

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *CYP2C19* y la prescripción de clopidogrel

Fecha y versión del documento: 10 de marzo de 2023; versión 1
24 de mayo de 2023; versión 2
14 de julio de 2023; versión 3
1 de agosto de 2023; versión 3.1
27 de noviembre de 2023; versión 3.2
13 de diciembre de 2023; versión 4
15 de febrero de 2024; versión 4.1
1 de julio de 2024; versión 4.2



1. Introducción

El clopidogrel es un profármaco oral de un inhibidor plaquetario, concretamente antagonista irreversible del receptor de la adenosina difosfato P2Y₁₂, mediador clave en la activación plaquetaria. Se utiliza en adultos para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos, principalmente reducción del riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular y prevención de la trombosis del *stent*.¹ Está indicado en pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio, un infarto cerebral, o que padecen enfermedad arterial periférica establecida, así como, en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Todos ellos candidatos a terapia trombolítica, en combinación con ácido acetil salicílico.

El principal responsable de su metabolización es el CYP2C19, un enzima hepático. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a esta unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7- 10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. El CYP2C19 presenta variantes genéticas que alteran su actividad enzimática, tanto alelos asociados a una pérdida de función (por ej. CYP2C19*2 o CYP2C19*3) como a un aumento de función (por ej. CYP2C19*17) y que contribuyen a que exista en la población una variabilidad en la metabolización del clopidogrel.²

Por ello se recomienda realizar pruebas de genotipificado rutinario en pacientes candidatos a recibir tratamientos con clopidogrel³ para guiar el tratamiento evitando así el fracaso terapéutico en pacientes con fenotipos metabolizadores intermedios y lentos, donde es aconsejable considerar una terapia antiplaquetaria alternativa por una mala respuesta a clopidogrel y evitar así el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves.

2. Marco regulatorio

El Grupo de Trabajo de Regulación de la SEFF, tras evaluar la evidencia que relaciona genes y medicamentos, establece que clopidogrel es un fármaco prioritario para realizar análisis farmacogenéticos. A nivel internacional clopidogrel aparece asociado al gen CYP2C19 con un nivel de evidencia 1A por PharmGKB (en inglés, *The Pharmacogenomics Knowledge Base*) y nivel A por CPIC (del inglés, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*), presentando anotaciones o recomendaciones clínicas respaldadas por publicaciones científicas.

Las recomendaciones farmacogenéticas para clopidogrel han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. Las agencias reguladoras internacionales FDA (del inglés, *US Food and Drug Administration*)⁴, EMA (del inglés, *European Medicines Agency*)⁵, HCSC (del inglés, *Health Canada - Santé Canada*)⁶, PMDA (del inglés, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan*)⁷ y Swissmedic⁸, establecen una recomendación clopidogrel-CYP2C19 con un nivel Accionable, en las que se indican variantes genéticas del CYP2C19 que implican cambios en la metabolización del clopidogrel.



Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) incluye en la ficha técnica información sobre la metabolización del fármaco a través de CYP2C19, pero no comenta la implicación de variaciones genéticas en la metabolización de clopidogrel.⁹

Las guías de implementación clínica CPIC (del inglés, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*),¹⁰ DPWG (del inglés, *Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group*),¹¹ RNPx (del inglés, *French National Network of Pharmacogenetics*)¹² recogen a su vez la recomendación de fármaco alternativo en pacientes metabolizadores lentos del CYP2C19 y/o cambio de dosificación.

Por último, existen ensayos clínicos robustos que demuestran la relación entre variantes genéticas del CYP2C19 que implican variaciones en la metabolización de clopidogrel y por tanto implican toxicidad e ineficacia del tratamiento.

3. Fármaco incluido en la guía

- Clopidogrel

4. Genes implicados

CYP2C19: Citocromo P450 familia 2 subfamilia C miembro 19

- HGNC: 2621.
- NCBI Entrez Gene: 1557.
- Ensembl: ENSG00000165841.
- OMIM®: 124020.
- UniProtKB/Swiss-Prot: P33261.

