carvedilol o propranolol (47). En personas de raza blanca, parece existir también variabilidad en la respuesta a los BBs y el cambio de la presión sanguínea, que puede estar explicada por causas genéticas y no genéticas (48). Dicha variabilidad entre los BBs se ha descrito en múltiples artículos y estudios, así como diferencias en la respuesta a un mismo BB, pero aún no se ha conseguido elucidar las causas de esta variabilidad

interindividual (46). A pesar de realizar una titulación progresiva de la dosis de BBs, aproximadamente el 25% de los pacientes tienen que discontinuar el tratamiento por intolerancia o efectos adversos como bradicardia intensa, hipotensión, síncope o mareos (49).

El hecho de observar, a lo largo de los años, que varias personas responden de forma distinta a una misma cantidad de fármaco administrada, fue la base para establecer la idea de que las reacciones adversas pueden estar genéticamente determinadas, concepto que acuñó Friedrich Vogel en 1959 para definir por primera vez la farmacogenética (50).

4. FARMACOGENÉTICA

El “Proyecto Genoma Humano”, en el que se consiguió secuenciar todo el genoma de nuestra especie gracias al trabajo de múltiples grupos científicos internacionales, fue el comienzo de la revolución genética (51, 52). La especie humana tiene una secuencia idéntica entre todos los individuos del 99,9%, es decir, los seres humanos nos diferenciamos únicamente en un 0,1% del genoma donde está contenida toda esta información genética que da fruto a la diversidad de la especie (52). Las ciencias encargadas de estudiar y explicar la variabilidad en la respuesta a un fármaco son la farmacogenética y farmacogenómica que, al ser conceptualmente similares, se suelen agrupar bajo el nombre de *Farmacogenómica*. La principal diferencia entre ellas radica en que la farmacogenómica trata de elucidar, de una forma más amplia, todas las variantes genéticas que influyen en la respuesta a los medicamentos explorando todo el genoma humano, en lugar de partes concretas del mismo. De este conocimiento surge el término *farmacogenoma*, definido como las regiones del genoma humano

relacionadas con la respuesta a los medicamentos (50, 53). Oficialmente, se definen por la ICH (*Conference of Harmonisation*) como:

- **Farmacogenómica:** *El estudio de las variaciones de las características del ácido ribonucleico (ARN) y desoxirribonucleico (ADN) relacionadas con la respuesta a los fármacos y la enfermedad (54).*
- **Farmacogenética:** *El estudio de las variaciones en la secuencia de ADN relacionadas con la respuesta a los medicamentos. Es una disciplina de la farmacogenómica (54).*

Los genes que codifican para proteínas implicadas en algún proceso del metabolismo, toxicidad o eficacia de un fármaco se denominan *farmacogenes* (55). Un marcador genético se define como un segmento de ADN con ubicación conocida en el cromosoma y, las versiones de esta secuencia de ADN se conocen como alelo. El término polimorfismo genético se emplea cuando hay dos o más formas variantes de una secuencia de ADN y la variante menos común se encuentra presente en más del 1% de la población (50). Los diferentes polimorfismos explican entre un 15 y un 30% de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos (56). La combinación específica de alelos que porta un individuo forma el genotipo, mientras que el fenotipo hace referencia a las características observables del genotipo.

Cuando un alelo es compartido en una población por un número considerable de individuos se denomina alelo nativo o salvaje (*wild type*) y se detalla escribiendo el nombre del gen con un asterisco (*) y el número 1 como, por ejemplo: *CYP2D6*1* (50, 55). Cuando un individuo es portador de dos alelos *wild type* de un gen que codifica para una enzima metabolizadora se considera que es fenotípicamente “normal” (*extensive*

metabolizer). Si un individuo es portador de dos alelos mutados no funcionales o de función reducida se denomina “metabolizador lento” (*poor metabolizer*) (PM). Si porta un alelo normal y un alelo no funcional o de actividad reducida se denomina metabolizador intermedio (*intermediate metabolizer*) (IM). Si es portador de un alelo mutado con función aumentada se le denomina metabolizador rápido (*rapid metabolizer*) (RM) y los portadores de dos de estos alelos son los metabolizadores ultrarápidos (*ultra-rapid metabolizers*) (UM) (57).

Las variaciones genéticas que se producen pueden ser de distintos tipos como inserciones, deleciones, cambios de pares de bases, inversiones, etc. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP, single nucleotid polymorphism), originados por la sustitución de una base nitrogenada, y su par complementario, por otra, son las variaciones más importantes puesto que conforman el 90% de las variaciones encontradas en el ADN y se usan como marcadores genéticos de referencia (52, 55, 58). Se dividen en dos tipos:

- cSNP: SNPs en la región codificadora. Éstos a su vez pueden ser sinónimos o no sinónimos.
 1. Sinónimo o codificador: el cambio de pares de bases no modifica el aminoácido original codificado.
 2. No sinónimo o mutación: cuando el cambio de pares de bases provoca un cambio del aminoácido original codificado. Esta sustitución puede provocar cambios en la estructura o estabilidad de la proteína de la que forma parte o bien, el cambio de pares de bases puede dar lugar a un codón de terminación.

- SNPs en regiones no codificantes. Pueden tener consecuencias a nivel de la traducción o en la expresión del ARN mensajero (ARNm) no codificante.

La organización *Pharmacogene Variation Consortium* es la encargada de clasificar y nombrar las variaciones farmacogenéticas de forma ordenada y estandarizada, especialmente, aquellas variaciones que afectan al citocromo P450, además de relacionarlo con su expresión fenotípica, expresado según la capacidad metabolizadora de la enzima (55, 59).

En el momento actual, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recoge información farmacogenética para 145 fármacos y la Administración de Alimentos y Medicamentos Americana (FDA) recoge 391 anotaciones. La primera base de información farmacogenética *The Pharmacogenomic Knowledge Base* (PharmGKB) recoge dichas anotaciones en distintos grados: fármacos para los que la determinación genética es obligatoria, fármacos para los que se recomienda la prueba genética, fármacos candidatos a estudio farmacogenético con determinados genes, fármacos para los que el resultado genético es informativo (60). Hasta la fecha, *PharmGKB* recoge anotaciones sobre 68 fármacogenes muy importantes, del inglés, *Very Important Pharmacogenes (VIPs)*. Los *VIPs* se clasifican en nivel 1 (34 genes), si son genes que evidencia suficiente para ser importantes en farmacogenética; nivel 2 (25 genes) si son genes para los que la evidencia es limitada; y un tercer nivel sobre genes relacionados con el cáncer (9 genes) y relevantes para la farmacogenómica de los tumores (61).

4.1. FARMACOGENÉTICA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La medicina de precisión es el reto científico y de innovación en el ámbito sanitario de los últimos años. Abarca un abordaje integral de la enfermedad, tratamiento y prevención de la misma de forma individualizada según las características genéticas del paciente, su estilo de vida y ambiente, así como otros factores específicos y diferencias de cada individuo.

La farmacogenética, como una herramienta de la medicina de precisión, se ha desarrollado en las patologías cardiovasculares para guiar el tratamiento de las mismas y prescribir según el genotipo del paciente, alcanzando así una medicina personalizada (62). Para algunos fármacos, como el clopidogrel, la evidencia que sustenta realizar un test genético previo a la administración del fármaco es muy extensa, siendo el gen *CYP2C19*, que codifica para dicha enzima del metabolismo y bioactivación del clopidogrel, el más estudiado. Actualmente, también se ha generado suficiente evidencia para su implementación en la práctica clínica para otros fármacos como son el acenocumarol, warfarina y las estatinas y sus respectivas interacciones farmacogenéticas con genes que codifican, igualmente, enzimas metabolizadoras y que se relacionan con cuestiones de seguridad de dichos fármacos. En los últimos años, se está generando más evidencia para otros fármacos de acción cardiovascular como la hidralazina, los IECA, los antagonistas de los canales de calcio y los BBs (62, 63, 64, 65).

En el caso de clopidogrel, su bioactivación desde la forma de profármaco hasta el fármaco activo se produce a través de varias enzimas del citocromo pero, la principal enzima metabolizadora es el *CYP2C19*. El gen que codifica para el *CYP2C19* es altamente polimórfico y los alelos *2 y *3 son considerados alelos que codifican para la enzima no

funcionantes y, el alelo *1 es el alelo de función normal. Los pacientes que porten dos alelos no funcionantes, por ejemplo *2/*2, son fenotípicamente PM y no tienen actividad de la enzima. Los metabolizadores IM portan un alelo normal y un alelo no funcionante (*1/*3) y su capacidad metabolizadora es menor que la de una persona normal. Por el contrario, existe también un alelo de función aumentada, el alelo *17, que proporciona una mayor capacidad metabolizadora. La presencia de un solo alelo *17 y un alelo *1 (*1/*17) confiere un fenotipo RM y la presencia de los alelos un fenotipo UM. Aproximadamente, un 30% de los individuos forman parte de los PM o IM y otro 30% de los RM o UM. En la práctica clínica, esta información guía la elección del antiagregante, recomendando preferentemente ticagrelor o prasugrel en pacientes que sean PM o IM (63).

El acenocumarol, o warfarina en EE.UU., es un fármaco anticoagulante de estrecho margen terapéutico y con variabilidad de dosis entre los pacientes. Los genes *VKORC1* y *CYP2C9* son los principales influyentes en la respuesta a estos fármacos. La presencia de los alelos *2 y/o *3 del *CYP2C9*, alelos de función reducida, disminuye el aclaramiento de los fármacos, por lo que en estos pacientes pueden ser necesarias dosis menores (63, 64, 66).

La tolerancia a las estatinas también está explicada por la variabilidad genética, en concreto, en el gen *SLCOB1* que codifica para un transportador hepático. La presencia de alelos *5 o *15 de este gen, alelos de no funcionantes, puede producir un mayor riesgo de miopatías por acúmulo del fármaco (63, 64).

4.2. VARIABILIDAD GENÉTICA DE LOS BETABLOQUEANTES

El efecto beneficioso de los BBs es considerado un efecto de grupo, sin embargo, existe variabilidad en la respuesta a estos fármacos que, como se mencionaba anteriormente, puede estar explicada por causas genéticas. Los genes que codifican para enzimas metabolizadoras son los genes más estudiados por su relevancia clínica, así como los genes que codifican las dianas biológicas de los fármacos. Los genes más estudiados y con mayor evidencia de interacciones farmacogenéticas son el *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRB2* y *GRK5*, de los cuales, todos excepto *GRK5* se encuentran en el nivel 1 de evidencia de los VIPs (61). Entre los BBs, los que han sido más estudiados son principalmente carvedilol y metoprolol (67).

4.2.1. CYP2D6

El gen *CYP2D6* codifica para la enzima con el mismo nombre que forma parte del conjunto de enzimas del citocromo P450 metabolizadores de fase I, implicada en el metabolismo de aproximadamente el 25% de los fármacos, entre los que se incluyen parte de los BBs como carvedilol, metoprolol, propranolol, nebivolol o labetalol (67). El gen *CYP2D6* fue localizado en el cromosoma 22, y es un gen altamente polimórfico con más de 90 variantes alélicas descritas. El número de copias del gen parece estar en un rango de 2 a 13 y cada una de las copias funcionantes presentes aumenta la tasa de metabolismo de la enzima (68). La distribución geográfica de los alelos del gen *CYP2D6* no es homogénea, encontrándose los individuos *PM*, principalmente, en Europa y los *UM* en Norteamérica y Oceanía. En Asia, está muy presente el alelo *CYP2D6*10* que hace que los individuos asiáticos sean en su mayoría *IM* (69, 70).

Una gran proporción de los estudios se han centrado en metoprolol, por su alta metabolización (70-80%) por el *CYP2D6* y por ser un BB ampliamente utilizado en el resto de Europa. En las fichas técnicas del fármaco se incluye información farmacogenética sobre las variantes genéticas del *CYP2D6* (67). Los PM o IM transforman menor cantidad de metoprolol a su forma inactiva y, por tanto, la mayor concentración de fármaco activo en sangre podría producir mayores tasas de bradicardia (71, 72, 73). El grupo de trabajo holandés de farmacogenética (DPWG, *Dutch Pharmacogenetics Working Group*) recomienda en su guía de dosificación farmacogenética el aumento progresivo de la dosis de metoprolol y no prescribir más de un 25% de la dosis estándar en casos de bradicardia sintomática o cuando se quiera realizar la disminución progresiva de la FC (62, 67, 74, 75). A pesar de que las asociaciones farmacogenéticas para la FC parecen ser sólidas, los datos para la presión sanguínea, sistólica y diastólica, no son concluyentes y los resultados parecen indicar que no existiría asociación para la variable de presión sanguínea. Únicamente en un estudio se encontraron diferencias para la presión sistólica según el genotipo *CYP2D6*, y los estudios que hallaron diferencias para la presión diastólica, las diferencias eran mínimas (67, 71, 76).

En la línea de las investigaciones de metoprolol, se han realizado otros muchos estudios de posibles interacciones con carvedilol. El aclaramiento hepático de carvedilol por el *CYP2D6* parece ser estereoselectivo. Los individuos en tratamiento con carvedilol y que sean PMs, eliminan peor el enantiómero R-carvedilol que el S-carvedilol a diferencia de los metabolizadores normales. Los alelos *3, *4, *5 y *6 son alelos no funcionantes que, en combinación con un alelo normal u otro alelo no funcionante, puede disminuir el metabolismo de carvedilol. El alelo *10 es un alelo de función

disminuida, que también puede disminuir el metabolismo de carvedilol (67). Un estudio realizado en pacientes con patologías cardíacas muestra que los IMs, es decir, aquellos que portan alguna de las combinaciones **1/*4*, **1/*5*, **10/*10*, metabolizan menos el fármaco que un metabolizador normal (**1/*1*) (77). Al transformarse el carvedilol en un metabolito activo, *Luzum JA et al.* describen una posible tendencia a que los pacientes PMs toleren una dosis superior de carvedilol a la recomendada, pero sus resultados no son estadísticamente significativos (78). La FDA aprobó incluir en la ficha técnica del medicamento una nota informativa sobre mayores concentraciones de carvedilol en los pacientes PMs, pero no establece recomendaciones de dosificación, al igual que el DPWG que indica que los PMs a pesar de tener concentraciones más altas de fármaco, este hecho no se traduce en cambios de eficacia o tolerancia (79).

Además, se han realizado varios estudios sobre la influencia de los alelos del *CYP2D6* en la acción de bisoprolol sobre la FC y la presión sanguínea. Los polimorfismos estudiados incluían rs1080985 (*CYP2D6*2A*), rs1065852 (*CYP2D6*10*) y rs3892097 (*CYP2D6*4*). *Rau et al.* (80) no encontraron asociaciones con la FC y *Alkreaty et al.* (81) describen niveles de presión diastólica mayores para los pacientes portadores del genotipo *CYP2D6*2A CC* que los que tenían un genotipo GG o GC. *Fedorinov et al.* (82) analizan en una cohorte de pacientes enfermedad coronaria el nivel de titulación de dosis de bisoprolol con las variantes rs1065852 (*CYP2D6*10*) y rs3892097 (*CYP2D6*4*) y describen que los pacientes heterocigotos para ambos polimorfismos recibían menores dosis de bisoprolol que aquellos pacientes con genotipo *wild type* (74).

4.2.2. ADRB1, ADRB2

Los genes *ADRB1* y *ADRB2* son genes que codifican para los receptores de β -1 y β -2, receptores asociados a proteína G localizados fundamentalmente en el tejido cardíaco que median los efectos inotrópicos, cronotrópicos y dromotrópicos enviados por el sistema nervioso central y son la diana de acción de los BBs (67). Los polimorfismos más estudiados de estos genes incluyen rs1801252 (*ADRB1*; Ser⁴⁹Gly) y rs1801253 (*ADRB1*; Gly³⁸⁹Arg) para el gen *ADRB1* y rs1042713 (*ADRB2*; Gly¹⁶Arg) y rs1042714 (*ADRB2*; Glu²⁷Gln) para el gen *ADRB2* (67, 74). La variante del gen *ADRB1* en el codón 49 (rs1801252) conduce a una desensibilización aumentada mediada por agonistas, y el polimorfismo en el codón 389 interfiere en el acoplamiento de la proteína G y la activación de la adenil-ciclasa. Los estudios *in vitro* determinan que el polimorfismo Arg³⁸⁹ aumenta la actividad de la adenil-ciclasa (83).

Un amplio número de estudios se han centrado en las asociaciones entre estas variantes y la respuesta de la FC o la presión sanguínea con los BBs, pero la mayoría de los resultados no reportan asociaciones significativas. Los estudios que han encontrado resultados positivos son, principalmente, los que han estudiado el gen *ADRB1* con la presión sanguínea (67). *Lui J et al.* describen en pacientes sanos que, tras realizar ejercicio y en estado de reposo, los pacientes con el genotipo Arg³⁸⁹Arg del polimorfismo rs1801253, tenían valores más bajos de presión sanguínea comparado con los individuos Gly³⁸⁹Gly tras la administración de distintas dosis de metoprolol, $p=0,011$ para la presión sistólica (84). Los resultados de otros dos estudios prospectivos en pacientes con hipertensión en tratamiento con metoprolol y un estudio en voluntarios sanos con atenolol muestran resultados concordantes con una mayor disminución de presión

sanguínea en los pacientes Arg³⁸⁹Arg que los pacientes Gly³⁸⁹Arg y Gly³⁸⁹Gly, y también en pacientes con el haplotipo Ser⁴⁹Arg³⁸⁹/Ser⁴⁹Arg³⁸⁹ (85, 86, 87).

Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias para la variable de FC y el genotipo del gen *ADRB1* con los BBs metoprolol, carvedilol o bisoprolol (88, 89). *Zaugg et al.* (90) evaluaron si bisoprolol tenía algún efecto protector en pacientes de riesgo cardiovascular y con enfermedad coronaria que se sometían a una operación con anestesia epidural, en relación con los genotipos *ADRB1* y *ADRB2*. Los autores describen que el polimorfismo Gly³⁸⁹Arg del gen *ADRB1* podría ser un predictor de la mejor respuesta al bisoprolol (90). En un análisis post-hoc del ensayo clínico GENETIC-AF, en pacientes con FA, se evaluó la incidencia de bradicardia entre dos grupos de pacientes en tratamiento con metoprolol o bucindolol (no comercializado en España) con el polimorfismo rs1801253 (Gly³⁸⁹Arg) del gen *ADRB1*. Se produjeron mayores casos de bradicardia y menos pacientes alcanzaron la dosis objetivo de BB en el grupo de metoprolol que en los pacientes tratados con bucindolol (episodios de bradicardia por paciente 2,08 vs 0,82 respectivamente, $p < 0,001$) (91). En un análisis en el que se evaluó si este polimorfismo tenía alguna influencia en la mortalidad a los cinco años en pacientes con cardiopatía dilatada idiopática no se encontraron diferencias. Sin embargo, se observó un discreto riesgo de mortalidad superior en pacientes portadores de Gly en la posición 389 que recibían dosis más bajas de BB [riesgo relativo (RR)=0,24; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,07-0,80; $p = 0,020$]] (92).

A diferencia de los polimorfismos del *ADRB1*, la mayoría de los estudios que han explorado los polimorfismos del gen *ADRB2* (rs1042713; Gly¹⁶Arg y rs1042714; Glu²⁷Gln) con algunos BBs no han encontrado diferencias significativas y el número de

investigaciones sobre polimorfismos de este gen en patologías cardíacas es más limitado y los resultados son controvertidos (93). Los resultados obtenidos por *Sahin MH et al.* (94) muestran que los SNP Glu²⁷Gln (rs1042714) y Gly¹⁶Arg (rs1042713) se asocian con el grado de reducción de FC en pacientes de raza blanca con BBs. En pacientes con el alelo Gln²⁷ la reducción de FC por el atenolol era mayor, $p=0,01$. Igualmente, observaron que los pacientes Gln²⁷Gln homocigotos respondían mejor a metoprolol que los pacientes heterocigotos Glu²⁷Gln y que los Glu²⁷Glu homocigotos, $p=0,0007$. Para el polimorfismo Gly¹⁶Arg (rs1042713), los resultados del metaanálisis de tres ensayos clínicos muestran una mejor respuesta a estos BBs para los portadores de la variante Arg¹⁶, $p=0,002$ (94). *Sehrt D et al.* (95) describen en individuos sanos una mayor disminución de presión sanguínea en reposo con carvedilol, es decir, mayor respuesta al fármaco, para los portadores de la variante Gln²⁷ (Gln²⁷Gln y Glu²⁷Gln) que los homocigotos Glu²⁷Glu, aunque la cohorte de pacientes era reducida. En un estudio en pacientes con IC estable se observó que los polimorfismos rs1042713 (Gly¹⁶Arg) y rs1042714 (Glu²⁷Gln) no influían en la respuesta de la FEVI al tratamiento con BBs (88). Por el contrario, en un estudio prospectivo con más de 700 pacientes con SCA a los que se les prescribió un BB, aquellos pacientes Gln²⁷Gln homocigotos tenían una tasa de mortalidad Kaplan-Meier a los 3 años mayor (16%) que los pacientes heterocigotos (Glu²⁷Gln) (11%) u homocigotos Glu²⁷Glu (6%), $p=0,03$. Además, los pacientes homocigotos también para la variante Arg¹⁶Arg y Gln²⁷Gln presentaban un riesgo de mortalidad a los tres años mayor que los pacientes con los otros diplotipos y, aunque estos resultados no se han podido replicar, dicho diplotipo se asocia con una mayor mortalidad en pacientes con SCA y con BBs (96). De igual forma, *Kaye DM et al.* (97) ya habían descrito previamente que, en su cohorte de pacientes con IC, los pacientes

Gln²⁷Gln homocigotos respondían peor al tratamiento con carvedilol y su capacidad ventricular, medida con la FEVI, no mejoraba tanto como la de los pacientes con el polimorfismo Glu²⁷Gln o Glu²⁷Glu homocigotos.

Para los polimorfismos de los genes *ADRB1* y *ADRB2* hay varios estudios que reportan resultados concretos para bisoprolol (74). La mayoría evalúan estos polimorfismos en pacientes con IC o con hipertensión. *Lee et al.* (98) describen que los pacientes con el genotipo Arg³⁸⁹Arg del gen *ADRB1* requerían mayores dosis de bisoprolol que los pacientes portadores de Gly (Gly³⁸⁹Arg o Gly³⁸⁹Gly), aunque no había cambios en la FC según los genotipos. *Rau et al.* (80) tampoco encontraron cambios en los niveles de FC para el mismo polimorfismo ni para el polimorfismo Ser⁴⁹Gly del gen *ADRB1*, y *de Groot et al.* (88), tampoco obtuvieron resultados positivos para los polimorfismos mencionados anteriormente de los genes *ADRB1* y *ADRB2* para las variables de presión sanguínea o FC y bisoprolol o carvedilol. Por el contrario, otros autores describen resultados favorables con posibles interacciones farmacogenéticas para estos polimorfismos, especialmente los del gen *ADRB1*, pero los datos son escasos dada la baja población estudiada y las limitaciones propias de los estudios (74, 90, 99, 100).

Además de las variantes genéticas descritas anteriormente, los autores de estudios farmacogenéticos a veces encuentran posibles interacciones fármaco-gen, en estudios genéticos de asociación, con variantes de genes menos comunes o de baja frecuencia alélica. La mayoría de la evidencia disponible corresponde a BBs ampliamente utilizados en Estados Unidos o en el resto de Europa, sin embargo, en España, uno de los BBs más prescrito es bisoprolol, para el cual los datos de estudios

farmacogenéticos aún no son suficientes para establecer una guía de dosificación según las características genéticas de los pacientes. En la tabla 2 se recogen las variantes genéticas descritas, hasta la fecha, en la literatura científica de estudios farmacogenéticos por su posible asociación con la efectividad o tolerancia de bisoprolol.

Autores	refSNP (rs)	Gen	SNP (Localización)	MAF	Genotipo mm/Mm/MM	Etnia/País	Tratamiento	Pacientes	Seguimiento
<i>Zaugg M et al. (90)</i>	rs1801252	ADRB1	Ser ⁴⁹ Gly	0,111	1/41/147	Suiza	Bisoprolol	SCA	12 m
	rs1801253	ADRB1	Gly ³⁸⁹ Arg	0,198	27/47/112	Suiza	Bisoprolol	SCA	12 m
	rs1042713	ADRB2	Gly ¹⁶ Arg	0,251	25/70/94	Suiza	Bisoprolol	SCA	12 m
	rs1042714	ADRB2	Glu ²⁷ Gln	0,243	26/66/97	Suiza	Bisoprolol	SCA	12 m
<i>Mohammed Alkreaty H et al. (81)</i>	rs1080985	CYP2D6	C1496G	0,257	18/19/70	Arabia Saudí	Bisoprolol	EC	-
	rs1065852	CYP2D6	C100T	0,00	0/0/99	Arabia Saudí	Bisoprolol	EC	-
<i>Fedorinov DS et al. (82)</i>	rs3892097	CYP2D6	G1846A	0,09	0/6/26	Rusia/Yakut	Bisoprolol	SCA	-
	rs1065852	CYP2D6	C100T	0,15	0/10/22	Rusia/Yakut	Bisoprolol	SCA	-
<i>Lee H-Y et al. (98)</i>	rs1801253	ADRB1	Gly ³⁸⁹ Arg	0,18	5/25/53	Korea	Bisoprolol	IC	12 m
	rs1042713	ADRB2	Gly ¹⁶ Arg	0,33	14/41/28	Korea	Bisoprolol	IC	12 m
	rs1042714	ADRB2	Glu ²⁷ Gln	0,09	1/15/67	Korea	Bisoprolol	IC	12 m
<i>Rau T. et al. (80)</i>	rs1801252	ADRB1	Ser ⁴⁹ Gly	-	-	Caucásicos	Bisoprolol	IC (RS/FA)	4 semanas
	-	CYP2D6	-	-	-	Caucásicos	Bisoprolol	IC (RS/FA)	4 semanas
	rs1801253	ADRB1	Gly ³⁸⁹ Arg	0,23	23/101/140	Caucásicos	Bisoprolol	IC (RS/FA)	4 semanas
<i>Suonsyrja T. et al. (101)</i>	rs4961	ADD1	Gly460Trp	0,21	13/78/117	Finlandeses	Bisoprolol	EH	4 semanas
	-	ACE	ACE I/D	0,34	37/105/66	Finlandeses	Bisoprolol	EH	4 semanas
	rs699	AGT	Met ²³⁵ Thr	0,31	35/78/95	Finlandeses	Bisoprolol	EH	4 semanas
	rs5186	AGTR1	1166A/C	0,13	5/52/151	Finlandeses	Bisoprolol	EH	4 semanas
<i>Donner KM et al.* (102)</i>	rs17367504	MTHFR	236+160T>C	0,14	3/51/152	Finlandeses	Bisoprolol	EH	4 semanas
	rs9815354	ULK4	750+12715C>T	0,24	18/83/143	Finlandeses	Bisoprolol	EH	4 semanas
<i>Hiltunen TP et al. (103)</i>	^	ACY3	^	-	-	Finlandeses	Bisoprolol	EH	4 semanas
<i>De Groote P et al. (88)</i>	rs1801252	ADRB1	Ser ⁴⁹ Gly	0,14	3/34/93	Caucásicos	Bisoprolol	IC estable	30 m
	rs1801253	ADRB1	Gly ³⁸⁹ Arg	0,24	15/48/67	Caucásicos	Bisoprolol	IC estable	30 m
	rs1042713	ADRB2	Gly ¹⁶ Arg	0,29	20/57/53	Caucásicos	Bisoprolol	IC estable	30 m
	rs1042714	ADRB2	Glu ²⁷ Gln	0,31	25/57/48	Caucásicos	Bisoprolol	IC estable	30 m
	rs1800888	ADRB2	Thr ¹⁶⁴ Ile	0,02	0/5/125	Caucásicos	Bisoprolol	IC estable	30 m
<i>Bruck H et al. (100)</i>	rs1801253	ADRB1	Gly ³⁸⁹ Arg	0,2	8/0/10	UK	Bisoprolol + D	Sanos	2 days
<i>de Groote P et al. (104)</i>	-	ACE	ACE I/D	0,28	20/53/57	Caucásicos	Bisoprolol	IC	30 m
<i>Gong Y et al. (105)</i>	rs12346562	PTPRD	11018077C>A	0,27	-	Finlandeses	Bisoprolol	HTA	-
	rs7640608	OTOL1	161760608A>G	0,05	-	Finlandeses	Bisoprolol	HTA	-
<i>Suonsyrja T. et al. (99)</i>	rs1801252	ADRB1	Ser ⁴⁹ Gly	0,14	7/58/143	Finlandeses	Bisoprolol	HTA	4 weeks
	rs1801253	ADRB1	Gly ³⁸⁹ Arg	0,2	13/73/122	Finlandeses	Bisoprolol	HTA	4 weeks
	rs1042713	ADRB2	Gly ¹⁶ Arg	0,34	39/103/66	Finlandeses	Bisoprolol	HTA	4 weeks
	rs1042714	ADRB2	Glu ²⁷ Gln	0,3	30/95/83	Finlandeses	Bisoprolol	HTA	4 weeks

refSNP: Referencia polimorfismo de nucleótido único; MAF: Minor Allele Frequency (Alelo de menor frecuencia); mm: número de pacientes con genotipo homocigoto recesivo; Mm: genotipo heterocigoto; MM: genotipo homocigoto dominante; SCA: Síndrome coronario agudo; EC: Enfermedad Cardíaca; D: Dobutamina; IC (RS/FA): Insuficiencia cardíaca (Ritmo sinusal/ Fibrilación auricular); HTA: Hipertensión arterial. "- "significa "Datos no registrados en el artículo original". *Solo se muestran los genes con resultados significativos, el resto de variantes se encuentran en el artículo original. ^ Se estudiaron varios SNPs, consulte el artículo original.

Tabla 2. Variantes genéticas y características generales de los estudios farmacogenéticos sobre la respuesta a bisoprolol. (Adaptado de Castaño-Amores et al.) (73)

La información y evidencia disponible hasta el momento pone de manifiesto la heterogeneidad de los estudios farmacogenéticos sobre los BBs, mientras que algunos de estos estudios se centran en una patología concreta y un fármaco determinado, otros autores engloban conjuntamente los resultados de varios BBs proporcionando datos agregados de los que no se pueden extraer conclusiones claras dadas las diferencias entre los BBs. La evidencia aportada por los estudios sobre interacciones fármaco-gen sobre bisoprolol es bastante limitada y está clasificada con un nivel de evidencia 3, es decir, que las asociaciones descritas para las variantes con bisoprolol son de baja evidencia, puesto que normalmente están basadas en resultados de un único estudio o de varios estudios, pero con resultados no heterogéneos.

Además, los pacientes que han sufrido un SCA requieren un BB desde el inicio del episodio y, posteriormente, como tratamiento crónico, que en muchas ocasiones no toleran por los intensos efectos adversos como bradicardia, hipotensión o síncope, para los cuales no se ha conseguido establecer una causa concreta de esta variabilidad en la respuesta a los BBs.

Por ello, estudiar la influencia de estos polimorfismos en la respuesta a bisoprolol en pacientes con un SCA a los que se les ha realizado una ICP podría ayudar a predecir la respuesta de los pacientes al fármaco, proporcionando información útil para decidir la mejor estrategia farmacoterapéutica de cada paciente de forma individualizada.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El bisoprolol es un BB de segunda generación con una selectividad por los receptores β_1 moderada-alta. Se utiliza en el tratamiento de varias patologías cardíacas como es el SCA. En el metabolismo de los BBs participan varias isoenzimas del citocromo P450 entre las que destaca la isoenzima CYP2D6, de la cual se ha estudiado su implicación farmacogenética en la respuesta a otros BBs, como son metoprolol y carvedilol. Además, los genes de los receptores β sobre los que ejercen su acción estos fármacos pueden estar también implicados en la respuesta y tolerancia a los BBs.

La mayoría de los estudios de farmacogenética de bisoprolol se han llevado a cabo en pacientes con IC e hipertensión, con resultados poco concluyentes. El polimorfismo Gly³⁸⁹Arg se ha asociado con una mayor respuesta a bisoprolol, en una cohorte de pacientes con IC que requería menores dosis del fármaco. En pacientes con SCA, algunos autores han descrito que los pacientes heterocigotos para los polimorfismos *CYP2D6*10* y *CYP2D6*4* requerían menores dosis de bisoprolol. Los polimorfismos Glu²⁷Gln y Gly¹⁶Arg se han asociado con una peor respuesta a metoprolol y atenolol en distintas poblaciones.

En pacientes con SCA, la influencia de estos polimorfismos no ha sido ampliamente estudiada y en la mayoría de los estudios se ha analizado la influencia de los mismos sobre otros BBs distintos a bisoprolol.

Así, la hipótesis principal de este trabajo es que los polimorfismos de los genes *ADRB1* y *ADRB2*, así como los polimorfismos de la isoenzima *CYP2D6*, están relacionados con la respuesta y tolerancia a bisoprolol y otros BBs. Conocer de qué manera influyen en pacientes con SCA sometidos a ICP puede ayudar a optimizar la terapia cardiovascular con BBs.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primario

- ✓ Analizar la influencia de varios polimorfismos genéticos de los genes de los receptores β y de las isoenzimas del metabolismo sobre la respuesta a BBs y la aparición de EA (bradicardia y/o hipotensión) en pacientes con SCA sometidos a ICP, de forma independiente o estudiando la presencia combinada de estos polimorfismos en la cohorte de pacientes.
 - Polimorfismos a estudiar: *ADRB1 Gly³⁸⁹Arg (10:115805056G>C; rs1801253)*, *ADRB1 Ser⁴⁹Gly (10:115804036A>G; rs1801252)*, *ADRB2 Gly¹⁶Arg (5:148206440G>A; rs1042713)*, *ADRB2 Glu²⁷Gln (5:148206473G>C; rs1042714)*, *CYP2D6*4 (22:42524947C>T; rs3892097)*, *CYP2D6*10 (22:42526694G>A; rs1065852)*, *CYP2D6*2 (22:42528382C>G; rs1080985)*.
 - Análisis de la influencia de los polimorfismos en la cohorte global de pacientes con distintos BBs y análisis independiente en la cohorte de pacientes con bisoprolol.

2.2. Objetivos secundarios

- ✓ Valorar la influencia de los polimorfismos descritos anteriormente en los pacientes reclutados en tratamiento con un BB distinto a bisoprolol.
- ✓ Evaluar las variantes estudiadas para los que se observe una posible asociación farmacogenética con los BBs y su transcendencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo y unicéntrico. El tiempo de seguimiento fue de 12 meses. El estudio es la continuación de otro proyecto de investigación en farmacogenética que versa sobre la selección de fármacos antiagregantes en pacientes con SCA y *stent* cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de ética de la investigación de Granada (106, 107).

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes con SCA sometidos a ICP con *stent* del Hospital San Cecilio de Granada que habían sido previamente incluidos en el estudio cuasi-experimental sobre la selección de los fármacos antiagregantes guiada según el genotipado de los polimorfismos genéticos (106, 107). En dicho estudio, el objetivo fue evaluar la utilidad del genotipado en la elección de la terapia antiagregante en los pacientes que han sufrido un SCA y se les ha realizado la ICP. Para ello, se evaluó la tasa de eventos CV trombóticos y hemorragias entre dos grupos, uno prospectivo con terapia antiagregante guiada por el genotipado (grupo intervención) y otro retrospectivo sin genotipado (grupo control).

