

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO ELEMENTO GENÉTICO QUE MODULA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL

R. González-Conejero^a, J. Corral^a, V. Roldán^a, P. Conesa^b, F. Ferrer^a, J.J. Sánchez-Blanco^a, I. Sánchez^c, N. García-Barberá^a, M. Navarro^d y V. Vicente^a

^aCentro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ^bHospital El Rosell. Cartagena.

^cHospital Comarcal del Noroeste. Caravaca. ^dHospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Aunque el tratamiento anticoagulante oral (TAO) es una de las terapias más utilizadas, la administración de la dosis al inicio del tratamiento se realiza de forma empírica favoreciendo un período de tiempo en el que el paciente tiene un riesgo trombótico o hemorrágico no controlado. Este control se complica por la elevada variación inter-individual en la dosis requerida para alcanzar el INR adecuado. Los factores que influyen en la eficacia del TAO pueden ser adquiridos (otros fármacos, hiperlipemia..) y genéticos.

Objetivo: Analizar el efecto de polimorfismos en el inicio y estabilidad del TAO.

Métodos: Seleccionamos un grupo de 100 varones con FA que inician TAO, menores de 75 años y sin fármacos que interaccionen con el acenocumarol. Se les administró 3mg/día durante 3 días consecutivos, recogiendo plasma basal y tras los 3 días. Posteriormente, se procede a ajuste de dosis para conseguir un INR estable (2-3). Las determinaciones de los factores dependientes de vitamina K e INR se realizan por métodos estándar. Estudiamos los siguientes polimorfismos: FVII -323 Del/Ins, CYP2C9, VKORC-1 c1173t; y dos variantes de un chaperón que parece regular el complejo multienzimático de la g-carboxilación: CALU1 R4Q y CALU6 a29809g.

Resultados: Los portadores del alelo 1173t de VKORC-1 fueron significativamente más sensibles al tratamiento durante 3 días (INR 2,5 vs 1,8, $p = 0,013$) y necesitaron menos dosis a largo plazo para estabilizar su INR (15,5 vs 19,5 mg/semana, $p < 0,01$). Entre los nuevos polimorfismos estudiados, sólo el cambio a29809g de CALU6 condicionó una menor dosis de estabilización, aunque los resultados no alcanzaron significación estadística (15,8 vs 18,1 mg/semana; $p = 0,08$). Destacamos el efecto sinérgico que la combinación de los genotipos VKORC-1 y CALU6 tuvo en la respuesta al TAO. Así, 5/7 pacientes (71,4%) con INR $> 4,5$ tras inicio del TAO eran portadores de esta combinación, estando expuestos a un evidente riesgo hemorrágico. Además, la combinación de ambas variantes influyó de forma muy significativa en la dosis necesaria para alcanzar un INR estable (13,6 vs 18,1 mg/semana; $p = 0,002$).

Conclusiones: Este trabajo sugiere que el polimorfismo a29809g de CALU6 pudiera ser un nuevo elemento que participe en la farmacogenética del TAO. Además mostramos el efecto sinérgico de 2 polimorfismos. Así, el acenocumarol fue más eficaz en los portadores de los polimorfismos VKORC-1 y CALU6 al inicio del TAO, ya que responden con mayor INR (y mayor riesgo hemorrágico) y menor requerimiento de la dosis de estabilización a largo plazo. Este estudio añade evidencias adicionales que justifican la disparidad de la respuesta individual al iniciar el tratamiento con acenocumarol.