La proteína CYP2C19 está compuesta por 490 aminoácidos. Se expresa principalmente en el hígado, pero también puede encontrarse, en menores niveles, en el intestino delgado.¹³ La expresión constitutiva de CYP2C19 está mediada en gran medida por factores nucleares hepáticos 4 alfa (HNF4alpha, *HNF4A*) y 3 gamma (HNF3gamma, *FOXA3*).¹⁴⁻¹⁶ La activación transcripcional está mediada por los receptores nucleares sensibles a fármacos CAR (*NR1I3*), PXR (*NR1I2*) y GRalfa (*NR3C1*),^{17,18} sugiriendo regulación por hormonas endógenas. Los estudios de expresión *in vitro* han demostrado recientemente que el factor de transcripción GATA-4 también regula al alza la actividad transcripcional de CYP2C19 al unirse a dos elementos promotores específicos de GATA.¹⁹ También se ha podido constatar una actividad reducida de CYP2C19 entre las mujeres que usan anticonceptivos orales esteroideos, a través de la unión del receptor alfa de estrógeno activado por ligando a un sitio específico en el promotor de CYP2C19.²⁰

La enzima CYP2C19 puede ser inducida por fármacos como rifampicina, ritonavir, nelfinavir, hiperforina, hierba de San Juan, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, dexametasona y artemisinina.²¹ Ciertos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ej. fluoxetina, fluvoxamina)^{22,23} e inhibidores de la bomba de protones (por ej. omeprazol y lansoprazol)²⁴⁻²⁶ tienen un efecto inhibitor sobre CYP2C19, lo que puede causar interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados por CYP2C19 coadministrados.^{27,28}

5. Genotificado de CYP2C19

El gen *CYP2C19* es polimórfico, con más de 49 variantes alélicas descritas (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>). La presencia de diferentes variantes alélicas en *CYP2C19* puede dar lugar a una actividad metabólica inferior a la normal que puede llegar a ser nula, pero también a una actividad metabólica superior. *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3* son los alelos más comunes asociados a un metabolismo lento de los fármacos. Por el contrario, *CYP2C19*17* provoca un aumento de la expresión génica, una actividad enzimática superior y metabolismo rápido de los fármacos.

Las **Tablas Suplementarias 1 y 2** muestran los alelos y variantes del gen *CYP2C19* que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda genotipificar para determinar de forma correcta el fenotipo metabólico de *CYP2C19*. Además, estas tablas también incluyen su efecto en la actividad enzimática de la proteína, posición en el genoma, las alteraciones asociadas en cDNA y proteína, así como las frecuencias alélicas en distintas poblaciones, incluida la española.

Es importante resaltar que la ausencia de estas variantes no garantiza una actividad enzimática normal de *CYP2C19*. Aunque las variantes descritas en este documento son hasta la fecha las más relevantes para explicar la actividad de estas enzimas en la población, también podría haber otras variantes de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada.

5.1 Definición de alelos y variantes a testar en el gen CYP2C19

El criterio empleado para determinar qué alelos de *CYP2C19* se recomienda genotipificar se basa en: i) el impacto funcional de los mismos y ii) su prevalencia en la población.

Conviene resaltar que el alelo *CYP2C19*38* (SNP asociado: rs3758581) se considera como alelo de referencia ya que coincide con la secuencia de referencia de *CYP2C19* en el genoma humano. La secuencia de referencia RefSeq para *CYP2C19* (LRG_584 / NG_008384.3) tiene g.80161A, mientras que otros alelos, incluido el *CYP2C19*1*, tienen g.80161G. Por ello, el alelo *CYP2C19*1* se define con el cambio p.I331V, mientras que el alelo *CYP2C19*38* no tienen ningún cambio de aminoácido.