3. TAMAÑO MUESTRAL

Al ser un estudio retrospectivo perteneciente a una misma línea de investigación llevada a cabo por el grupo de farmacogenética del Hospital San Cecilio, se incluyó el mayor número de pacientes posible del estudio inicial, de los cuales fuera posible el acceso a la información recogida en la historia clínica digital para la recogida de los datos

clínicos y, al mismo tiempo, se dispusiera de muestra genética para poder llevar a cabo el análisis genético. Por este motivo, únicamente se incluyeron muestras del estudio inicial obtenidas de forma prospectiva (grupo intervención), es decir, del grupo de pacientes cuya selección del tratamiento antiagregante había sido guiado por el genotipo *CYP2C19/ABCB1*.

4. EVALUACIÓN CLÍNICA

Los datos sobre la evolución clínica de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica digitalizada de los pacientes, a través de la aplicación de historias clínicas del HUSC “Diraya Estación Clínica” y la aplicación “Historia de Salud Digital” para el seguimiento del paciente tras el alta hospitalaria.

Se estudió la asociación de los polimorfismos *ADRB1 Gly³⁸⁹Arg*, *ADRB1 Ser⁴⁹Gly*, *ADRB2 Gly¹⁶Arg*, *ADRB2 Glu²⁷Gln*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*2* con la aparición de eventos primarios (bradicardia e hipotensión) durante el tiempo de tratamiento con el BB y hasta 12 meses después de *baseline* (BL), considerando BL el primer día de tratamiento con el BB desde el ingreso hospitalario.

4.1. Variables respuesta (dependientes)

▪ Eventos primarios:

- Bradicardia: variable categórica nominal

Valores que toma: Si/No

- Hipotensión: variable categórica nominal

Valores que toma: Si/No

▪ Eventos secundarios:

- Mareo/cefalea: variable categórica nominal

Valores que toma: Si/No

- Síncope: variable categórica nominal

Valores que toma: Si/No

- Reducción de dosis de BB/suspensión de BB: variable categórica nominal.

Valores: Si/No

4.2. Variables genéticas (independientes)

- ADRB1 Gly³⁸⁹Arg (10:115805056G>C; rs1801253)
- ADRB1 Ser⁴⁹Gly (10:115804036A>G; rs1801252)
- ADRB2 Gly¹⁶Arg (5:148206440G>A; rs1042713)
- ADRB2 Glu²⁷Gln (5:148206473G>C; rs1042714)
- *CYP2D6*4* (22:42524947C>T; rs3892097)
- *CYP2D6*10* (22:42526694G>A; rs1065852)
- *CYP2D6*2* (22:42528382G>C; rs1080985)

4.3. Covariables

Se recogieron variables clínicas y farmacológicas relativas a las características basales de los pacientes reclutados y variables farmacológicas durante el seguimiento.

- **Variables clínicas basales:**
 - Edad: variable cuantitativa continua (años).
 - Sexo: variable categórica nominal. (Valores: Hombre/Mujer)
 - Raza: variable categórica nominal. (Valores: Caucásica/otras)
 - Diabetes: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Hipertensión: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)

- Hipercolesterolemia: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Estatus de fumador (tabaquismo): variable categórica nominal. Se consideró como “Si” en esta variable pacientes que en algún momento habían sido fumadores desde el ingreso. (Valores: Si/No)
 - Enfermedad renal: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - SCA previo: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Angina previa: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Ictus previo: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Realización de ICP previa: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Implantación de stent previo: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
- **Tratamiento farmacológico basal:**
 - AAS: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Antiagregante plaquetario: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Anticoagulante: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Antihipertensivo: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Hipolipemiente: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - BB: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - **Tratamiento farmacológico concomitante durante el seguimiento:**
 - AAS: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - Antiagregante plaquetario: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
 - BB: variable categórica nominal.
 - Valores: Bisoprolol/carvedilol/atenolol/metoprolol/nebivolol
 - Antihipertensivo (IECA): variable categórica nominal. (Valores: Si/No)

- Antihipertensivo (ARA-II): variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
- Diurético (Furosemida): variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
- Ivabradina: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
- Antagonista de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem/verapamilo): variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
- Ezetimiba: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
- Estatinas: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)
- IBP: variable categórica nominal. (Valores: Si/No)

5. CIRCUITO DE PACIENTES

A los pacientes diagnosticados de SCA sometidos a ICP hospitalizados en el Hospital San Cecilio de Granada que cumplían los criterios de inclusión del estudio inicial (106), se les informó del estudio que se iba a llevar a cabo por el grupo de investigación. El investigador informó a cada paciente de la voluntariedad de su participación y que esto no suponía ningún cambio o variación en el tratamiento que hubiera recibido si no participase en el estudio y se informó de los posibles beneficios futuros que podría suponer su participación en el estudio. Se resolvieron las dudas de los pacientes y se obtuvo el consentimiento informado del paciente para su participación, recogida de datos y toma de muestra y se le recordó que podía rechazar o revocar su participación en el mismo en cualquier momento. Los investigadores conservaron los consentimientos firmados en la historia clínica digital.

La toma de muestras de saliva se obtuvo diariamente por personal de enfermería o de farmacia, por cada paciente se obtuvieron 4 muestras con hisopos estériles sin medio de cultivo. Las muestras se anonimizaron proporcionando un código por paciente

y sus muestras. Se conservaron en frío custodiadas por el Servicio de Farmacia, encargado de enviar las muestras anonimizadas dos días por semana mediante transporte reglamentario al Centro de Genómica e Investigación Oncológica, GenYo (Centro Pfizer- Universidad de Granada- Junta de Andalucía). Una vez en GenYo, las muestras eran procesadas para la extracción del material genético y posterior genotipado.

6. GENOTIPADO Y EXTRACCIÓN DEL ADN

La extracción de ADN a partir de las células de la mucosa bucal se realizó según el procedimiento descrito por Freeman et al. (108) con las modificaciones realizadas por Gómez-Martín A. et al. (109)

En primer lugar, la obtención de células de la mucosa bucal se realizó utilizando hisopos estériles con capucha de algodón y bastón de plástico. Una pequeña porción del algodón del hisopo se corta y se introduce en un tubo de plástico de 15 mL al que se ha adicionado el medio de colección (100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 8, 10 mM EDTA pH 8, 0,5% wt/vol SDS) y Proteinasa K (0,2 mg/mL).

Posteriormente, las muestras se centrifugan (4 min 400 g. av) y se incuban (65°C, 2h) para activar la proteinasa k; tras esto, se realiza otra centrifugación para recuperar la condensación producida durante la incubación y el contenido se vierte en tubos de 50 mL sin la porción de algodón que contenía las células de la mucosa bucal. A continuación, se centrifuga, se desecha el sobrenadante y se adiciona acetato de amonio (2M) para eliminar las proteínas mediante agitación manual durante 30 s y centrifugando a 5.000 g av. durante 25 minutos.

Hecho esto, se precipita el ADN adicionando alcohol isopropílico centrifugando a 5.000 g av. durante 25 minutos. El alcohol isopropílico se desecha y la muestra se re-suspende en 500 μ L de Tris-EDTA y se almacena a -20°C hasta que se procede al genotipado.



Figura 4. Extracción del ADN

Tras la extracción del ADN de las células se genotiparon los polimorfismos descritos anteriormente. El genotipado está basado en reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) competitivas que permiten la detección bialélica de SNPs, así como inserciones y deleciones en un loci específico. Para esto, se utilizaron sondas de hibridación alelo-específica KASP de LGC Biosearch [™] Technologies (Teddington, Middlesex, UK) (110).

El genotipado con sondas KASP requiere la mezcla para el ensayo (*KASP assay mix*) y el *KASP-TF Master Mix* universal que se unirán a las muestras de ADN, se realiza la PCR y la lectura se realiza mediante fluorescencia de punto final.

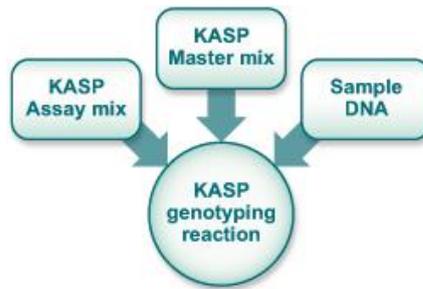


Figura 5. Componentes necesarios para el genotipado con sondas KASP (104)

El *KASP assay mix* contiene tres oligonucleótidos específicos: dos primers específicos de alelo de sentido hacia delante (*forwards*) y un alelo común de sentido reverso (*reverse primer*). Cada uno de los alelos específicos se unen a un extremo de una secuencia que corresponde con una sonda de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) (*FRET cassette*); uno marcado con FAM™ y otro con HEX™.

El *KASP-TF Master Mix* contiene los *FRET cassettes* universales, un marcador pasivo de referencia ROX™, la Taq polimerasa, nucleótidos y solución buffer de MgCl₂.

El procedimiento consiste en que, en la primera ciclación, uno de los alelos específicos se une al SNP concreto y, con el *reverse primer*, elongará la cadena de ADN. Así, durante los sucesivos ciclos de PCR, se genera la cadena complementaria a la secuencia de cola del primer alelo, permitiendo que el *FRET cassette* se una al ADN, el cual contiene los oligos fluorescentes (FAM™ y HEX™). Al unirse, el oligo fluorescente que se haya incorporado deja de estar apantallado por el quencher y emite fluorescencia.

La PCR competitiva específica de alelo permite una discriminación bialélica por unión de los dos *forwards primers* específicos. Si el genotipo del SNP concreto es homocigoto, solo se genera una señal fluorescente de las dos posibles. Por el contrario, si es heterocigótico se genera una mezcla de las dos señales fluorescentes.

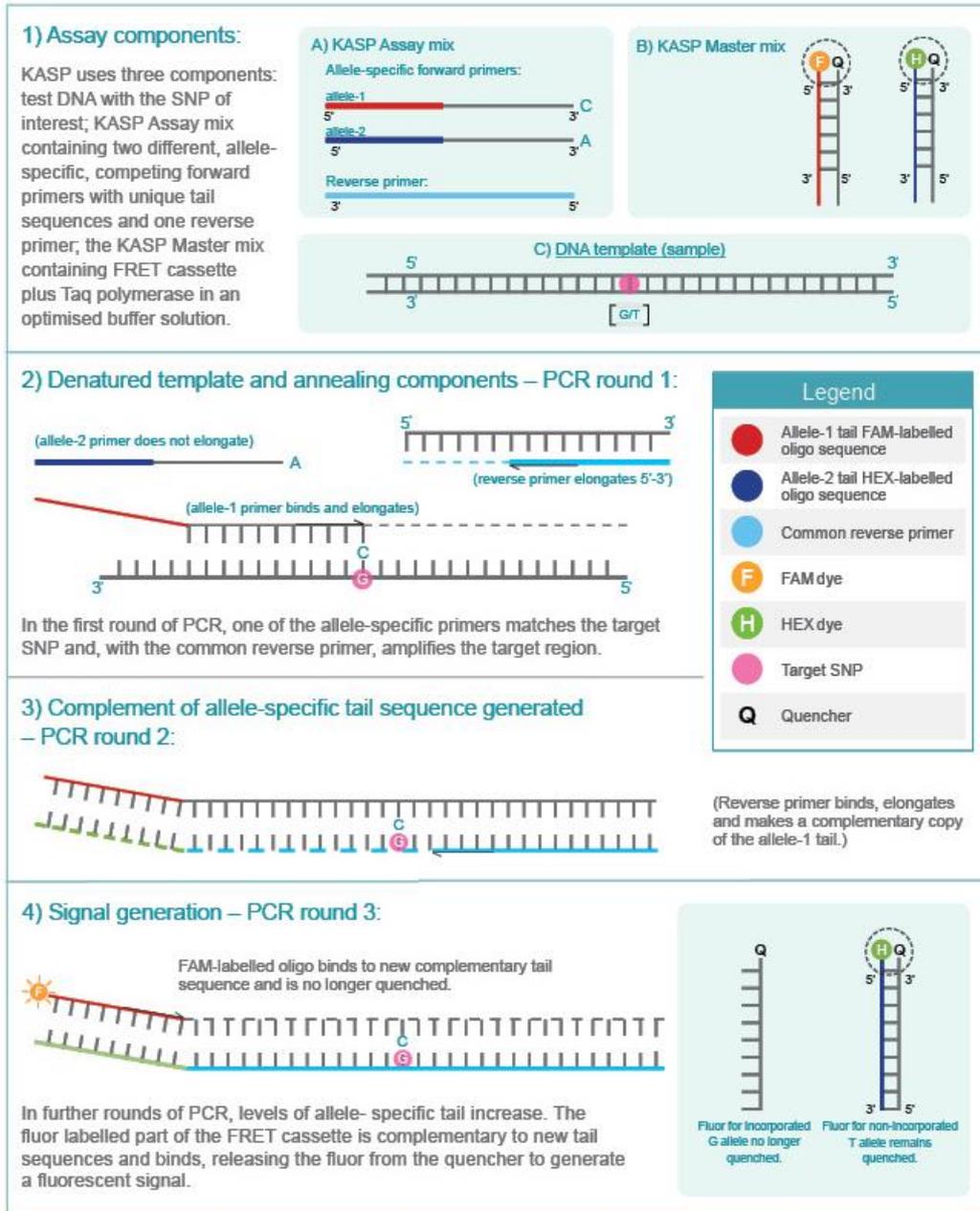


Figura 6. Fases del funcionamiento de las sondas KASP (104)



Figura 7. Ejemplo de reacciones de fluorescencia según el genotipo (104)

7. ANÁLISIS IN SILICO

Se realizó un análisis de las variantes estudiadas de los genes de los receptores β , *ADRB1* y *ADRB2*, con la herramienta *The Variant Effect Predictor* (VEP) de Ensembl para calcular la malignidad de las variantes y la implicación de los cambios en los transcritos (<https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>) (111). Esta herramienta incluye también la puntuación de la herramienta *Sorting Intolerant From Tolerant* (SIFT), que predice si un cambio de aminoácido es susceptible de producir un cambio en la funcionalidad de la proteína codificante, basado en homología de secuencias y similitud físico-química de los aminoácidos implicados. Las variaciones con puntuaciones cercanas al valor cero son más susceptibles de ser deletéreas. Si la puntuación es menor de 0,05 se consideran deletéreas y si es mayor, se considera que serían toleradas.

Para analizar el nivel de expresión genética según los SNPs estudiados de los genes *ADRB1* y *ADRB2* en tejido cardíaco y en sangre se utilizó la herramienta *The Genotype-Tissue Expression* (GTEx). Los datos de los análisis descritos se obtuvieron del Portal GTEx (<https://gtexportal.org/home/faq#citePortal>)

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico “*R commander* (V.2.3.0)” del programa “*R statistics* (V.3.6.2.)”.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de la cohorte global de pacientes incluidos en el estudio. Se calcularon las medias y desviaciones estándar (media \pm DS) de las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas (n) y relativas (%) de las variables cualitativas. A continuación, con el fin de controlar posibles factores de confusión, se analizó la asociación entre las covariables y las variables dependientes (eventos primarios) y las variables independientes (variables genéticas) para conocer la influencia de las covariables en la respuesta o su posible asociación con los polimorfismos genéticos. Para ello, en el caso de las variables cualitativas, se realizó el test χ^2 (Chi-cuadrado) de comparación de proporciones. Si la frecuencia era <5 en más del 20% de las celdas de cada una de las tablas de contingencia construidas, se utilizó el test exacto de Fisher. Para comparar las variables cuantitativas con las variables cualitativas, se realizó el test de análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis (no paramétrico), previa comprobación de la normalidad con el test de Shapiro-Wilks y comprobación de varianzas con el test de Barlett.

Las variables que en este análisis bivariante mostraron asociación con los polimorfismos o las variables de respuesta ($p < 0,1$) se incluyeron en el modelo final multivariante.

Posteriormente, se realizó el análisis de asociación entre los polimorfismos y los eventos primarios (bradicardia/hipotensión) de la población total y los pacientes con bisoprolol. Además, se estudió la asociación de los polimorfismos con otros BBs distintos a bisoprolol como objetivo secundario. Para ello, mediante la herramienta en línea SNPStats (112), se llevó a cabo un análisis bivariante mediante un test de hipótesis por tablas de contingencia (test χ^2 - Chi-cuadrado). También se llevó a cabo un análisis multivariante por regresión logística en el que se incluyeron las variables que en los análisis bivariantes previos habían demostrado asociación ($p < 0,1$). Para los análisis de asociación entre los polimorfismos y los eventos primarios (bradicardia/hipotensión) ajustados por los demás polimorfismos, se aplicó la corrección de Bonferroni para controlar el error tipo I. Para ello, dividimos el valor de significancia establecido (0,05) entre el número de polimorfismos estudiados, en este caso 7 SNPs, obteniendo un nuevo valor de significancia más estricto; p -valor= 0,0071.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS

Este estudio se llevó a cabo tras la aprobación por parte del Comité de Ética de la investigación biomédica de la provincia de Granada (CIM/CEI Granada) y de acuerdo con los requerimientos expresados en:

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

- Orden ministerial SAS/3470/2009, por la que se publican las directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (derogada).
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Declaración de Helsinki (revisión de Fortaleza, Brasil, 2013) que define los principios básicos que deben ser respetados en toda investigación científica con seres humanos.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. RECLUTAMIENTO

En el período de abril de 2010 a septiembre de 2013 se trataron 818 pacientes con SCA sometidos a ICP con implantación de stent. En el estudio inicial (106) llevado a cabo por el grupo de investigación se incluyeron 719 pacientes; 402 en el grupo control y 317 en el grupo de intervención. Para nuestro estudio, se incluyeron aquellos pacientes del grupo de intervención del primer estudio que hubieran recibido en tratamiento con BBs, de los cuales fuera posible el acceso a la Historia Clínica Digitalizada y de los que hubiera una cantidad de muestra suficiente almacenada para la realización del genotipado. Se excluyeron 27 pacientes por no recibir tratamiento BB en el ingreso ni al alta hospitalaria y 5 pacientes fueron excluidos por falta de muestra genética disponible para realizar el genotipado. Así, finalmente, fueron incluidos en el estudio 285 pacientes, todos de la rama prospectiva (intervención).

