

## INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS COMUNES DE GPIIIA, P2Y12 Y COX1 EN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA Y RESPUESTA A LA ASOCIACIÓN ASPIRINA-CLOPIDOGREL EN PACIENTES CON ANGIOPLASTÍA CAROTÍDEA Y STENT

S. Breña<sup>a</sup>, J. Vallés<sup>a</sup>, P. Bolufer<sup>b</sup>, E. Barragán<sup>b</sup>, A. Lago<sup>c</sup>, T. Moscardó<sup>a</sup>, M.P. Fuset<sup>a</sup>, A. Latorre<sup>a</sup> y M.T. Santos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación. <sup>b</sup>Servicio de Biología Molecular. <sup>c</sup>Depto. de Neurología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

El daño vascular secundario a la angioplastia carotídea con stent (ACS) desencadena una hiperfunción plaquetaria, resultando imprescindible asegurar una óptima inhibición plaquetaria para prevenir la formación de trombo. La presencia individual de polimorfismos (SNPs) en los genes de proteínas y receptores plaquetarios parece modular la función plaquetaria y la respuesta a fármacos como aspirina (AAS) y clopidogrel (CLO). La literatura se concentra en el estudio de uno o pocos SPNs y los resultados son controvertidos. Existen escasos datos acerca de la repercusión funcional plaquetaria de los haplotipos que surgen de considerar las variantes genéticas PIA(GPIIIa), I1-T744C(P2Y12) y C50T(Cox1).

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de los SNPs de receptores y Cox1 plaquetarios en pacientes sometidos a ACS tratados con AAS-CLO. Valorar la influencia de los haplotipos en la agregación (AGR) y reclutamiento plaquetario (RCP) e identificar a aquellos que modifiquen la respuesta a dichos fármacos.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 166 pacientes, 137 varones y 29 mujeres edad (mediana) = 68 años con Enfermedad Isquémica Cerebrovascular, tratados con AAS100-300mg/d y CLO75mg/d durante un mes post stent. La función plaquetaria se estudió según técnica de RCP de Vallés *et al* (Circulation 1998) y AGR a diferentes agonistas. El seguimiento de la terapéutica se confirmó mediante encuesta, considerando como efecto óptimo si la inhibición del RCP era  $\geq 80\%$  vs sujetos controles. La genotipificación del PIA se efectuó mediante PCR en tiempo real, para I1-C744T y C50T se utilizó PCR convencional seguida de digestión con enzimas de restricción. La incidencia de los haplotipos que presentan positividad para uno o dos de los tres SPNs estudiados en la población de referencia se estimó a partir de los datos de frecuencia alélica.

**Resultados:** No se hallaron diferencias significativas entre las prevalencias de PIA2, I1-744C y 50T y las descritas para caucásicos-europeos (28% vs. 27%, 35% vs. 26% y 8% vs. 15%, respectivamente). La presencia de uno o dos SPNs en cualquiera de los genes estudiados fue significativamente mayor que la estimada para la población de referencia (56% vs. 29%,  $p = < 0,001$  y 8% vs. 4%,  $p = 0,01$ , respectivamente). Se obtuvo una insuficiente inhibición del RCP en 34% de los pacientes, observándose un mayor porcentaje de hiperfunción plaquetaria en los portadores de uno y dos SPNs, hallando diferencias significativas entre los pacientes carentes de SPNs y aquellos con un solo SPNs (19% vs. 27%,  $p = 0,04$ ), con dos SPNs (19% vs. 57%,  $p = 0,01$ ) así como entre los portadores de uno y dos SPNs (27% vs. 57%,  $p = 0,05$ ).

**Conclusión:** La presencia conjunta de más de un SPNs en los genes estudiados de GPIIIa, P2Y12 y Cox1 parece incrementar el RCP. El PIA2 como único SPNs no alteraría de forma significativa la función plaquetaria, mientras que su coexistencia con 50T y I1-744T influenciaría el efecto de ASA-CLO sugerido por el aumento en la proporción de inhibición insuficiente del RCP.