El GdT_MIA de la SEFF **considera imprescindible** que para la correcta estimación de los distintos fenotipos metabólicos de *CYP2C19* se determinen al menos los siguientes alelos del gen *CYP2C19*:

- **CYP2C19*2** - pérdida completa de función (SNPs asociados: rs12769205 y rs4244285)
- **CYP2C19*3** - pérdida completa de función (SNP asociado: rs4986893)
- **CYP2C19*4** - pérdida completa de función (SNP asociado: rs28399504)
- **CYP2C19*17** - función aumentada (SNP asociado: rs12248560)

El alelo *CYP2C19*4* presenta la variante c.1A>G (rs28399504) que altera la primera metionina de la proteína (p.M1V) y es un alelo de baja frecuencia en población caucásica (MAF 0,25%). Hay que tener en cuenta que *CYP2C19*4* también puede incluir la variante de la región 5' rs12248560 y que esta variante define al alelo *CYP2C19*17* (en este caso, asociada a un aumento de función). Aunque hay evidencia limitada para el alelo



CYP2C19*4, los datos existentes indicarían que el resultado final sería una pérdida completa de función, independientemente de la presencia o ausencia de la variante rs12248560.

Adicionalmente, basándonos en los datos de CPIC, PharmVar y PharmGKB, el GdT MIA de la SEFF también recomienda que, además de los cuatro alelos arriba mencionados, siempre que sea posible, se determinen diversos alelos con evidencia moderada o limitada, como por ejemplo **CYP2C19*5** o **CYP2C19*6**. El alelo CYP2C19*5 se asocia con una evidencia moderada a una pérdida completa de función, pero es un alelo muy poco frecuente en la población (MAF<0,00001). Hay que tener en cuenta que el alelo CYP2C19*2 se define por la presencia de dos variantes (rs12769205 y rs4244285, siendo este último el tag SNP), mientras que el alelo *35 se define sólo con la presencia de la variante rs12769205. Por ello hay que ser conscientes de este evento a la hora de seleccionar las variantes para la correcta genotipificación de los individuos. Para más información, consultar [Tablas Suplementarias 1 y 2](#).

Para más información sobre el proceso de definición de alelos e inferencia fenotípica, puede consultar el [Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos \(Anexo I\)](#).

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en CYP2C19 arriba descritas, éstas incluyen métodos basados en genotipificado (por ejemplo, paneles o arrays de SNPs) y métodos basados en secuenciación (por ejemplo, Sanger o secuenciación masiva). Puede consultar el documento de [Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas](#) donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas ([Anexo II](#)).

Para variantes trialélicas (por ejemplo, rs28399504; g.94762706A>T; g.94762706A>G) hay que tener en cuenta si el tipo de ensayo utilizado para su determinación permite identificar todos los posibles alelos (por ejemplo, secuenciación Sanger) o sólo dos de las alternativas de acuerdo al diseño de las sondas empleadas (por ejemplo, ensayos de discriminación alélica tipo sondas Taqman).

Hay que resaltar que la secuenciación (Sanger o NGS), a diferencia de los métodos de genotipificado, permiten el descubrimiento de variantes nuevas en el gen, algunas pudiendo ser variantes de pérdida de función (por ejemplo, *nonsense*, mutación sin sentido) pero también variantes de significado desconocido (*variants of unknown significance*, VUS, por ejemplo, variantes que conllevan un cambio de aminoácido del que se desconoce su efecto en la función de la proteína). En este último caso no se puede hacer una clasificación definitiva de los niveles de actividad enzimática actividad de un individuo.

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo de CYP2C19

En base al genotipo del CYP2C19, los individuos son categorizados en diferentes fenotipos ([Tabla 1](#)). Se establecen cinco fenotipos metabólicos para CYP2C19: metabolizadores lentos (ML), sujetos portadores de dos alelos de pérdida de función (CYP2C19 *2/*2, *2/*3 o *3/*3); metabolizadores intermedios (MI), sujetos portadores de un alelo de pérdida de función y un alelo de función normal, o sujetos con un alelo de pérdida de función y otro alelo de ganancia de función (CYP2C19 *1/*2, *1/*3 o *2/*17); metabolizadores normales (MN), sujetos con dos alelos normales, es decir, con genotipo CYP2C19 *1/*1; metabolizadores rápidos (MR), sujetos con un alelo normal y otro de ganancia de función, es decir, con genotipo CYP2C19 *1/*17; y metabolizadores ultrarrápidos (MUR), sujetos con dos alelos de ganancia de función, es decir, con genotipo CYP2C19 *17/*17.