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Entre los 285 pacientes reclutados, 74 (26%) eran mujeres, la edad media fue de $63,5 \pm 12$ años. Todos los pacientes eran caucásicos, salvo 3 (1%) pacientes de etnia gitana, 1 (0,3%) de etnia africana. Respecto a los factores de riesgo de ECV, en el momento de la inclusión 101 (35,4%) pacientes habían sido diagnosticados de diabetes, 174 (61%) de hipertensión, 166 (58,2%) de dislipemia, 109 (38,2%) eran fumadores y 91 (32%) pacientes tenían antecedentes cardíacos. Entre los antecedentes cardiovasculares, 46 (16,1%) pacientes habían tenido previamente una angina, 39

(13,6%) un SCA previo, 15 (5,2%) pacientes un ictus y 13 tenían (4,5%) IC. A 20 (7%) pacientes se les había realizado previamente una ICP y 22 (7,7%) tenían un *stent*. En el ingreso, al realizar la ecocardiografía, 65 (22,8%) pacientes presentaban una FEVI < 50%. Además, 24 (8,4%) pacientes tenían enfermedad respiratoria, 9 (3,1%) insuficiencia renal.

2.1. Variables relacionadas con el tratamiento

Respecto al tratamiento cardiovascular basal de los pacientes, 20 (7%) tomaban AAS, 140 (49%) algún antihipertensivo, 108 (37,8%) antiagregantes, 2 (0,7%) anticoagulantes, 115 (40,3%) hipolipemiantes y 72 (25,2%) pacientes tomaban BBs; los más usados bisoprolol (44,4%) y atenolol (29%).

Tras el ingreso hospitalario, a todos los pacientes se le prescribió un antiagregante y un BB, sólo a un paciente no se le prescribió AAS. A 254 (89,1%) pacientes se les prescribió un antihipertensivo (IECA o ARA-II), a 57 (20%) pacientes diuréticos y a 17 (6%) ivabradina. Ningún paciente tomó antagonistas de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem/verapamilo). A 267 (93,7%) pacientes se les prescribió una estatina para la hipercolesterolemia. Además, 255 (89,4%) pacientes tomaron un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Respecto a la prescripción de BBs, a 143 (50,1%) pacientes se les pautó bisoprolol, a 77 (27%) carvedilol, a 49 (17,2%) atenolol y a 19 (6,6%) nebivolol.

2.2. Variables relacionadas con los eventos primarios y secundarios

Desde el ingreso hospitalario hasta un año de seguimiento después de la prescripción de los BBs, se recogió la aparición de bradicardia y/o hipotensión como eventos primarios. Así, de los 285 pacientes reclutados, se registraron 72 (25,3%) eventos de hipotensión y 55 (19,3%) de bradicardia. Además, como eventos secundarios se registró que los pacientes sufrieran mareos, síncope, que fuera necesario una reducción de la dosis de BB o la suspensión del mismo por mala tolerancia y efectos adversos. Se encontró que 33 (11,5%) pacientes sufrieron mareos, 14 (5%) un síncope, 27 (9,5%) pacientes tuvieron que reducir la dosis del BB y 18 (6,3%) pacientes tuvieron que suspenderlo por los efectos adversos.

2.3. Variables genéticas

Entre los pacientes reclutados, se genotipó la presencia de los polimorfismos seleccionados de los genes *ADRB1*, *ADRB2* y *CYP2D6*.

SNP	Gen	Cromosoma	Alelo de referencia	Alelo alternativo (IUPAC) [^]
rs1801252	<i>ADRB1</i>	10	A	G
rs1801253	<i>ADRB1</i>	10	G	C
rs1042713	<i>ADRB2</i>	5	G	A
rs1042714	<i>ADRB2</i>	5	G	Y
rs3892097	<i>CYP2D6</i>	22	C	T
rs1065852	<i>CYP2D6</i>	22	G	A
rs1080985	<i>CYP2D6</i>	22	G	M

[^]: En la clasificación IUPAC, la letra Y indica que la base alternativa puede ser citosina (C) o timina (T) y la letra M indica las bases adenina (A) o citosina (C). G: guanina

Tabla 3. Características generales de los polimorfismos incluidos en el estudio

Respecto al polimorfismo rs1801252 (*ADRB1*; Ser⁴⁹Gly), solo un paciente (0,3%) reclutado era homocigoto recesivo (*GG*), 75 (26,3%) heterocigotos (*AG*) y 210 (73,4%) homocigotos dominantes (*AA*). Para el polimorfismo rs1801253 (*ADRB1*; Gly³⁸⁹Arg), 15 (5,2%) pacientes eran homocigotos recesivos (*GG*), 130 (45,4%) heterocigotos (*GC*) y 140 (49,3%) *wildtype* (*CC*).

Respecto al polimorfismo rs1042713 (*ADRB2*; Gly¹⁶Arg), 109 (38,1%) pacientes eran homocigotos dominantes (*GG*), 132 (46,1%) heterocigotos (*GA*), y 45 (15,7%) homocigotos recesivos (*AA*). Para el polimorfismo rs1042714 (*ADRB2*; Glu²⁷Gln), 38 (13,2%) pacientes eran homocigotos recesivos (*GG*), 137 (47,9%) heterocigotos (*GC*) y 111 (38,8%) *wildtype* (*CC*).

En relación a los polimorfismos del *CYP2D6*, para el *CYP2D6*4*, 190 (66,4%) pacientes eran *wildtype* (*CC*), 85 (29,7%) heterocigotos (*CT*) y 11 (3,8%) homocigotos recesivos (*TT*). Para el *CYP2D6*10*, 181 (63,2%) pacientes eran *wildtype* (*GG*), 88 (30,7%) heterocigotos (*GA*) y 17 (5,9%) homocigotos recesivos (*AA*). En el caso del *CYP2D6*2*, 34 (11,8%) pacientes eran homocigotos recesivos (*CC*), 92 (32,1%) heterocigotos (*GC*) y 160 (55,9%) *wildtype* (*GG*).

Todos los genotipos y frecuencias alélicas de las variantes genéticas estudiadas se encontraban en el equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$) al compararlas con las poblaciones de referencia, excepto el polimorfismo rs1801252 (*ADRB1*; Ser⁴⁹Gly), cuyas frecuencias genotípicas mostraban diferencias con la población ibérica (IBS_1000) y europea (EUR_1000) incluidas en el "1000 Genomes Project".

POBLACIÓN	GENOTIPO Frecuencia (n)			p-valor	MAF	p-valor
	WT	HET	HOM			
rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser⁴⁹Gly)						
Pacientes	0,734 (210)	0,262 (74)	0,003 (1)		0,134 (76)	
IBS 1000	0,785 (84)	0,178 (19)	0,037 (4)	0,010	0,126 (27)	0,755
EUR 1000	0,771 (388)	0,203 (102)	0,026 (13)	0,014	0,127 (128)	0,675
rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly³⁸⁹Arg)						
Pacientes	0,493 (140)	0,454 (130)	0,052 (15)		0,279 (160)	
IBS 1000	0,523 (56)	0,421 (45)	0,056 (6)	0,830	0,266 (57)	0,709
EUR 1000	0,471 (237)	0,427 (215)	0,101 (51)	0,052	0,315 (317)	0,141
rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly¹⁶Arg)						
Pacientes	0,381 (109)	0,461 (131)	0,157 (45)		0,388 (221)	
IBS 1000	0,355 (38)	0,523 (56)	0,121 (13)	0,486	0,383 (82)	0,899
EUR 1000	0,364 (183)	0,501 (252)	0,135 (68)	0,507	0,386 (388)	0,924
rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu²⁷Gln)						
Pacientes	0,388 (111)	0,479 (136)	0,132 (38)		0,372 (212)	
IBS 1000	0,318 (34)	0,514 (55)	0,166 (18)	0,371	0,425 (91)	0,175
EUR 1000	0,332 (167)	0,517 (260)	0,151 (76)	0,284	0,410 (412)	0,146
rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4)						
Pacientes	0,664 (189)	0,297 (85)	0,038 (11)		0,187 (107)	
IBS 1000	0,738 (79)	0,234 (25)	0,028 (3)	0,403	0,145 (31)	0,166
EUR 1000	0,674 (339)	0,280 (141)	0,046 (23)	0,834	0,186 (187)	0,953
rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10)						
Pacientes	0,632 (180)	0,307 (88)	0,059 (17)		0,213 (122)	
IBS 1000	0,692 (74)	0,271 (29)	0,037 (4)	0,538	0,173 (37)	0,209
EUR 1000	0,646 (325)	0,304 (153)	0,050 (25)	0,826	0,202 (203)	0,587
rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2)						
Pacientes	0,559 (160)	0,321 (91)	0,118 (34)		0,279 (159)	
IBS 1000	0,551 (59)	0,364 (39)	0,084 (9)	0,522	0,266 (57)	0,709
EUR 1000	0,588 (296)	0,336 (169)	0,076 (38)	0,126	0,244 (245)	0,113

WT: *wildtype* or homozygote dominant; HET: heterozygote; HOM: homozygote recessive.

Tabla 4. Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas entre los pacientes reclutados y las poblaciones de referencia.

3. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE COVARIABLES Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS O RESPUESTA.

Se realizó un estudio bivalente para evaluar la asociación de las covariables con los polimorfismos seleccionados y con las variables de respuesta (eventos primarios). Así, si alguna de estas variables estuviese relacionada con algún polimorfismo o influyera en la aparición de eventos primarios (bradicardia o hipotensión), se incluirían en el modelo multivalente para conocer la influencia real de los polimorfismos en la respuesta a los BBs (Tablas 4 y 5).

Si en el análisis de asociación entre las variables y las variantes genéticas o los eventos primarios mostraron asociación con un valor de $p < 0,1$, se consideró estadísticamente significativo para su inclusión en el análisis multivalente.

De los análisis con las variantes genéticas, el polimorfismo rs1801252 (*ADRB1*; Ser⁴⁹Gly) únicamente mostró asociación con el tratamiento concomitante con antihipertensivos ARA-II ($p=0,040$).

El polimorfismo rs1801253 (*ADRB1*; Gly³⁸⁹Arg) mostró una asociación significativa con la edad ($p=0,081$), con ser fumador ($p=0,071$), con el diagnóstico de dislipemia ($p=0,021$), así como con el tratamiento concomitante con ivabradina ($p=0,025$).

Para los dos polimorfismos seleccionados del gen *ADRB2* no se encontró asociación con ninguna de las covariables recogidas.

En relación a los polimorfismos del *CYP2D6*, el *CYP2D6*2* mostró asociación con la raza caucásica ($p=0,096$), con el diagnóstico de dislipemia ($p=0,077$) y con el tratamiento concomitante con estatinas ($p=0,097$) y con IBP ($p=0,086$). Los polimorfismos *CYP2D6*4* y *CYP2D6*10* no mostraron asociación con ninguna covariable.

En el análisis de las covariables con los eventos primarios (bradicardia e hipotensión), las siguientes variables mostraron asociación con la bradicardia: el sexo mujer, el diagnóstico de dislipemia, el tratamiento concomitante con estatinas, IECA, ARA-II, ivabradina e IBP. En el caso de la hipotensión, mostraron asociación el diagnóstico de dislipemia, hipertensión y el tratamiento con ivabradina.

VARIABLE	TOTAL n=285 n (%)	rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser ⁴⁹ Gly)			p-valor	rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly ³⁸⁹ Arg)			p-valor
		A/A	A/G	G/G		G/G	G/C	C/C	
Edad (media ±DS)	63,6 ± 11,9	63,1 ± 12	65 ± 11,9	54 ± NA	0,383	69,2 ± 12,2	62,5 ± 11,5	64 ± 12,2	0,081
Sexo (mujer)	74 (25,9%)	55 (19,2%)	19 (6,6%)	0	1	6 (2,1%)	29 (10,1%)	39 (13,6%)	0,26
Raza caucásica	281 (98,6%)	207 (72,4%)	74 (25,9%)	1 (0,3%)	1	14 (4,9%)	129 (45,1%)	138 (48,4%)	0,212
Factores de riesgo									
Diabetes	101 (35,3%)	79 (27,6%)	21 (7,3%)	1 (0,3%)	0,100	8 (2,8%)	43 (15%)	50 (17,5%)	0,298
Hipertensión	174 (61,2%)	130 (45,5%)	43 (15%)	1 (0,3%)	0,803	8 (2,8%)	75 (26,2%)	91 (31,9%)	0,384
Fumador	109 (38,5%)	81 (28,3%)	28 (9,8%)	0	1	4 (1,4%)	59 (20,6%)	46 (16,1%)	0,071
Dislipemia	166 (58,2%)	123 (43%)	42 (15%)	1 (0,3%)	0,875	7 (2,4%)	66 (23,1%)	93 (32,6%)	0,021
ER	24 (8,4%)	16 (5,6%)	8 (2,8%)	0	0,510	0	10 (3,5%)	14 (4,9%)	0,557
Enfermedad renal	9 (3,1%)	8 (2,8%)	1 (0,3%)	0	0,471	0	4 (1,4%)	5 (1,7%)	1
Antecedentes CV*	91 (31,8%)	65 (22,7%)	25 (8,7%)	1 (0,3%)	0,344	0	40 (14%)	47 (16,4%)	0,849
Tratamiento farmacológico concomitante durante el seguimiento									
Estatinas	267 (93,7%)	196 (68,5%)	70 (24,5%)	1 (0,3%)	1	14 (4,9%)	124 (43,4%)	129 (45,2%)	0,489
IECA	218 (76,2%)	159 (55,6%)	59 (20,6%)	0	0,208	13 (4,5%)	103 (36%)	102 (35,7%)	0,301
ARA-II	36 (12,9%)	29 (10,1%)	6 (2,1%)	1 (0,3%)	0,040	0	14 (4,9%)	22 (7,7%)	0,164
Diurético	57 (20%)	45 (15,8%)	12 (4,2%)	0	0,520	4 (1,4%)	24 (8,4%)	29 (10,2%)	0,662
Ivabradina	17 (6%)	15 (5,3%)	2 (0,7%)	0	0,298	2 (0,7%)	3 (1,1%)	12 (4,2%)	0,025
IBP	255 (89,2%)	188 (65,7%)	66 (23,1%)	1 (0,3%)	1	14 (4,9%)	116 (40,6%)	125 (43,7%)	1

IBP: Inhibidor de la bomba de protones; CV: cardiovascular; SCA: síndrome coronario agudo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; ER: enfermedad respiratoria; *: SCA/ictus/angina/IC

Tabla 5. Características basales de la población y su relación con los polimorfismos estudiados.

Tabla 5 (Continuación). Características basales de la población y su relación con los polimorfismos estudiados

VARIABLE	TOTAL n=285 n (%)	rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly ¹⁶ Arg)			p-valor	rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu ²⁷ Gln)			p-valor
		G/G	G/A	A/A		G/G	G/C	C/C	
Edad	63,6 ± 11,9	64,3 ± 11,3	62,9 ± 12,2	63,8 ± 12,7	0,649	64,7 ± 13,6	62,9 ± 11,2	64 ± 12,3	0,620
Sexo (mujer)	74 (25,9%)	29 (10,1%)	32 (11,2%)	13 (4,5%)	0,807	12 (4,2%)	32 (11,2%)	30 (10,5%)	0,556
Raza caucásica	281 (98,6%)	109 (38,1%)	128 (44,9%)	44 (15,4%)	0,284	38 (13,3%)	136 (47,6%)	108 (37,8%)	0,36
Factores de riesgo									
Diabetes	101 (35,3%)	39 (13,6%)	48 (16,8%)	14 (4,9%)	0,809	12 (4,2%)	45 (15,7%)	44 (15,4%)	0,470
Hipertensión	174 (61,2%)	69 (24,1%)	78 (27,3%)	27 (9,4%)	0,827	24 (8,4%)	82 (28,7%)	68 (23,8%)	0,948
Fumador	109 (38,5%)	41 (14,3%)	56 (19,6%)	12 (4,2%)	0,157	13 (4,5%)	58 (20,3%)	38 (13,3%)	0,344
Dislipemia	166 (58,2%)	60 (21%)	77 (27%)	29 (10,1%)	0,552	20 (7%)	77 (27%)	69 (24,1%)	0,511
ER	24 (8,4%)	9 (3,1%)	9 (3,1%)	6 (2,1%)	0,395	4 (1,4%)	13 (4,5%)	7 (2,4%)	0,579
Enfermedad renal	9 (3,1%)	4 (1,4%)	3 (1%)	2 (0,7%)	0,727	1 (0,3%)	6 (2,1%)	2 (0,7%)	0,587
Antecedentes CV*	91 (31,8%)	37 (12,9%)	40 (14%)	14 (4,9%)	0,828	14 (4,9%)	41 (14,3%)	36 (12,6%)	0,709
Tratamiento farmacológico concomitante durante el seguimiento									
Estatinas	267 (93,7%)	101 (35,3%)	123 (43,1%)	43 (15%)	0,848	35 (12,2%)	125 (43,8%)	107 (37,4%)	0,284
IECA	218 (76,2%)	79 (27,6%)	102 (35,7%)	37 (12,9%)	0,403	28 (9,8%)	101 (35,3%)	89 (31,1%)	0,456
ARA-II	36 (12,9%)	13 (4,5%)	18 (6,3%)	5 (1,7%)	0,865	4 (1,4%)	19 (6,6%)	13 (4,5%)	0,852
Diurético	57 (20%)	19 (6,7%)	28 (9,8%)	10 (3,5%)	0,722	11 (3,9%)	22 (7,7%)	24 (8,4%)	0,157
Ivabradina	17 (6%)	4 (1,4%)	9 (3,2%)	4 (1,4%)	0,364	2 (0,7%)	8 (2,8%)	7 (2,5%)	1
IBP	255 (89,2%)	102 (35,7%)	114 (39,9%)	39 (13,6%)	0,168	36 (12,6%)	120 (42%)	99 (34,6%)	0,455

IBP: Inhibidor de la bomba de protones; CV: cardiovascular; SCA: síndrome coronario agudo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; ER: enfermedad respiratoria; *: SCA/ictus/angina/IC

