

Dosis de mantención de anticoagulantes orales y su asociación con polimorfismos comunes en los genes CYP2C9 y VKORC1

Repetto G*, Araos D, Bertrán A, Vásquez M, Cáceres F, Grossman N, Ibarra I, K Espinoza.

Centro de Genética Humana, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Laboratorio Clínico, Clínica Alemana. Carrera de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Introducción: Estudios farmacogenéticos han demostrado que variantes comunes en los genes CYP2C9 y VKORC1 modifican las dosis requeridas de anticoagulantes cumarínicos. Las variantes *2 y *3 de CYP2C9 reducen el metabolismo de la warfarina, disminuyendo los requerimientos del medicamento en comparación con la variante nativa *1. La variante -1639G en VKORC1 se asocia a resistencia a warfarina, y su presencia tiende a aumentar los requerimientos de dosis en comparación con el alelo -1639A.

Objetivo: evaluar la asociación entre la dosis promedio de mantención de tratamiento anticoagulante (TAC) oral requerida para mantener INR entre 2 y 3, y los genotipos de estas variantes en los genes CYP2C9 y VKORC1 en adultos en Clínica Alemana.

Pacientes y Métodos: Ciento un pacientes, recibiendo warfarina (60) o acenocumarol (41), participaron en el estudio, 43 mujeres y 58 hombres, de edad promedio 63,4 años, rango 25,8 a 87. Las indicaciones más comunes de TAC fueron fibrilación auricular y tromboembolismo pulmonar. Se evaluó el genotipo para las variantes *1, *2 y *3 del gen CYP2C9 y -1639A>G del gen VKORC1 mediante reacción en cadena de la polimerasa y análisis por enzimas de restricción (PCR-RFLP) y se comparó con la dosis promedio necesaria para mantener INR estable entre 2 y 3 por 3 a 4 meses.

Resultados: Las frecuencias genotípicas de los pacientes fueron: CYP2C9 *1/*1= 0,68; *1/*2=0,19; *1/3=0,1; *2/*3=0,01 y *3/*3=0,01 y para VKORC1, AA=0,24; AG=0,49 y GG=0,27. Al comparar los pacientes con genotipo VKORC1 AA con los individuos AG o GG, encontramos diferencia significativa en la dosis diaria entre los pacientes recibiendo warfarina ($2,42 \pm 1,09$ vs $4,7 \pm 2,09$, $p 0,0004$, test de t de Student) o acenocumarol ($1,52 \pm 0,53$ y $2,73 \pm 1,68$ mg/d; $p 0,002$). No hubo diferencias en la dosis de mantención entre los pacientes CYP2C9 *1/*1 comparado con el resto de los genotipos. El promedio de dosis ± 1 ds fue de $4,48 \pm 2,24$ y $3,56 \pm 1,80$ mg/d respectivamente ($p 0,13$,) para warfarina, y de $2,67 \pm 1,73$ y $1,95 \pm 1,04$ mg/d para acenocumarol ($p 0,19$).

Conclusiones: Las variantes comunes en los genes VKORC1 y CYP2C9 fueron frecuentes en este grupo de pacientes. La presencia del alelo G de VKORC1 se asoció significativamente a mayor requerimiento de ambos medicamentos. El tamaño muestral no permite descartar asociación en las variantes en CYP2C9 y dosis de TAC.

Financiamiento: Depto Científico-Docente de Clínica Alemana