Tabla 1. Definición del fenotipo metabólico inferido a partir del genotipo de *CYP2C19*.

Fenotipos metabólicos de CYP2C19	Genotipo del gen <i>CYP2C19</i>
Metabolizador Ultrarrápido	Individuo con 2 alelos de función aumentada
Metabolizador Rápido	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 alelo de función normal
Metabolizador Normal	Individuo con 2 alelos de función normal
Metabolizador Intermedio	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 alelo de pérdida completa de función
	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 alelo de pérdida completa de función
Metabolizador Lento	Individuo con 2 alelos de pérdida completa de función

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de *CYP2C19*

La presencia de polimorfismos no funcionales de *CYP2C19* se ha asociado con una hiporrespuesta a clopidogrel, puesto que al ser éste un profármaco y necesitar de su activación a través de *CYP2C19*, con una enzima no funcional se alcanzarán menores niveles de metabolito activo. Por tanto, estos pacientes mostrarán una menor eficacia y mayor riesgo de eventos adversos vasculares, incluida la trombosis del stent.²⁹⁻³² Por el contrario, la presencia del alelo de función incrementada (*CYP2C19*17*) ha demostrado una mayor inhibición plaquetaria y una hiperrespuesta a clopidogrel, pues una mayor formación de metabolito activo se traduciría en una mayor eficacia antiplaquetaria.³³⁻³⁶ Debido a esto, estos pacientes también presentan un mayor riesgo de sangrado.^{37,38} Sin embargo, otros estudios no han identificado un efecto de este alelo.³⁹⁻⁴¹

La recomendación terapéutica basada en el genotipo de *CYP2C19* para el tratamiento de síndromes coronarios agudos con clopidogrel (**Tabla 2**) incluye la toma de dosis estándar de clopidogrel según indicación de la ficha técnica en los pacientes MN, MR y MUR. Sin embargo, se recomienda que los pacientes MI y ML con síndrome coronario agudo y sometidos a intervención coronaria percutánea reciban una terapia antiplaquetaria alternativa, como el tratamiento con prasugrel o ticagrelor. En caso de contraindicación a uso de otros antiagregantes, puede plantearse tras un balance individualizado del beneficio riesgo, el uso de dosis dobles de clopidogrel, a ser posible determinando el nivel de agregación plaquetaria obtenido con el tratamiento.

En el caso de los trastornos cerebrovasculares, corregidos mediante procedimientos neurointervencionistas, para los que el tratamiento con clopidogrel y ácido acetilsalicílico también es la primera opción terapéutica, la evidencia es más escasa, aunque encaminada en la misma línea (**Tabla 2**). Si se considera el uso de clopidogrel en pacientes con enfermedades neurovasculares, incluyendo el tratamiento de accidente isquémico transitorio, la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares, o la prevención de eventos tromboembólicos tras procedimientos neurointervencionistas como la colocación de stents en la arteria carótida o la colocación de stents en aneurismas intracraneales, se recomienda la dosis estándar (75 mg/día) en los pacientes con fenotipo MN para *CYP2C19*. Sin embargo, la recomendación para los pacientes con fenotipo MI y ML es evitar clopidogrel si es posible y administrar un agente antiplaquetario alternativo, teniendo en cuenta que prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio. En el caso de los pacientes con fenotipo MR y MUR, algunos estudios apuntan a un

mayor riesgo de sangrado,⁴² aunque es insuficiente para recomendar un tratamiento alternativo o reducción de dosis.