Tabla 5 (Continuación). Características basales de la población y su relación con los polimorfismos estudiados

VARIABLE	TOTAL n=286 n (%)	rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4)			p- valor	rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10)			p- valor
		C/C	C/T	T/T		G/G	G/A	A/A	
Edad	63,6 ± 11,9	63,7 ± 12,1	63,6 ± 11,8	62,1 ± 12	0,91	64 ± 12	62,6 ± 12,1	64, 9 ± 11,2	0,581
Sexo (mujer)	74 (25,9%)	45 (15,7%)	26 (9,1%)	3 (1%)	0,456	45 (15,7%)	24 (8,4%)	5 (1,7%)	0,861
Raza caucásica	281 (98,6%)	186 (65,2%)	84 (29,4%)	11 (3,8%)	1	177 (62,1%)	87 (30,4%)	17 (5,9%)	1
Factores de riesgo									
Diabetes	101 (35,3%)	68 (23,8%)	28 (9,8%)	5 (1,7%)	0,663	67 (23,5%)	26 (9,1%)	8 (2,8%)	0,281
Hipertensión	174 (61,2%)	109 (38,2%)	59 (20,6%)	6 (2,1%)	0,165	105 (36,8%)	58 (20,3%)	11 (3,8%)	0,465
Fumador	109 (38,5%)	73 (25,6%)	34 (11,4%)	2 (0,7%)	0,405	67 (23,5%)	38 (13,3%)	4 (1,4%)	0,282
Dislipemia	166 (58,2%)	111 (38,9%)	49 (17,1%)	6 (2,1%)	0,954	106 (37,1%)	51 (17,8%)	9 (3,1%)	0,891
ER	24 (8,4%)	16 (5,6%)	8 (2,8%)	0	0,727	16 (5,6%)	7 (2,4%)	1 (0,3%)	1
Enfermedad renal	9 (3,1%)	5 (1,7%)	4 (1,4%)	0	0,625	5 (1,7%)	4 (1,4%)	0	0,703
Antecedentes CV *	91 (31,8%)	58 (20,3%)	30 (10,5%)	3 (1%)	0,748	56 (19,6%)	31 (10,8%)	4 (1,4%)	0,596
Tratamiento farmacológico concomitante durante el seguimiento									
Estatinas	268 (93,7%)	176 (61,7%)	80 (28%)	11 (3,8%)	1	168 (58,9%)	82 (28,7%)	17 (5,9%)	0,842
IECA	218 (76,2%)	143 (50%)	67 (23,4%)	8 (2,8%)	0,757	135 (47,2%)	70 (24,5%)	13 (4,5%)	0,672
ARA-II	36 (12,9%)	19 (6,6%)	15 (5,2%)	2 (0,7%)	0,129	19 (6,6%)	14 (4,9%)	3 (1%)	0,359
Diurético	57 (20%)	37 (13%)	19 (6,7%)	1 (0,3%)	0,652	37 (13%)	17 (6%)	3 (1,1%)	0,968
Ivabradina	17 (6%)	13 (4,6%)	3 (1,1%)	1 (0,3%)	0,369	13 (4,6%)	3 (1,1%)	1 (0,3%)	0,431
IBP	255 (89,2%)	167 (58,4%)	77 (26,9%)	11 (3,8%)	0,601	158 (55,2%)	80 (28%)	17 (5,9%)	0,279

IBP: Inhibidor de la bomba de protones; CV: cardiovascular; SCA: síndrome coronario agudo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; ER: enfermedad respiratoria; *: SCA/ictus/angina/IC

Tabla 5 (Continuación). Características basales de la población y su relación con los polimorfismos estudiados

VARIABLE	TOTAL n=286 n (%)	rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2)			P-valor
		C/C	C/G	G/G	
Edad	63,6 ± 11,9	65,5 ± 12,7	61,7 ± 10,9	64,2 ± 12,3	0,153
Sexo (mujer)	74 (25,9%)	9 (3,1%)	22 (7,7%)	43 (15%)	0,871
Raza caucásica	281 (98,6%)	32 (11,2%)	90 (31,8%)	159 (55,6%)	0,096
Factores de riesgo					
Diabetes	101 (35,3%)	8 (2,8%)	33 (11,5%)	60 (21%)	0,296
Hipertensión	174 (61,2%)	21 (7,3%)	59 (20,7%)	94 (7,3%)	0,634
Fumador	109 (38,5%)	15 (5,2%)	38 (13,3%)	57 (19,9%)	0,517
Dislipemia	166 (58,2%)	15 (5,2%)	60 (21%)	91 (31,8%)	0,077
Enfermedad respiratoria	24 (8,4%)	2 (0,7%)	7 (2,4%)	15 (5,2%)	0,864
ER	9 (3,1%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	6 (2,1%)	0,887
Antecedentes CV*	91 (31,8%)	10 (3,5%)	31 (10,8%)	50 (17,5%)	0,876
Tratamiento farmacológico concomitante durante el seguimiento					
Estatinas	267 (93,7%)	33 (11,5%)	81 (28,4%)	153 (53,5%)	0,097
IECA	218 (76,2%)	28 (9,8%)	73 (25,5%)	117 (40,9%)	0,307
ARA-II	36 (12,9%)	4 (1,4%)	9 (3,1%)	23 (8%)	0,642
Diurético	57 (20%)	8 (2,8%)	22 (7,7%)	27 (9,5%)	0,340
Ivabradina	17 (6%)	2 (0,7%)	9 (3,2%)	6 (2,1%)	0,131
IBP	255 (89,2%)	31 (10,8%)	76 (26,6%)	148 (41,7%)	0,086

IBP: Inhibidor de la bomba de protones; CV: cardiovascular; SCA: síndrome coronario agudo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; ER: enfermedad renal; *: SCA/ictus/angina/IC

Tabla 6. Características basales de la población y su relación con el evento bradicardia

VARIABLE	TOTAL	BRADICARDIA		OR (IC 95%); p-valor
		SI (n=55)	NO (n=230)	
Edad	63,6 ± 11,9	64,2 ± 12,3	63,4 ± 11,9	P=0,712
Sexo (mujer)	74 (25,9%)	7 (12,7%)	67 (29,1%)	0,35 (0,15-0,82); p=0,012
Raza caucásica	281 (98,6%)	55 (100%)	226 (98,2%)	P=0,324
Factores de riesgo				
Diabetes	101 (35,3%)	12 (21,8%)	89 (38,6%)	0,44 (0,22-0,88); p=0,018
Hipertensión	174 (61,2%)	26 (47,2%)	148 (64,3%)	0,50 (0,27-0,90); p=0,019
Fumador	109 (38,5%)	21 (19,3%)	88 (38,2%)	1 (0,54-1,83); p=0,991
Dislipemia	166 (58,2%)	27 (49%)	139 (60,4%)	0,63 (0,35-1,14); p=0,125
Enfermedad respiratoria	24 (8,4%)	7 (12,7%)	17 (7,4%)	1,83 (0,72-4,65); P=0,200
ER	9 (3,1%)	2 (3,6%)	7 (3%)	1,22 (0,11-6,55); p=0,821
Antecedentes CV*	91 (31,8%)	16 (29%)	75 (32,6%)	1,18 (0,62-2,25); p=0,615
Tratamiento concomitante				
Estatinas	267 (93,7%)	48 (87,2%)	219 (95,2%)	0,34 (0,13-0,93); p=0,029
IECA	218 (76,2%)	48 (87,2%)	170 (74%)	2,42 (1,04 – 5,64); p=0,035
ARA-II	36 (12,9%)	3 (5,4%)	33 (14,3%)	0,34 (0,1-1,16); p=0,074
Diurético	57 (20%)	9 (16,3%)	48 (20,8%)	0,7 (0,32-1,53); p=0,444
Ivabradina	17 (6%)	6 (10,9%)	11 (4,8%)	2,44 (0,86- 6,91); p=0,086
IBP	255 (89,2%)	45 (81,8%)	210 (91,3%)	0,43 (0,19-0,98); p=0,039

Tabla 7. Características basales de la población y su relación con el evento hipotensión

VARIABLE	TOTAL	HIPOTENSIÓN		OR (IC 95%); p-valor
		SI (n=72)	NO (n=213)	
Edad	63,6 ± 11,9	62,1 ± 10,9	64,1 ± 12,3	P=0,171
Sexo (mujer)	74 (25,9%)	20 (27,7%)	54 (25,3%)	1,13 (0,62-2,07); p=0,684
Raza caucásica	281 (98,6%)	72 (100%)	209 (98,1%)	P=0,241
Factores de riesgo				
Diabetes	101 (35,3%)	15 (20,8%)	86 (40,1%)	0,39 (0,21-0,73); p<0,01
Hipertensión	174 (61,2%)	32 (44,4%)	142 (66,6%)	0,40 (0,23-0,69); p<0,01
Fumador	109 (38,5%)	30 (41,6%)	79 (37%)	1,21 (0,7-2,09); p=0,489
Dislipemia	166 (58,2%)	42 (58,3%)	124 (58,2%)	1 (0,58-1,73); p=0,986
Enfermedad respiratoria	24 (8,4%)	6 (8,3%)	18 (8,4%)	0,98 (0,38-2,59); p=0,975
ER	9 (3,1%)	3 (4,1%)	6 (2,8%)	1,49 (0,23-7,23) P=0,571
Antecedentes CV*	91 (31,8%)	23 (31,9%)	68 (31,9%)	1 (0,56-1,788); p=0,997
Tratamiento concomitante				
Estatinas	267 (93,7%)	67 (93%)	200 (93,8%)	0,87 (0,27-3,23) P=0,782
IECA	218 (76,2%)	57 (79,1%)	161 (75,5%)	1,23 (0,64-2,35); p=0,535
ARA-II	36 (12,9%)	8 (11,1%)	28 (13,1%)	0,83 (0,36-1,90); p=0,653
Diurético	57 (20%)	17 (23,6%)	40 (18,7%)	1,34 (0,70-2,34); p=0,385
Ivabradina	17 (6%)	9 (12,5%)	8 (3,7%)	3,66 (1,36-9,88); p=0,007
IBP	255 (89,2%)	65 (90,2%)	190 (89,2%)	1,12 (0,46-2,74); p=0,797

4. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS Y LOS EVENTOS PRIMARIOS

En este análisis se comparó la respuesta a los BBs (bisoprolol/carvedilol/atenolol/nebivolol) en la población total con las variables bradicardia e hipotensión en función de la presencia de los diferentes polimorfismos.

4.1. Análisis de asociación en la población total con distintos BBs (objetivo primario)

En este primer análisis bivalente se encontró asociación entre el polimorfismo del *CYP2D6*10* y el conjunto de BBs para el evento bradicardia ($p=0,046$) y con el modelo ajustado por las covariables ($p=0,03$). Se observó una tendencia no significativa con el polimorfismo *CYP2D6*4* ($p=0,07$).

Para el evento hipotensión se encontró asociación estadísticamente significativa con los dos polimorfismos estudiados del gen *ADRB2*; rs1042713 (Gly¹⁶Arg) ($p=0,015$) y rs1042714 (Glu²⁷Gln) ($p<0,01$). Con los modelos ajustados por las covariables se mantuvo la asociación para ambos polimorfismos (Gly¹⁶Arg; $p=0,027$) y Glu²⁷Gln; $p<0,01$). Para el polimorfismo rs1042714 (Glu²⁷Gln), en un principio, se observa una posible asociación con el modelo ajustado por los polimorfismos ($p=0,01$), pero la asociación no es significativa aplicando la corrección de Bonferroni descrita anteriormente.

		BRADICARDIA		OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) Ψ	p-valor	OR (IC 95%) δ	p-valor
		SI (n= 55)	NO (n= 230)						
rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser ⁴⁹ Gly) †	A/A	40 (72,7%)	170 (73,9%)	0,94 (0.49-1.83)	0,86	0,94 (0.47-1.91)	0,87	0,85 (0.43-1.70)	0,85
	A/G - G/G	15 (27,3%)	60 (26,1%)						
rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly ³⁸⁹ Arg) †	C/C	26 (47,3%)	114 (49,6%)	0,91 (0.51-1.64)	0,76	0,87 (0.45-1.66)	0,67	0,92 (0.50-1.68)	0,78
	G/C - G/G	29 (52,7%)	116 (50,4%)						
rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly ¹⁶ Arg) †	G/G	19 (34,5%)	90 (39,1%)	0,82 (0,44-1,52)	0,53	0,99 (0.51-1.92)	0,99	0,80 (0.38-1.68)	0,55
	G/A - A/A	36 (65,5%)	140 (60,9%)						
rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu ²⁷ Gln) ^	G/C - C/C	50 (90,9%)	197 (85,7%)	1,68 (0,62-4,51)	0,28	1,55 (0.54-4.44)	0,4	1,47 (0.47-4.60)	0,5
	G/G	5 (9,1%)	33 (14,3%)						
rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4) †	C/C	42 (76,4%)	147 (63,9%)	1,82 (0,93 -3,59)	0,07	1,86 (0.90-3.84)	0,08	0,70 (0.08-6.23)	0,74
	C/T - T/T	13 (23,6%)	83 (36,1%)						
rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10) †	G/G	41 (74,5%)	139 (60,4%)	1,92 (0,99-3,72)	0,046	2,13 (1.04-4.37)	0,03	2,49 (0.29-21.15)	0,35
	G/A - A/A	14 (25,4%)	91 (39,6%)						
rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2) †	G/G	29 (52,7%)	131 (57%)	0,84 (0,47-1,52)	0,57	1,08 (0.57-2.03)	0,82	1,01 (0.54-1.88)	0,99
	C/G - C/C	26 (47,3%)	99 (43%)						

†: Modelo dominante; ^: modelo recesivo; Ψ : ajustado por las covariables; δ : ajustado por los polimorfismos

Tabla 8. Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte global (n=285) de pacientes tratados con BBs con el evento bradicardia

HIPOTENSIÓN				OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) ^ψ	p-valor	OR (IC 95%) ^δ	p-valor
		SI (n=72)	NO (n=213)						
rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser ⁴⁹ Gly) †	A/A	55 (76%)	155 (72,8%)	1,21 (0,65-2,25)	0,54	1.27 (0.66-2.45)	0,46	1.15 (0.60-2.20)	0,68
	A/G - G/G	17 (23,6%)	58 (27,2%)						
rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly ³⁸⁹ Arg) ^	C/C - G/C	67 (93,1%)	203 (95,3%)	0,66 (0,22-2)	0,47	0.63 (0.19-2.13)	0,47	0.83 (0.26-2.69)	0,76
	G/G	5 (6,9%)	10 (4,7%)						
rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly ¹⁶ Arg) †	G/G	19 (26,4%)	90 (42,2%)	0,49 (0,28-0,88)	0,015	0.51 (0.28-0.94)	0,027	0.71 (0.36-1.41)	0,32
	G/A - A/A	53 (73,6%)	123 (57,8%)						
rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu ²⁷ Gln) ^	G/G	2 (2,8%)	36 (16,9%)	0,14 (0,03-0,60)	<0,01	0,12 (0,02-5,32)	<0,01	0,17 (0,03-0,84)	0,01
	C/C - G/C	70 (97,2%)	177 (83,1%)						
rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4) †	C/C	52 (72,2%)	137 (64,3%)	1,44 (0,80-2,59)	0,21	1.38 (0.75-2.56)	0,3	3.37 (0.73-15.49)	0,1
	C/T - T/T	20 (27,8%)	76 (35,7%)						
rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10) †	G/G	48 (66,7%)	132 (62%)	1,23 (0,70-2,15)	0,47	1.20 (0.66-2.16)	0,55	0.40 (0.09-1.75)	0,23
	G/A - A/A	24 (33,3%)	81 (38%)						
rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2) ^	C/G - G/G	63 (87,5%)	188 (88,3%)	0,93 (0,41-2,10)	0,86	0.62 (0.18-2.12)	0,45	1.11 (0.47-2.60)	0,82
	C/C	9 (12,5%)	25 (11,7%)						

†: Modelo dominante; ^: modelo recesivo; ^ψ: ajustado por las covariables; ^δ: ajustado por los polimorfismos

Tabla 9. Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte global (n=285) de pacientes tratados con BBs con el evento hipotensión

4.2. Análisis de asociación con bisoprolol (objetivo primario)

Tras realizar el primer análisis en la población total, se analizó la asociación de los polimorfismos únicamente en los pacientes en tratamiento con bisoprolol para los eventos primarios.

Para el evento bradicardia no se encontró asociación con ningún polimorfismo en la cohorte de pacientes tratados con bisoprolol. En el caso del evento hipotensión, se observó la misma asociación para el polimorfismo rs1042714 (Glu²⁷Gln) demostrada en el análisis de la población total ($p=0,02$) y se mantuvo la asociación en el modelo ajustado por las covariables ($p<0,01$)

4.3. Análisis de asociación con otros BBs (objetivo secundario)

Como objetivo secundario, se analizó la asociación de los polimorfismos y otros BBs prescritos distintos a bisoprolol para los eventos primarios. Dado el bajo número de pacientes en tratamiento con otros BBs en cada grupo, se analizó de forma conjunta (atenolol/carvedilol/nebivolol).

Para el evento de bradicardia no se encontró asociación con ningún polimorfismo en este grupo de pacientes. Sin embargo, para el evento hipotensión, se encontró la misma asociación observada anteriormente en la cohorte total y en la población de bisoprolol, para el polimorfismo rs1042714 (Glu²⁷Gln), $p<0,01$. Para el modelo ajustado con las covariables ($p=0,02$) se mantuvo la asociación significativa.

	BRADICARDIA		OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) ^ψ	p-valor	OR (IC 95%) ^δ	p-valor	
	SI (n= 28)	NO (n= 115)							
rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser ⁴⁹ Gly) †	A/A	21 (75%)	81 (70.4%)	1,26 (0.49-3,24)	0,63	1.59 (0.54-4.70)	0,39	1.28 (0.47-3.46)	0,62
	A/G - G/G	7 (25%)	34 (29.6%)						
rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly ³⁸⁹ Arg) †	C/C	15 (53.6%)	58 (50.4%)	1.13 (0.50-2.59)	0,77	1.08 (0.41-2.87)	0,88	1.09 (0.45-2.64)	0,84
	G/C - G/G	13 (46.4%)	57 (49.6%)						
rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly ¹⁶ Arg) †	G/G	9 (32.1%)	48 (41.7%)	0.66 (0.28-1.59)	0,35	0.86 (0.32-2.31)	0,76	0.69 (0.24-1.99)	0,49
	G/A - A/A	19 (67.9%)	67 (58.3%)						
rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu ²⁷ Gln) ^	G/C - C/C	26 (92.9%)	100 (87%)	1.95 (0.42-9.07)	0,36	2.08 (0.39-11.14)	0,36	1.47 (0.26-8.47)	0,66
	G/G	2 (7.1%)	15 (13%)						
rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4) †	C/C	21 (75%)	72 (62.6%)	1.79 (0.70-4.56)	0,21	1.95 (0.66-5.75)	0,21	-	0,17
	C/T - T/T	7 (25%)	43 (37.4%)						
rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10) †	G/G	21 (75%)	67 (58.3%)	2.15 (0.85-5.46)	0,095	2.58 (0.88-7.59)	0,07	-	0,08
	G/A- A/A	7 (25%)	48 (41.7%)						
rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2) †	G/G	14 (50%)	67 (58.3%)	0.72 (0.31-1.64)	0,43	0.91 (0.35-2.39)	0,85	0.96 (0.39-2.36)	0,92
	C/G - C/C	14 (50%)	48 (41.7%)						

†: Modelo dominante; ^: modelo recesivo; ψ: ajustado por las covariables; δ: ajustado por los polimorfismos

Tabla 10. Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con bisoprolol y el evento bradicardia (n=143)

		HIPOTENSIÓN		OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) ^ψ	p-valor	OR (IC 95%) ^δ	p-valor
		SI (n=38)	NO (n=105)						
rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser ⁴⁹ Gly) †	A/A	31 (81.6%)	71 (67.6%)	2.12 (0.85-5.30)	0,09	2.69 (0.98-7.41)	0,045	2.14 (0.81-5.69)	0,11
	A/G - G/G	7 (18.4%)	34 (32.4%)						
rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly ³⁸⁹ Arg) ^	C/C - G/C	36 (94.7%)	102 (97.1%)	0.53 (0.08-3.30)	0,51	0.23 (0.03-1.85)	0,18	0.77 (0.11-5.20)	0,79
	G/G	2 (5.3%)	3 (2.9%)						
rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly ¹⁶ Arg) †	G/G	11 (28.9%)	46 (43.8%)	0.52 (0.23-1.16)	0,1	0.49 (0.20-1.16)	0,09	0.66 (0.25-1.70)	0,38
	G/A - A/A	27 (71%)	59 (56.2%)						
rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu ²⁷ Gln) ^	G/G	1 (2,6%)	16 (15.2%)	0,15 (0,02-0,15)	0,02	0,05 (0,003- 0,75)	<0,01	0,17 (0,02-1,56)	0,065
	C/C - G/C	37 (97.4%)	89 (84.8%)						
rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4) †	C/C	27 (71%)	66 (62.9%)	1.45 (0.65-3.24)	0,36	1.20 (0.51-2.84)	0,68	1.29 (0.14-11.57)	0,82
	C/T - T/T	11 (28.9%)	39 (37.1%)						
rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10) †	G/G	25 (65.8%)	63 (60%)	1.28 (0.59-2.78)	0,53	1.12 (0.49-2.58)	0,79	0.75 (0.10-5.76)	0,78
	G/A - A/A	13 (34.2%)	42 (40%)						
rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2) ^	C/G - G/G	34 (89.5%)	93 (88.6%)	1.10 (0.33-3.63)	0,88	0.96 (0.27-3.43)	0,95	1.15 (0.31-4.19)	0,83
	C/C	4 (10.5%)	12 (11.4%)						

†: Modelo dominante; ^: modelo recesivo; ψ: ajustado por las covariables; δ: ajustado por los polimorfismos

Tabla 11. Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con bisoprolol y el evento hipotensión (n=143)

		BRADICARDIA		OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) ^ψ	p-valor	OR (IC 95%) ^δ	p-valor
		SI (n= 29)	NO (n= 116)						
rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser ⁴⁹ Gly) †	A/A	20 (69%)	90 (77.6%)	0.64 (0.26-1.58)	0,34	0.49 (0.18-1.32)	0,16	0.53 (0.20-1.38)	0,2
	A/G	9 (31%)	26 (22.4%)						
rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly ³⁸⁹ Arg) †	C/C	11 (37.9%)	56 (48.3%)	0.65 (0.28-1.51)	0,32	0.41 (0.15-1.19)	0,09	0.63 (0.26-1.53)	0,3
	G/C - G/G	18 (62.1%)	60 (51.7%)						
rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly ¹⁶ Arg) ^	G/A - G/G	26 (89.7%)	96 (82.8%)	1.81 (0.50-6.55)	0,34	1.71 (0.43-6.76)	0,43	1.32 (0.24-7.11)	0,75
	A/A	3 (10.3%)	20 (17.2%)						
rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu ²⁷ Gln) †	C/C	7 (24.1%)	44 (37.9%)	0.52 (0.21-1.32)	0,15	0.55 (0.20-1.52)	0,24	0.50 (0.15-1.71)	0,25
	G/C - G/G	22 (75.9%)	72 (62.1%)						
rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4) †	C/C	23 (79.3%)	76 (65.5%)	2.02 (0.76-5.36)	0,14	2.74 (0.87-8.67)	0,07	1.81 (0.14-22.99)	0,66
	C/T - T/T	6 (20.7%)	40 (34.5%)						
rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10) †	G/G	22 (75.9%)	73 (62.9%)	1.85 (0.73-4.69)	0,18	2.88 (0.94-8.83)	0,05	1.24 (0.11-14.68)	0,86
	G/A- A/A	7 (24,1%)	43 (37,1%)						
rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2) ^	G/G - G/G	25 (86.2%)	102 (87.9%)	0.86 (0.26-2.83)	0,8	0.99 (0.27-3.65)	0,99	1.11 (0.31-4.00)	0,87
	C/C	4 (13.8%)	14 (12.1%)						

†: Modelo dominante; ^: modelo recesivo; ψ: ajustado por las covariables; δ: ajustado por los polimorfismos

Tabla 12. Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con carvedilol/atenolol/nebivolol y el evento bradicardia

	HIPOTENSIÓN		OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%) ^ψ	p-valor	OR (IC 95%) ^δ	p-valor	
	SI (n=37)	NO (n=108)							
rs1801252 (10:115804036A>G; ADRB1; Ser ⁴⁹ Gly) †	A/A	26 (70.3%)	84 (77.8%)	0.68 (0.29-1.56)	0,36	0.60 (0.24-1.46)	0,26	0.74 (0.29-1.88)	0,53
	A/G	11 (29.7%)	24 (22.2%)						
rs1801253 (10:115805056G>C; ADRB1; Gly ³⁸⁹ Arg) ^	C/C - G/C	35 (94.6%)	101 (93.5%)	1.21 (0.24-6.12)	0,81	1.78 (0.29-11.02)	0,52	2.01 (0.30-13.43)	0,45
	G/G	2 (5.4%)	7 (6.5%)						
rs1042713 (5:148206440G>A; ADRB2; Gly ¹⁶ Arg) †	G/G	9 (24.3%)	44 (40.7%)	0.47 (0.20-1.09)	0,06	0.53 (0.22-1.30)	0,15	0.79 (0.29-2.18)	0,65
	G/A - A/A	28 (75.7%)	64 (59.3%)						
rs1042714 (5:148206473G>C; ADRB2; Glu ²⁷ Gln) ^	G/G	1 (2.7%)	20 (18.5%)	0,12 (0,01-0,12)	<0,01	0,14 (0,01-1,16)	0,02	0,14 (0,01-1,26)	0,037
	C/C - G/C	36 (97.3%)	88 (81.5%)						
rs3892097 (22:42524947C>T; CYP2D6*4) †	C/C	28 (75.7%)	71 (65.7%)	1.62 (0.69-3.79)	0,25	1.64 (0.66-4.04)	0,27	5.20 (0.41-65.29)	0,2
	C/T - T/T	9 (24.3%)	37 (34.3%)						
rs1065852 (22:42526694G>A; CYP2D6*10) ^	G/G - G/A	34 (91.9%)	104 (96.3%)	0.44 (0.09-2.05)	0,31	0.47 (0.09-2.45)	0,38	0.16 (0.01-2.50)	0,17
	A/A	3 (8.1%)	4 (3.7%)						
rs1080985 (22:42528382G>C; CYP2D6*2) ^	C/G - G/G	32 (86.5%)	95 (88%)	0.88 (0.29-2.65)	0,82	1.18 (0.35-3.92)	0,79	1.15 (0.35-3.72)	0,82
	C/C	5 (13.5%)	13 (12%)						

†: Modelo dominante; ^: modelo recesivo; ^ψ: ajustado por las covariables; ^δ: ajustado por los polimorfismos

Tabla 13. Análisis de asociación de los polimorfismos en la cohorte pacientes tratados con carvedilol/atenolol/nebivolol y el evento hipotensión

5. ANÁLISIS IN SILICO

Con el fin de conocer el efecto de las variantes de los genes de los receptores beta y la expresión genética en tejido cardiaco y en sangre, se realizaron los análisis in silico para los SNPs estudiados de los genes *ADRB1* y *ADRB2*. Los cambios de alelo de los cuatro SNPs producen variantes sin sentido que resultan en cambios de aminoácidos en las secuencias. Para los cuatro SNPs, estos cambios en la proteína parecen ser tolerados ($p > 0,05$) aunque, para el rs1042713, la puntuación de la herramienta SIFT es cercana al umbral de significancia, con un p-valor = 0,07.

SNPs	Gen	Alelo referencia	Alelo alternativo	Consecuencia	Elemento	SIFT	
rs1042713	<i>ADRB2</i>	G	A	Variante sin sentido	Transcritos codificadores de proteínas	0,07	Tolerado
rs1042714	<i>ADRB2</i>	G	C			0,36	Tolerado
rs1801252	<i>ADRB1</i>	A	G			0,87	Tolerado
rs1801253	<i>ADRB1</i>	G	C			1	Tolerado

SIFT: *Sorting Intolerant From Tolerant*, herramienta basada en homología de secuencia que predice si el cambio de aminoácido afecta a la funcionalidad de la proteína.

Tabla 14. Resultados de predicción del efecto de las variantes de los SNPs de los genes *ADRB1* y *ADRB2*

Los análisis GTEX mostraron resultados interesantes en la expresión de los SNPs. Para el rs1042713 (*ADRB2*), los datos muestran que el genotipo GG tiene mayor expresión en la arteria aorta y en sangre general. Igualmente, para el rs1042714 (*ADRB2*), el genotipo GG muestra mayor expresión en sangre general.

Para los SNPs del gen *ADRB1*, se observó que en el caso del rs1801252 hay una mayor expresión del genotipo AA en la arteria coronaria y en el apéndice atrial del corazón, y para el rs1801253 se observó una mayor expresión del genotipo GG igualmente en estos dos tejidos, así como en la arteria aorta.

SNPs	Gen	p-valor	Tejido
<i>rs1042713</i>	<i>ADRB2</i>	0,056	Sangre total
		0,012	Arteria aorta
<i>rs1042714</i>	<i>ADRB2</i>	0,00019	Sangre total
<i>rs1801252</i>	<i>ADRB1</i>	0,017	Arteria coronaria
		0,00017	Apéndice atrial del corazón
<i>rs1801253</i>	<i>ADRB1</i>	0,032	Arteria aorta
		0,046	Arteria coronaria
		0,0044	Apéndice atrial del corazón

Tabla 15. Análisis de expresión genética en tejidos



Figura 8. EQTL – Diagrama de violín de expresión para el rs1042714 (ADRB2) en sangre total

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los BBs son una familia de fármacos ampliamente utilizados en múltiples enfermedades cardiovasculares. En la última década, se ha estudiado la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta y tolerancia a los BBs en varias de estas patologías, especialmente en IC e hipertensión (74, 94, 113, 114). En estos pacientes, los polimorfismos de los genes de los receptores beta (*ADRB1*, *ADRB2*) han mostrado un efecto en la presión sanguínea según el genotipo funcional y, también, se ha estudiado en profundidad el papel de las enzimas metabolizadoras, como es el *CYP2D6*, en el nivel plasmático de los BBs y sus efectos como la bradicardia o la disminución de la presión arterial, aunque aún no se ha establecido un consenso sobre estos hallazgos (114-116). Por otro lado, la evidencia actualmente disponible en pacientes con SCA es bastante limitada en cuanto a la influencia de los genes de los receptores beta (*ADRB1*, *ADRB2*) y el papel del *CYP2D6*. (74)

En este estudio se evaluó si las variantes genéticas de los genes *ADRB1*, *ADRB2* y *CYP2D6* se asocian con la aparición de bradicardia e hipotensión como principales efectos adversos de los BBs en pacientes con SCA sometidos a ICP.

1. GEN *ADRB2* (RS1042713, RS1042714)

Los genes *ADRB1* y *ADRB2* codifican los receptores beta 1 y beta 2 respectivamente. Ambos receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (RAPG), la cual es la mayor familia de moléculas de señalización en el genoma y son la diana de numerosos fármacos. Los RAPG son receptores

transmembrana de siete dominios helicoidales, con un extremo extracelular amino-terminal, tres bucles extracelulares y tres intracelulares y un extremo carboxi-terminal (67, 117).

La activación de los receptores beta se produce, principalmente, por unión a la subunidad alfa de la proteína $G_{\alpha s}$ que activa la enzima adenilciclase y convierte el adenosín-5'-trifosfato (ATP) en el derivado cíclico adenosín monofosfato (cAMP), activando a las proteín-quinasa dependientes de cAMP, más conocidas como proteín-quinasa A (117, 118). Aunque los receptores beta 1 se expresan en gran medida en tejido cardíaco, los receptores beta 2 también se expresan en los cardiomiocitos de forma menos extensa. Se distribuyen en la superficie celular y en zonas concretas que median señalizaciones específicas como la señalización de la proteína $G_{\alpha i}$. Además, los receptores beta 2 tienen una alta expresión en los vasos sanguíneos y la vascularización del músculo liso (117).

Los polimorfismos más relevantes del gen *ADRB2*, Gly¹⁶Arg y Glu²⁷Gln, se encuentran en el extremo amino-terminal y afectan a la pérdida de expresión del receptor, proceso conocido como *downregulation* o regulación a la baja, mediada por agonistas (117). En este sentido, se ha hipotetizado que, si los receptores son “hipofuncionales”, sus efectos vasodilatadores serán menores y que, por tanto, pueden estar relacionados con un mayor efecto de hipertensión (113).

En base a esta premisa, se ha postulado que el polimorfismo Gly¹⁶ (G) puede estar asociado con la hipertensión (113, 119). Al ser un polimorfismo hipofuncional, los efectos vasodilatadores esperados de los receptores beta 2 serían menores (118). Igualmente, el polimorfismo Glu²⁷ (G) se ha relacionado con un mayor aumento de

presión sanguínea (120). Varios grupos han estudiado el efecto de estos SNPs, aunque los resultados siguen siendo controvertidos. En un estudio con 110 voluntarios sanos, *Sehrt et al.* (95) investigaron la relación de los genes *ADRB* con la toma de carvedilol y su influencia en la presión sanguínea y FC. No se observó un efecto relevante por sí solo del polimorfismo Gly¹⁶Arg en la reducción en la presión sanguínea, pero afirman que los diplotipos Gly¹⁶Arg-Glu²⁷Gln pueden predecir la disminución de la presión sistólica de forma linealmente proporcional al número de diplotipos. Entre los dos SNPs de los codones 16 y 27 hay un fuerte desequilibrio, por tanto, al estar los SNPs ligados, las personas homocigotas Glu²⁷Glu (GG) casi siempre son homocigotas Gly¹⁶Gly (GG) (113). *Filigheddu F et al.* (121), también estudiaron la asociación de los haplotipos de los genes del sistema adrenérgico con la toma de atenolol en mujeres hipertensas, pero no obtuvieron resultados para el gen *ADRB2* ni *ADRB1*, aunque su población se encontraba en desequilibrio de Hardy-Weinberg para los SNPs del gen *ADRB2*.

Sehrt et al. (95), también encontraron que la reducción en la presión sanguínea tras tomar carvedilol era más pronunciada en los portadores del alelo Gln²⁷ (C) que los que portaban el alelo Glu²⁷ (G) ($p=0,001$). Las reducciones medias de presión sistólica fueron 6 mmHg, 9,1 mmHg y 12,2 mmHg para los polimorfismos Glu²⁷Glu (GG), Glu²⁷Gln (GC) y Gln²⁷Gln (CC) respectivamente. Por el contrario, *Sounsyryja et al.* (99), en su estudio con 233 hombres finlandeses hipertensos, no encontraron diferencias de presión sanguínea según el genotipo tras tomar un comprimido de bisoprolol 5 mg diario durante cuatro semanas.

Además, *Lanfear et al.* (96), demostraron que la mortalidad por cualquier causa a los 3 años era mayor en los portadores de Arg¹⁶ o Gln²⁷ en pacientes con SCA tratados

con BBs, y este mayor aumento de mortalidad en los portadores de Arg16 no se observó en los pacientes sin BB.

Entre nuestros pacientes, el SNP rs1042713 (Gly¹⁶Arg) mostró asociación con el evento hipotensión en la población total, aunque no alcanzó la significancia en el ajuste de las covariables ni en el ajuste por los polimorfismos con la corrección de Bonferroni. Por el contrario, el SNP rs1042714 (Glu²⁷Gln) mostró asociación con el evento hipotensión tanto en la población total, como con la cohorte de pacientes con bisoprolol y la cohorte de pacientes tratados con otros BBs, de manera que los pacientes homocigotos Glu²⁷Glu (GG) tienen menor riesgo de hipotensión que aquellos que portan una o dos glutaminas; Gln (C). En la cohorte de bisoprolol, tras el ajuste por las covariables el valor de significancia es aún mayor, donde destaca el tratamiento concomitante con ivabradina como factor que aumenta el riesgo de hipotensión.