Tabla 2. Recomendación de dosificación de clopidogrel en síndrome coronario agudo, intervención coronaria percutánea y en trastornos neurovasculares tratados mediante neurointervencionismo percutáneo en base al fenotipo de CYP2C19, inferido del genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador ultrarrápido (MUR)	*17/*17	Formación aumentada del metabolito activo de clopidogrel. Mayor inhibición de la agregación plaquetaria que, según la evidencia disponible actualmente, no se asocia a mayor riesgo de sangrado.	Usar clopidogrel a las dosis estándar recomendadas.
Metabolizador rápido (MR)	*1/*17	Formación aumentada del metabolito activo de clopidogrel. Mayor inhibición de la agregación plaquetaria que, según la evidencia disponible actualmente, no se asocia a mayor riesgo de sangrado.	Usar clopidogrel a las dosis estándar recomendadas.
Metabolizador normal (MN)	*1/*1	Formación normal del metabolito activo de clopidogrel. Inhibición normal de la agregación plaquetaria.	Usar clopidogrel a las dosis estándar recomendadas.
Metabolizador intermedio (MI)	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17,	Formación disminuida del metabolito activo de clopidogrel. Menor inhibición de la agregación plaquetaria y mayor riesgo de eventos cardiovasculares e isquémicos.	Considerar tratamiento antiagregante alternativo según indicación (ej. ticagrelor, prasugrel, dipiridamol, AAS). En caso de contraindicación a uso de otros antiagregantes (ej. prasugrel en pacientes con antecedentes de ictus o AIT), puede plantearse tras un balance individualizado del beneficio riesgo, el uso de dosis dobles de clopidogrel, a ser posible determinando el nivel de agregación plaquetaria obtenido con el tratamiento.
Metabolizador lento (ML)	*2/*2, *3/*3, *2/*3	Formación muy disminuida del metabolito activo de clopidogrel. Menor inhibición de la agregación plaquetaria y mayor riesgo de eventos cardiovasculares e isquémicos.	Considerar tratamiento antiagregante alternativo según indicación (ej. ticagrelor, prasugrel, dipiridamol, AAS). En caso de contraindicación a uso de otros antiagregantes (ej. prasugrel en pacientes con antecedentes de ictus o AIT), puede plantearse tras un balance individualizado del beneficio riesgo, el uso de dosis dobles de clopidogrel, a ser posible determinando

			el nivel de agregación plaquetaria obtenido con el tratamiento.
--	--	--	---

Abreviaturas: AIT, accidente isquémico transitorio; AAS, ácido acetilsalicílico.

8. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de CYP2C19

El beneficio potencial del uso de CYP2C19 como biomarcador farmacogenético para guiar el tratamiento antiagregante con clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención coronaria percutánea y en trastornos neurovasculares tratados mediante neurointervencionismo percutáneo, radica en la reducción del fracaso terapéutico en los pacientes con fenotipos metabolizadores intermedios y lentos, reduciendo así el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves.

Además, en términos de coste-efectividad, algunos estudios han sugerido que la genotipificación de CYP2C19 antes de la prescripción de clopidogrel puede ahorrar costes al Sistema Nacional de Salud reduciendo los costes totales del tratamiento y mejorando los resultados clínicos al evitar eventos cardiovasculares.^{38,43}

De igual forma que con cualquier prueba de laboratorio, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca un error de genotipificado, que podría tener implicaciones adversas a largo plazo para la salud de los pacientes. No obstante, en este caso, se recomienda un tratamiento alternativo que, dependiendo de la indicación, se debe ajustar a las recomendaciones de su ficha técnica. En caso de contraindicación a uso de otros antiagregantes, se recomienda la evaluación individualizada del beneficio-riesgo del uso de dosis dobles de clopidogrel, para asegurar una correcta antiagregación y reducir el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves.

Como ocurre con cualquier prueba diagnóstica, el genotipo de CYP2C19 es sólo uno de los factores que los clínicos deben tener en cuenta a la hora de prescribir clopidogrel.