En los estudios *in silico* de expresión génica, se observan diferencias significativas de expresión en la arteria aorta y en sangre total para los dos SNPs, rs1042713 y rs1042714, respectivamente. En ambos casos, los homocigotos GG tienen una mayor expresión génica en esos tejidos. Estos resultados, concuerdan con los observados en los análisis de asociación, puesto que una mayor expresión de los receptores *ADRB2*, que se han descrito como hipofuncionales y se han relacionado con la hipertensión, supondrían un menor riesgo de hipotensión tras la toma de BBs.

Por otro lado, para el evento bradicardia no encontramos asociación con ninguno de los polimorfismos del gen *ADRB2*. En pacientes con IC, se ha intentado estudiar el efecto de los genes *ADRB* en la respuesta a BBs, medido como mejora de la FEVI. *Kaye DM et al.* (97) encontraron que los pacientes portadores de Gln²⁷ (C) eran peor

respondedores que los portadores de Glu²⁷ (G) y no se obtenía mejora de la IC medida como un aumento de FEVI \geq 10%. *Metra et al.* (122) obtuvieron los mismos resultados. Entre nuestros pacientes con SCA, el 22,8% tenían IC con una FEVI $<$ 50%. De forma exploratoria se analizó la mejora de la FEVI \geq 10% según el genotipo y aunque no se encontraron resultados significativos, el aumento de FEVI \geq 10% al año de tratamiento fue superior entre los pacientes portadores de Glu²⁷ que en los homocigotos Gln²⁷Gln.

2. GEN ADRB1 (RS1801252, RS1801253)

Los receptores beta 1 se encuentran principalmente en el tejido cardíaco y median los efectos de la activación del SNS. Las variantes en el gen *ADRB1* son muy comunes y presenta variaciones ancestrales en las diferentes poblaciones. Los dos SNPs del gen *ADRB1*, rs1801252 (Ser⁴⁹Gly) y rs1801253 (Gly³⁸⁹Arg), han sido estudiados previamente por su posible asociación con las enfermedades cardiovasculares y con la respuesta a varios fármacos, entre ellos los BBs (123, 124).

La combinación de los dos polimorfismos, Ser⁴⁹-Arg³⁸⁹, se ha asociado con mayor riesgo de eventos CV mayores (muerte, IM, ictus). En el estudio INVEST, los pacientes se aleatorizaron a recibir verapamilo o atenolol, y se observó que en el grupo de verapamilo este riesgo de eventos se mantuvo, mientras que se redujo en los pacientes con atenolol, de forma que los BBs podrían ser los fármacos antihipertensivos de elección en el SCA (67, 123). Además, los mismos autores habían descrito previamente, en un estudio con pacientes hipertensos, que los portadores de Arg³⁸⁹ o el haplotipo Ser⁴⁹-Arg³⁸⁹, tenían una mayor disminución de presión sanguínea diastólica en respuesta

a los BBs (85, 86). Por el contrario, otros autores no han encontrado asociación con la respuesta de la presión sistólica (86, 88, 123).

En un estudio de titulación de dosis de metoprolol en pacientes con IC, *Terra SG et al.* (124) describieron que los pacientes portadores de Gly³⁸⁹ (rs1801253) requerían otros tratamientos para el control de la IC por descompensación de la misma a diferencia de los pacientes homocigotos Arg³⁸⁹Arg (CC), por lo que se plantearía una falta de eficacia en esos pacientes. Igualmente, los homocigotos Ser⁴⁹Ser (rs1801252) también requerían otros tratamientos para el control de la IC comparado con los portadores de Gly⁴⁹. Por el contrario, otros estudios no han encontrado asociación entre los polimorfismos del gen *ADRB1* y la reducción de FC con los BBs (80, 125).

En nuestro estudio no encontramos asociación entre los dos SNP del gen *ADRB1* y los BBs con presentar bradicardia ni hipotensión. En la cohorte de pacientes tratados con bisoprolol se observó una tendencia en la que los pacientes homocigotos Ser⁴⁹Ser presentaban mayor incidencia de eventos de hipotensión que los portadores de Gly⁴⁹. Nuestros resultados estarían en línea con los de otros múltiples autores que en la última década no han encontrado asociaciones farmacogenéticas para el gen *ADRB1* en pacientes con patologías cardíacas (80, 122, 125), por lo que es probable que los SNPs del gen *ADRB1* no tengan una influencia relevante en la respuesta a los BBs, aunque si puedan tener un papel en el riesgo de sufrir enfermedades CV.

3. GEN CYP2D6 (CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*2)

La isoenzima *CYP2D6* del citocromo P450 está implicada en el metabolismo de muchos BBs. Metoprolol se metaboliza en su mayor parte por el *CYP2D6*, y otros BBs como carvedilol, bisoprolol y propranolol también se eliminan parcialmente de forma hepática.

En la población caucásica, entre un 5 y 10% son PM al no tener actividad enzimática por la herencia de dos alelos no funcionales (*CYP2D6**3, *4, *5, *6), de los cuales el *CYP2D6**4 es el más frecuente en esta población. El fenotipo PM se asocia con mayores concentraciones de fármaco en sangre y se ha observado que los pacientes requieren menores dosis de los BBs que se metabolizan selectivamente por el *CYP2D6* (126). El *CYP2D6**10 se considera un alelo de función reducida, mientras que el *CYP2D6**2 se considera un alelo de función normal.

En nuestro estudio, únicamente encontramos una asociación inicial para el *CYP2D6**10 con el evento bradicardia en la cohorte total de pacientes, aunque la asociación se mantuvo en el ajuste por covariables, no persistió con la corrección de Bonferroni en el ajuste de los demás SNPs. Los pacientes *wildtype* (GG) con fenotipo de metabolización normal, presentaron más eventos de bradicardia que los heterocigotos (GA), fenotipo IM, y los homocigotos recesivos (AA) con fenotipo PM. En la población de bisoprolol y de otros BBs por separado no encontramos resultados significativos para ninguno de los dos eventos.

Recientemente, en un estudio con pacientes hipertensos realizado en China, observaron que el *CYP2D6* y el *CYP3A5* no tenían influencia en la concentración

plasmática de bisoprolol ni tampoco se correlacionó con la disminución de presión sanguínea (127). El estudio de asociación del genoma completo (GWAS; por sus siglas en inglés) de cinética (PK) de bisoprolol llevado a cabo por *Fontana V et al.* (46) tampoco mostró resultados de asociación a pesar de que ambas enzimas participan en el metabolismo de bisoprolol. Con los resultados de nuestro estudio, en concordancia con los observados por otros *autores* (73, 95, 128), tampoco parece que el *CYP2D6* tenga relación con la incidencia de efectos adversos de los BBs. Hasta la fecha, no existen recomendaciones de dosificación de bisoprolol según el genotipo del *CYP2D6* por parte del DPWG (129).

4. LIMITACIONES

Este estudio presenta las siguientes limitaciones:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes que habían sido hospitalizados por un SCA. Por tanto, no se pudieron obtener los datos basales de presión sanguínea y FC antes del ingreso, durante el cual estos parámetros están alterados. Por ello, no fue posible realizar una comparación cuantitativa y un análisis del grado de variación de los parámetros antes de iniciar el tratamiento con BBs y después del año de seguimiento.

El análisis de asociación principal se realizó agrupando a todos los pacientes, con el objetivo de obtener una muestra de tamaño razonable, a los que se les prescribió distintos BBs que pueden estar ligeramente afectados por el *CYP2D6* en su metabolismo. Posteriormente, se realizó un análisis para el grupo de pacientes tratados con bisoprolol por ser el BB más prescrito y de mayor relevancia en nuestro medio. De los pacientes en

tratamiento con bisoprolol, a tres de ellos también se les prescribió en algún momento del seguimiento otro BB, aunque estos pacientes se incluyeron en los análisis por separado de bisoprolol y otros BBs, en el análisis general únicamente se contabilizaron una vez.

Por otro lado, los pacientes que han sufrido un SCA y, especialmente los pacientes ancianos, habitualmente toman varios medicamentos que pueden influir de manera relevante en los resultados en salud. Aunque en nuestros análisis de asociación se tuvo en cuenta el impacto directo de la medicación concomitante, hay que señalar que la farmacogenética propia de estos medicamentos puede tener un papel en los resultados clínicos de los pacientes, así como la influencia de otros polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta de estos fármacos. Afortunadamente, en nuestro estudio se había estudiado la influencia de los polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta a los antiagregantes, puesto que todos los pacientes recibieron el fármaco antiagregante seleccionado en base al genotipo *CYP2C19/ABCB1*, minimizando, por tanto, el efecto de estos polimorfismos en la respuesta a los fármacos antiagregantes.

5. RELEVANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La medicina de precisión permite guiar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades según la variabilidad interindividual debido a condiciones genéticas, ambientales o de estilo de vida específicos de grupos personas y en los últimos años se está aplicando en diferentes ámbitos de la medicina. La medicina de precisión aplicada a la elección de los tratamientos optimiza la efectividad, seguridad y eficiencia.

El presente estudio forma parte de las investigaciones realizadas para definir posibles asociaciones farmacogenéticas de los BBs en el SCA, que podrían ser aplicables a otras enfermedades relacionadas como la IC o hipertensión. Sería interesante realizar un estudio prospectivo o ensayo clínico que evaluase la influencia de los polimorfismos del gen ADRB2 (rs1042713, rs1042714) que han resultado significativos en este estudio en la aparición de los efectos adversos más comunes de los BBs, en la población europea, puesto que puede haber variación en los perfiles genéticos según la etnia. Este estudio abre paso a futuros estudios de asociación, analizando los diferentes BBs por separado, para evaluar la magnitud del efecto según el tipo de BB.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En pacientes con SCA, la presencia del alelo *G* del gen *ADRB2* (rs1042714; Glu²⁷Gln) y el genotipo *GG* dan lugar a un efecto protector frente a la hipotensión debida al tratamiento con BBs.

2. El genotipo de *ADRB2* (rs1042713; Gly¹⁶Arg) *GG* podría tener un efecto protector en la aparición de hipotensión producida por los BBs.

3. Los polimorfismos genéticos de *ADRB1* (rs1801252 y rs1801253) no mostraron estar asociados con la tolerancia a los BBs medida como eventos de bradicardia o hipotensión.

4. El polimorfismo genético *CYP2D6*10* (rs1065852) mostró inicialmente asociación para el evento bradicardia en la población global de este estudio, pero su influencia en la respuesta a los BBs estudiados no parece relevante.

5. Los polimorfismos genéticos *CYP2D6*4* (rs3892097) y *CYP26*2* (rs1080985) no mostraron asociación con la tolerancia a los BBs en conjunto ni en la población de bisoprolol y otros BBs.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*. 2021; 42 (14):1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
2. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022;327(7):662-675. doi: 10.1001/jama.2022.0358. Erratum in: *JAMA*. 2022;327(17):1710.
3. Defunciones según la causa de muerte. Año 2020. Instituto Nacional de Estadística; nov 2021. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf
4. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111(25): 3481-8.
5. Marrow D, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 108:250-252. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000078080.37974.D2>
6. O Vilariño J, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Cardiol*. 2004; 4:13-24
7. van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM, Rutten FH, Bots ML, Peters SAE. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(9):e014733. doi: 10.1161/JAHA.119.014733.
8. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 Year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356. doi:10.1136/bmj.e356
9. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97(4):437-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.073.

10. Chiang C-H, Chiang C-H, Pickering JW, et al. Performance of the European Society of cardiology 0/1-hour, 0/2-hour, and 0/3-hour algorithms for rapid triage of acute myocardial infarction: an international collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2022;175(1):101-113. doi:10.7326/M21-1499
11. Montalescot G, Drexler H, Gallo R, Pearson T, Thoenes M, Bhatt DL. Effect of irbesartan and enalapril in non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the randomized, double-blind ARCHPELAGO study. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2733-41. doi: 10.1093/eurheartj/ehp301
12. Gawinski L, Burzynska M, Kamecka K, Kozlowski R. Practical Aspects of the Use of Telematic Systems in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome in Poland. *Medicina (Kaunas).* 2022 Apr 17;58(4):554. doi: 10.3390/medicina58040554.
13. Kline KP, Conti CR, Winchester DE. Historical perspective and contemporary management of acute coronary syndromes: from MONA to THROMBINS2. *PostgradMed.* 2015;127(8):855-62. doi: 10.1080/00325481.2015.1092374.
14. Aw KL, Koh A, Lee HL, Kudzinskas A, De Palma R. Colchicine for symptomatic coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Open Heart.* 2022;9(1):e001887. doi: 10.1136/openhrt-2021-001887.
15. Kirov H, Caldonazo T, Rahouma M, Robinson NB, Demetres M, Serruys PW et al. A systematic review and meta-analysis of percutaneous coronary intervention compared to coronary artery bypass grafting in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):5138. doi: 10.1038/s41598-022-09158-0.
16. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R et al. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1989–1999.
17. Silber S, Albertsson P, Avilés F, Gamicci P, Colombo A, Hamm C et al. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario. *Revista Española de Cardiología.* 2005; 58(6): 679-728
18. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez AB, Pérez de Prado A, Rosselló X, Ojeda S, Serrador A, et al. Análisis de la atención al infarto con elevación del segmento ST en España. Resultados del Registro de Código Infarto de la ACI-SEC. *Revista Española de Cardiología.* 2021. ISSN 0300-8932. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.10.017

19. Ribera A, Marsal JR, Faixedas MT, Rosas A, Tizón-Marcos H, Rojas S et al. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST revascularizado. Tendencias temporales de los tratamientos contemporáneos y su impacto en los resultados. *Revista Española de Cardiología*. 2022. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.10.014
20. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*.2008;51:690–697.
21. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007; 357(24): 597-607.
22. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *VasculPharmacol*. 2019 Feb;113:1-8. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.008.
23. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1082-115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
24. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (DAGP) en síndrome coronario agudo (SCA) y enfermedad coronaria estable (ECE). CADIME. 2016. [Internet] Disponible en: [CADIME - Tratamiento con doble antiagregación plaquetaria \(DAGP\) en síndrome coronario agudo \(SCA\) y enfermedad coronaria estable \(ECE\)](#)
25. Hansen ML, Srensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*.2010;170:1433–41.
26. Abdelazeem B, Shehata J, Abbas KS, El-Shahat NA, Baral N, Adhikari Get al. De-escalation from Prasugrel or Ticagrelor to Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome Managed with Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(3):287-298. doi: 10.1007/s40256-021-00504-7.
27. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.

28. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205–218.
29. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens.* 2007;21(1):20-7. doi: 10.1038/sj.jhh.1002101.
30. Montalescot G, Drexler H, Gallo R, Pearson T, Thoenes M, Bhatt DL. Effect of irbesartan and enalapril in non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the randomized, double-blind ARCHPELAGO study. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2733-41. doi: 10.1093/eurheartj/ehp301.
31. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906. doi: 10.1056/NEJMoa032292.
32. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137(15):1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950
33. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of High-Dose Statin Pretreatment on the Incidence of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Grading the Evidence Through a Cumulative Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38(11):668-78. doi: 10.1002/clc.22471.
34. Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The Evolution of β -Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(5):672-682. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.067.
35. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol.* 2014;30(5 Suppl):S9-S15. doi: 10.1016/j.cjca.2013.12.001.

36. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288(3):351-7. doi: 10.1001/jama.288.3.351.
37. Ibanez B, Prat-Gonzalez S, Speidl WS, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: Analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2007; 115: 2909–2916.
38. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. betaBlockade after myocardial infarction: systematic review and metaregression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–7
39. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):915-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.050.
40. Peyracchia M, Errigo D, RaposeirasRubin S, Conrotto F, DiNicolantonio JJ, Omedè P et al. Beta-blocker therapy reduces mortality in patients with coronary artery disease treated with percutaneous revascularization: a meta-analysis of adjusted results. *J Cardiovasc Med*. 2018;19(7):337-343. doi: 10.2459/JCM.0000000000000662.
41. Maqsood MH, Alam M, Atar D, Birnbaum Y. Efficacy of Long-Term Oral Beta-Blocker Therapy in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77(1):87-93. doi: 10.1097/FJC.0000000000000922.
42. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S. et al; REACHRegistry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308(13):1340-1349. doi:10.1001/jama.2012.12559
43. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.002
44. Kotseva K. et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J PrevCardiol*. 2019;26(8):824-835. doi:10.1177/2047487318825350

45. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Emconcor®. [Internet] Madrid: AEMPS; Nov 2019 [accessed on 14 June 2022] Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63046/FT_63046.html
46. Fontana V, Turner RM, Francis B, Yin P, Pütz B, Hiltunen TP, Ruotsalainen S, Kontula KK, Müller-Myhsok B, Pirmohamed M. Chromosomal Region 11p14.1 is Associated with Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022;15:249-260. doi: 10.2147/PGPM.S352719.
47. Cordero A, Bertomeu-González V, Mazón P, Moreno-Arribas J, Fácila L, Bueno H, et al. Differential effect of β -blockers for heart rate control in coronary artery disease. *Clin cardiol.* 2011;34(12):748-54.
48. Singh S, Warren HR, Hiltunen TP, McDonough CW, El Rouby N, Salvi E et al. Genome-Wide Meta-Analysis of Blood Pressure Response to β 1-Blockers: Results From ICAPS (International Consortium of Antihypertensive Pharmacogenomics Studies). *J Am Heart Assoc.* 2019;8(16):e013115. doi: 10.1161/JAHA.119.013115.
49. Shin J, Johnson JA. Beta-blocker pharmacogenetics in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(3):187-96. doi: 10.1007/s10741-008-9094-x.
50. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. *HGG Adv.* 2022;3(2):100100. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100100.
51. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409(6822):860-921. doi: 10.1038/35057062.
52. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001;291(5507):1304-51. doi: 10.1126/science.1058040.
53. Shastri BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(1):16-21. doi: 10.1038/sj.tpj.6500338.
54. Guideline IHT. Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories E15. 2007.
55. Orrico KB. Basic Concepts in Genetics and Pharmacogenomics for Pharmacists. *Drug Target Insights.* 2019;13:1177392819886875. doi: 10.1177/1177392819886875.

56. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:119-37. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724.
57. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017 Feb;19(2):215-223. doi: 10.1038/gim.2016.87.
58. Katz DA, Bhatena A. Overview of pharmacogenetics. *CurrProtoc Hum Genet.* 2009;9:9.19. doi: 10.1002/0471142905.hg0919s60.
59. Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar). Genes. Disponible en: <https://www.pharmvar.org/genes>. Updated June 21, 2019. Accessed June 21, 2022
60. PharmGKB. Drug label annotations. Disponible en: [Drug Label Annotations \(pharmgkb.org\)](https://www.pharmgkb.org)
61. Piriyaongsa J, Sukritha C, Kaewprommal P, Intarat C, Triparn K, Phornsiricharoenphant K et al. PharmVIP: A Web-Based Tool for Pharmacogenomic Variant Analysis and Interpretation. *J Pers Med.* 2021;11(11):1230. doi: 10.3390/jpm11111230.
62. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, Dolžan V, Ingelman-Sundberg M et al.; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(3):341-358. doi: 10.1002/cpt.602.
63. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(9):649-665. doi: 10.1038/s41569-021-00549-w.
64. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;122(9):1302-1315. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310782.
65. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-1021. doi: 10.1002/cpt.2557.
66. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de sintrom 1 mg®. [Internet] Madrid: AEMPS; Jun 2021 [accessed on 02 July 2022] Available at: [FICHA TECNICA SINTROM 1 mg COMPRIMIDOS \(aemps.es\)](https://www.aemps.es)

67. Thomas CD, Johnson JA. Pharmacogenetic factors affecting β -blocker metabolism and response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(10):953-964. doi: 10.1080/17425255.2020.1803279.
68. Daly AK, Brockmüller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez FJ et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):193-201. doi: 10.1097/00008571-199606000-00001.
69. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gómez A, Rodríguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):496-526. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004.
70. Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(7):559-62. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832e0e97.
71. Batty JA, Hall AS, White HL, et al. An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;95(3):321–30.
72. Goryachkina K, Burbello A, Boldueva S, et al. CYP2D6 is a major determinant of metoprolol disposition and effects in hospitalized Russian patients treated for acute myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1163–73.
73. Hamadeh IS, Langae TY, Dwivedi R, et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy and tolerability of metoprolol tartrate. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;96(2):175–81.
74. Castaño-Amores C, Díaz-Villamarín X, Pérez-Gutiérrez AM, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Moreno-Escobar E et al. Pharmacogenetic polymorphisms affecting bisoprolol response. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112069. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112069.
75. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. doi: 10.1038/clpt.2012.96.
76. Yuan H, Huang Z, Yang G, Lv H, Sang H, Yao Y. Effects of polymorphism of the beta(1) adrenoreceptor and CYP2D6 on the therapeutic effects of metoprolol. *J Int Med Res*. 2008;36(6):1354-62. doi: 10.1177/147323000803600624.

77. Yakekuma Y, Takenaka T, Kiyokawa M, Yamazaki K, Okamoto H, Kitabatake A, Tsutsui H, Sugawara M. Evaluation of effects of polymorphism for metabolic enzymes on pharmacokinetics of carvedilol by population pharmacokinetic analysis. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(3):537-42. doi: 10.1248/bpb.30.537.
78. Luzum JA, Sweet KM, Binkley PF, Schmidlen TJ, Jarvis JP, Christman MF, Sadee W, Kitzmiller JP. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharm Res.* 2017;34(8):1615-1625. doi: 10.1007/s11095-017-2104-8.
79. Dean L. Carvedilol Therapy and CYP2D6 Genotype. 2018 Aug 1. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–.
80. Rau T, Düngen HD, Edelmann F, Waagstein F, Lainščak M, Dimković S et al. Impact of the β 1-adrenoceptor Gly389Arg polymorphism on heart-rate responses to bisoprolol and carvedilol in heart-failure patients. *Clin PharmacolTher.* 2012;92(1):21-8. doi: 10.1038/clpt.2012.18.
81. Mohammed Alkreathy H, Mohammed Eid Alsayyid K, Alaama JY, Al Ghalayini K, Karim S, Esmat A, Damanhoury ZA. Bisoprolol responses (PK/PD) in hypertensive patients: A cytochrome P450 (CYP) 2D6 targeted polymorphism study. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(10):2727-2732. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.06.022.
82. Fedorinov DS, Mirzaev KB, Mustafina VR, Sychev DA, Maximova NR, Chertovskikh JV et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (CYP2D6*4) and C100T (CYP2D6*10) of the CYP2D6 gene in coronary heart disease patients taking $\beta\beta$ -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA). *Drug MetabPersTher.* 2018;33(4):195-200. doi: 10.1515/dmpt-2018-0015.
83. Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM. The functional significance of genetic variation within the beta-adrenoceptor. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(3):235-43. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02438.x.
84. Liu J, Liu ZQ, Tan ZR, Chen XP, Wang LS, Zhou G et al. Gly389Arg polymorphism of beta1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. *Clin PharmacolTher.* 2003;74(4):372-9. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00224-8.
85. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin PharmacolTher.* 2003;74(1):44-52. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00068-7.

86. Liu J, Liu ZQ, Yu BN, Xu FH, Mo W, Zhou G et al. beta1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):23-32. doi: 10.1016/j.clpt.2006.03.004
87. Sofowora GG, Dishy V, Muszkat M, Xie HG, Kim RB, Harris PA et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Gly389Arg) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(4):366-71. doi: 10.1016/s0009-9236(02)17734-4.
88. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Mc Fadden E, Foucher-Hossein C et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(3):137-42. doi: 10.1097/01213011-200503000-00001.
89. Petersen M, Andersen JT, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Hjelvang BR, Henriksen T et al. Effect of the Gly389Arg β_1 -adrenoceptor polymorphism on plasma renin activity and heart rate, and the genotype-dependent response to metoprolol treatment. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(9):779-85. doi: 10.1111/j.1440-1681.2012.05736.x.
90. Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, Lucchinetti E, Boltres A, Schulz C et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology.* 2007;107(1):33-44. doi: 10.1097/01.anes.0000267530.62344.a4.
91. Abraham WT, Piccini JP, Dufton C, Carroll IA, Healey JS, O'Connor CM et al. Dose-limiting, adverse event-associated bradycardia with β -blocker treatment of atrial fibrillation in the GENETIC-AF trial. *Heart Rhythm O2.* 2021;3(1):40-49. doi: 10.1016/j.hroo.2021.11.005.
92. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M, Andersson B. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):221-31. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.004.
93. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2007;27(6):874-87. doi: 10.1592/phco.27.6.874.

94. Shahin MH, Rouby NE, Conrado DJ, Gonzalez D, Gong Y, Lobmeyer MT et al. β 2 -Adrenergic Receptor Gene Affects the Heart Rate Response of β -Blockers: Evidence From 3 Clinical Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1462-1470. doi: 10.1002/jcph.1443.
95. Sehr D, Meineke I, Tzvetkov M, Gültepe S, Brockmöller J. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):783-95. doi: 10.2217/pgs.11.20.
96. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA*. 2005;294(12):1526-33. doi: 10.1001/jama.294.12.1526.
97. Kaye DM, Smirk B, Williams C, Jennings G, Esler M, Holst D. Beta-adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics*. 2003;13(7):379-82. doi: 10.1097/00008571-200307000-00002.
98. Lee HY, Chung WJ, Jeon HK, Seo HS, Choi DJ, Jeon ES et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):277-87. doi: 10.3904/kjim.2015.043.
99. Suonsyrjä T, Donner K, Hannila-Handelberg T, Fodstad H, Kontula K, Hiltunen TP. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(5):342-5. doi: 10.1097/FPC.0b013e328338e1b8.
100. Bruck H, Leineweber K, Temme T, Weber M, Heusch G, Philipp T et al. The Gly389Arg beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2111-5. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.041.
101. Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, Fodstad H, Donner K, Kontula K, Hiltunen TP. Renin-angiotensin system and alpha-adducin gene polymorphisms and their relation to responses to antihypertensive drugs: results from the GENRES study. *Am J Hypertens*. 2009;22(2):169-75. doi: 10.1038/ajh.2008.343.
102. Donner KM, Hiltunen TP, Hannila-Handelberg T, Suonsyrjä T, Kontula K. STK39 variation predicts the ambulatory blood pressure response to losartan in hypertensive men. *Hypertens Res*. 2012;35(1):107-14. doi: 10.1038/hr.2011.166

- 103.**Hiltunen TP, Donner KM, Sarin AP, Saarela J, Ripatti S, Chapman AB et al. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001521. doi: 10.1161/JAHA.115.001778
- 104.**De Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Amouyel P, Bauters C et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(1):17-21. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.09.006
- 105.**Gong Y, McDonough CW, Beitelshes AL, El Rouby N, Hiltunen TP, O'Connell JR et al. PTPRD gene associated with blood pressure response to atenolol and resistant hypertension. *J Hypertens.* 2015;33(11):2278-85. doi: 10.1097/HJH.0000000000000714
- 106.**Dávila-Fajardo CL, Sánchez-Ramos J, Villamarín XD, Martínez-González LJ, Frías PT, Huertas SM et al. The study protocol for a non-randomized controlled clinical trial using a genotype-guided strategy in a dataset of patients who undergone percutaneous coronary intervention with stent. *Data Brief.* 2016;10:518-524. doi: 10.1016/j.dib.2016.12.019
- 107.**Sánchez-Ramos J, Dávila-Fajardo CL, Toledo Frías P, Díaz Villamarín X, Martínez-González LJ, Martínez Huertas S et al. Results of genotype-guided antiplatelet therapy in patients who undergone percutaneous coronary intervention with stent. *Int J Cardiol.* 2016;225:289-295. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.088
- 108.**Freeman B, Smith N, Curtis C, Hockett L, Mill J, Craig IW. DNA from buccal swabs recruited by mail: evaluation of storage effects on long-term stability and suitability for multiplex polymerase chain reaction genotyping. *Behav Genet.* 2003;33(1):67-72. doi: 10.1023/a:1021055617738
- 109.**Gómez-Martín A, Hernández AF, Martínez-González LJ, González-Alzaga B, Rodríguez-Barranco M, López-Flores I et al. Polymorphisms of pesticide-metabolizing genes in children living in intensive farming communities. *Chemosphere.* 2015;139:534-40. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.07.079.
- 110.**How does KASP work. LGC Biosearch Technologies. Disponible en: <https://www.biosearchtech.com/support/education/kasp-genotyping-reagents/how-does-kasp-work>
- 111.**McLaren W, Gil L, Hunt SE, Riat HS, Ritchie GRS, Thormann A, et al. The ensembl variant effect predictor. *Genome Biol.* 2016;17(1):122.

- 112.**Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-9.
- 113.**Brodde OE. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther*. 2008;117(1):1-29. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.002.
- 114.**Snyder EM, Kelley EF, Sprissler R, Olson TP. The importance and challenges of developing a pharmacogenetics test for hypertension. *Pharmacogenomics*. 2019;20(8):563-566. doi: 10.2217/pgs-2019-0056
- 115.**Cunningham PN, Chapman AB. The future of pharmacogenetics in the treatment of hypertension. *Pharmacogenomics*. 2019;20(3):129-132. doi: 10.2217/pgs-2018-0191
- 116.**Huang J, Li C, Song Y, Fan X, You L, Tan L, et al. ADRB2 polymorphism Arg16Gly modifies the natural outcome of heart failure and dictates therapeutic response to β -blockers in patients with heart failure. *Cell Discov*. 2018;4:57. doi: 10.1038/s41421-018-0058-6
- 117.**Johnson JA, Liggett SB. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):366-78. doi: 10.1038/clpt.2010.315
- 118.**Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry*. 1994;33(32):9414-9. doi: 10.1021/bi00198a006
- 119.**Snyder EM, Beck KC, Dietz NM, Eisenach JH, Joyner MJ, Turner ST et al. Arg16Gly polymorphism of the beta2-adrenergic receptor is associated with differences in cardiovascular function at rest and during exercise in humans. *J Physiol*. 2006;571(Pt 1):121-30. doi: 10.1113/jphysiol.2005.098558
- 120.**Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation*. 2005;111(25):3429-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519652. Epub 2005 Jun 13.
- 121.**Filigheddu F, Argiolas G, Degortes S, Zaninello R, Frau F, Pitzoi S, et al. Haplotypes of the adrenergic system predict the blood pressure response to beta-blockers in women with essential hypertension. *Pharmacogenomics*. 2010;11(3):319-25. doi: 10.2217/pgs.09.158.

- 122.** Metra M, Covolo L, Pezzali N, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(1):49-60. doi: 10.1007/s10557-010-6220-5.
- 123.** Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, Schork NJ, Shriver MD, Langaee TY, et al; INVEST Investigators. beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(6):715-21. doi: 10.1038/clpt.2008.139
- 124.** Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):127-37. doi: 10.1016/j.clpt.2004.10.006
- 125.** White HL, de Boer RA, Maqbool A, Greenwood D, van Veldhuisen DJ, Cuthbert R, et al; MERIT-HF Study Group. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(4):463-8. doi: 10.1016/s1388-9842(03)00044-8
- 126.** Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Witteman JC, Hofman A, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(1):45-50. doi: 10.1038/clpt.2008.172
- 127.** Chan SW, Chu TTW, Ho CS, Kong APS, Tomlinson B, Zeng W. Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:683498. doi: 10.3389/fmed.2021.683498.
- 128.** The Pharmacogenomic Knowledge Base (PharmGKB). Annotation of DPWG Guideline for bisoprolol and CYP2D6 [Internet]. Stanford. [Citado el 18 de julio de 2023]. Recuperado a partir de: [bisoprolol \(pharmgkb.org\)](https://www.pharmgkb.org)
- 129.** Zineh I, Beitelshes AL, Gaedigk A, Walker JR, Pauly DF, Eberst K, et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(6):536-44. doi: 10.1016/j.clpt.2004.08.020

ANEXOS



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**DON MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ, EN CALIDAD
DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
DE LA PROVINCIA DE GRANADA,**

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado favorablemente, en su reunión celebrada el día 20 de febrero de 2012, el proyecto de investigación titulado: *Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea en la población española*, siendo la investigadora principal doña Cristina Lucía Dávila Fajardo, y considera que,

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del proyecto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Lo que firmo en Granada, a seis de marzo de dos mil doce.

HOSPITAL UNIVERSITARIO
SAN CECILIO. GRANADA

SERVICIOS DE
FARMACIA Y CARDIOLOGÍA

**DOCUMENTO DE INFORMACION PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO
GENÉTICO DE RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL**

EN QUE CONSISTE:

Los Servicios de Farmacia y Cardiología del Hospital Universitario San Cecilio, conocedores de que se ha descrito que el 30% de la población que necesitan tratamiento antiagregante con CLOPIDOGREL, tienen una resistencia de origen genético al efecto del fármaco, están realizando una determinación y registro de dicha resistencia, mediante el estudio genético apropiado, en colaboración con el centro de investigación GENYO

Los estudios genéticos son procedimientos destinados a detectar variaciones en el ADN, que en su caso podría provocar que el medicamento Clopidogrel no sea beneficioso para usted.

Siendo usted una persona en la que está indicado administrarle clopidogrel, por haber presentado un cuadro de síndrome coronario agudo (Angina de pecho o infarto de miocardio, según el caso) y/o haberle realizado un cateterismo con angioplastia o implantación de stent, y por lo tanto estar indicado el uso de estos fármacos.

Le pedimos su autorización para realizarle el estudio genético, que nos indicará si en su caso hay que modificar el tratamiento antiagregante para conseguir la prevención deseada, y determinar su beneficio.

COMO SE REALIZA:

La determinación genética se realiza a través de una muestra de saliva, que se recoge con una torunda (una especie de chupachups pequeño). El seguimiento posterior es el habitual necesario para el control y seguimiento de su enfermedad, incluyendo dos contactos telefónicos en el año.

QUE EFECTOS LE PRODUCIRÁ: Ninguno

EN QUÉ LE BENFICIARÁ:

El hallazgo de una mutación diagnóstica nos permitirá modificar el tratamiento, para conseguir el efecto deseado en la prevención de la enfermedad coronaria.

OTRAS ALTERNATIVAS EN SU CASO: No existen alternativas a los estudios

genéticos, que obtengan la misma información o similar.

QUÉ RIESGOS TIENE: Ninguno

OTRA INFORMACIÓN: Los resultados del estudio los tendremos antes de su alta hospitalaria, lo que permitirá orientar el tratamiento de manera adecuada.

La muestra quedará en el banco de muestras para utilizarla en otras investigaciones, salvo que usted manifieste de manera específica no querer dejarla.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Farmacia o Cardiología en el teléfono: 958 023843

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Yo (Nombre y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)

He podido hacer preguntas sobre el estudio “Determinación del beneficio de genotipar Polimorfismos CYP2C19/ABCB1 en la elección del tratamiento antiagregante (clopidogrel/prasugrel) en pacientes con Síndrome Coronaria Agudo”

He recibido suficiente información sobre el estudio “Determinación del beneficio de genotipar Polimorfismos CYP2C19/ABCB1 en la elección del tratamiento antiagregante (clopidogrel/prasugrel) en pacientes con Síndrome Coronaria Agudo”

He hablado con el profesional sanitario informador:

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.

- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos. Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera

- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* "Determinación del beneficio de genotipar Polimorfismos CYP2C19/ABCB1 en la elección del tratamiento antiagregante (clopidogrel/prasugrel) en pacientes con Síndrome Coronario Agudo"

Firma del paciente
informador

Firma del profesional sanitario

(o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:.....
.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