9. Conclusiones

Clopidogrel es un fármaco antiagregante muy utilizado en la práctica clínica. CYP2C19 es el principal responsable de su metabolización y puede presentar polimorfismos que se han relacionado con diferentes grados de actividad de la enzima metabolizadora. La variabilidad en la metabolización de este fármaco en la población general tiene consecuencias importantes. Por ello, la genotipificación de las variantes genéticas que alteran la actividad enzimática de este gen es fundamental.

Este documento recoge las variantes más relevantes hasta la fecha que explican la actividad de esta enzima. Los GdT de la SEFF recomiendan testarlas para determinar el fenotipo metabólico de CYP2C19, pero su ausencia no garantiza una actividad enzimática de CYP2C19 normal, ya que también podría haber otras variantes de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada.

10. Referencias



- 1 Zhang Y. J., Li M. P., Tang J. & Chen X. P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(3):
- 2 Sangkuhl K., Klein T. E. & Altman R. B. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(7):463-5.
- 3 Pereira N. L., Cresci S., Angiolillo D. J., Batchelor W., Capers Q. t., Cavallari L. H. *et al.* CYP2C19 Genetic Testing for Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;
- 4 Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para la ficha técnica de clopidogrel y CYP2C19, <<https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104777>> (
- 5 Anotación de European Medicine Agency (EMA) para la ficha técnica de clopidogrel y CYP2C19.
- 6 Anotación de Health Canada (HCSC) para la ficha técnica de clopidogrel y CYP2C19.
- 7 Anotación de Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (PMDA) para la ficha técnica de clopidogrel y CYP2C19.
- 8 Anotación de swissmedic para la ficha técnica de clopidogrel y CYP2C19.
- 9 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha Técnica del Medicamento (Clopidogrel).
- 10 Lee C. R., Luzum J. A., Sangkuhl K., Gammal R. S., Sabatine M. S., Stein C. M. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(5):959-67.
- 11 Swen J. J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A. H., Mulder H. *et al.* Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73.
- 12 Anotación de French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx) para el clopidogrel y CYP2C19.
- 13 Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. & Wiela-Hojenska A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Pharmazie*. 2018;73(11):619-24.
- 14 Wortham M., Czerwinski M., He L., Parkinson A. & Wan Y. J. Expression of constitutive androstane receptor, hepatic nuclear factor 4 alpha, and P450 oxidoreductase genes determines interindividual variability in basal expression and activity of a broad scope of xenobiotic metabolism genes in the human liver. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(9):1700-10.
- 15 Kamiyama Y., Matsubara T., Yoshinari K., Nagata K., Kamimura H. & Yamazoe Y. Role of human hepatocyte nuclear factor 4alpha in the expression of drug-metabolizing enzymes and transporters in human hepatocytes assessed by use of small interfering RNA. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(4):287-98.
- 16 Bort R., Gomez-Lechon M. J., Castell J. V. & Jover R. Role of hepatocyte nuclear factor 3 gamma in the expression of human CYP2C genes. *Arch Biochem Biophys*. 2004;426(1):63-72.
- 17 Gerbal-Chaloin S., Pascussi J. M., Pichard-Garcia L., Daujat M., Waechter F., Fabre J. M. *et al.* Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos*. 2001;29(3):242-51.
- 18 Chen Y., Ferguson S. S., Negishi M. & Goldstein J. A. Identification of constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor binding sites in the CYP2C19 promoter. *Mol Pharmacol*. 2003;64(2):316-24.
- 19 Mwinyi J., Hofmann Y., Pedersen R. S., Nekvindova J., Cavaco I., Mkrтчian S. *et al.* The transcription factor GATA-4 regulates cytochrome P450C19 gene expression. *Life Sci*. 2010;86(19-20):699-706.
- 20 Mwinyi J., Cavaco I., Pedersen R. S., Persson A., Burkhardt S., Mkrтчian S. *et al.* Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor alpha: implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism. *Mol Pharmacol*. 2010;78(5):886-94.

- 21 Chen Y. & Goldstein J. A. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab.* 2009;10(6):567-78.
- 22 Spina E., Santoro V. & D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther.* 2008;30(7):1206-27.
- 23 Jeppesen U., Gram L. F., Vistisen K., Loft S., Poulsen H. E. & Broesen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51(1):73-8.
- 24 Yu K. S., Yim D. S., Cho J. Y., Park S. S., Park J. Y., Lee K. H. *et al.* Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(4):266-73.
- 25 Tanaka M., Ohkubo T., Otani K., Suzuki A., Kaneko S., Sugawara K. *et al.* Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(6):619-28.
- 26 Ko J. W., Sukhova N., Thacker D., Chen P. & Flockhart D. A. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(7):853-62.
- 27 Ho P. M., Maddox T. M., Wang L., Fihn S. D., Jesse R. L., Peterson E. D. *et al.* Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-44.
- 28 Gilard M., Arnaud B., Cornily J. C., Le Gal G., Lacut K., Le Calvez G. *et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):256-60.
- 29 Zabalza M., Subirana I., Sala J., Lluís-Ganella C., Lucas G., Tomas M. *et al.* Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart.* 2012;98(2):100-8.
- 30 Sibbing D., Stegherr J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dorrlér K. *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30(8):916-22.
- 31 Mega J. L., Simon T., Collet J. P., Anderson J. L., Antman E. M., Bliden K. *et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(16):1821-30.
- 32 Giusti B., Gori A. M., Marcucci R., Saracini C., Sestini I., Panicia R. *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(12):1057-64.
- 33 Tiroch K. A., Sibbing D., Koch W., Roosen-Runge T., Mehilli J., Schomig A. *et al.* Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J.* 2010;160(3):506-12.
- 34 Sibbing D., Gebhard D., Koch W., Braun S., Stegherr J., Morath T. *et al.* Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1685-93.
- 35 Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D., Shen L., Hockett R. D., Brandt J. T. *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
- 36 Frere C., Cuisset T., Gaborit B., Alessi M. C. & Hulot J. S. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1409-11.



- 37 Li Y., Tang H. L., Hu Y. F. & Xie H. G. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost.* 2012;10(2):199-206.
- 38 Borse M. S., Dong O. M., Polasek M. J., Farley J. F., Stouffer G. A. & Lee C. R. CYP2C19-guided antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics.* 2017;18(12):1155-66.
- 39 Sorich M. J., Polasek T. M. & Wiese M. D. Systematic review and meta-analysis of the association between cytochrome P450 2C19 genotype and bleeding. *Thromb Haemost.* 2012;108(1):199-200.
- 40 Shuldiner A. R., O'Connell J. R., Bliden K. P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R. B. *et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009;302(8):849-57.
- 41 Lewis J. P., Stephens S. H., Horenstein R. B., O'Connell J. R., Ryan K., Peer C. J. *et al.* The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J Thromb Haemost.* 2013;11(9):1640-6.
- 42 Saiz-Rodriguez M., Belmonte C., Caniego J. L., Koller D., Zubiaur P., Barcena E. *et al.* Influence of CYP450 Enzymes, CES1, PON1, ABCB1, and P2RY12 Polymorphisms on Clopidogrel Response in Patients Subjected to a Percutaneous Neurointervention. *Clin Ther.* 2019;41(6):1199-212 e2.
- 43 Jiang M. & You J. H. CYP2C19 LOF and GOF-Guided Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):39-49.

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

Ficha técnica: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74243/FT_74243.pdf

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/>

CPIC: <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>

PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA126>

11. Datos suplementarios

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C19.

https://seff.es/download/51/clopidogrel/3281/tabla-suplementaria-1_cyp2c19-alelos_14-09-2023-2.xlsx

Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar el GdT MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C19. Se muestran la localización de las variantes en distintos genomas de referencia, alteraciones a nivel de transcrito y proteína y frecuencias alélicas en distintas poblaciones.

https://seff.es/download/51/clopidogrel/3280/tabla-suplementaria-2_cyp2c19-variantes_14-09-2023-2.xlsx

Anexo I. Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplo-tipos-y-fenotipos_v2.pdf

Anexo II. Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

GdTSEFF-Recomendaciones: CYP2C19-Clopidogrel



https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf