

PAPEL FARMACOGENÉTICO DEL POLIMORFISMO F7-323 DEL/INS AL INICIO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL CON ACENOCUMAROL

J.J. Cerezo-Manchado, A.I. Antón, R. González-Conejero, V. Pérez-Andreu, M^a.D. Muñoz, N. García-Barberá, L. Velázquez, J. Padilla, V. Vicente, V. Roldán

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.

Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

Con los fármacos antivitaminas K (AVK) no existe una relación lineal causa-efecto. Desde que se comienzan a administrar hasta que se obtiene el efecto terapéutico, existe un periodo de tiempo que se requiere para que desaparezcan de la circulación los factores vitamina K funcionalmente activos. Este momento es el más complicado de la terapia ya que la administración empírica del fármaco ocasiona un riesgo trombótico o hemorrágico no controlado. En la duración de este periodo juega un papel fundamental la vida media de los factores. El factor con la vida media más corta es el FVII, lo cual junto a la corta vida media del acenocumarol (tan sólo de 8 horas) puede tener relevancia al inicio de la anticoagulación. El polimorfismo F7 -323 Del/Ins, condiciona la tasa circulante de FVII y se asocia a una reducción de sus niveles plasmáticos, así que estudiamos su relevancia farmacogenética al inicio de la anticoagulación oral.

Métodos.: Se seleccionaron aquellos pacientes que habían iniciado el tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol y disponíamos de un INR a las 72 horas. El genotipo para el F7 -323 Del/Ins se realizó mediante electroforesis capilar. Además del valor del INR a las 72 horas, calculamos la dosis de estabilización (definida como la dosis que ha mantenido un INR terapéutico durante más de 3 meses) y el tiempo y número de visitas hasta la estabilización.

Resultados: Incluimos 1.070 pacientes, 51% varones, edad 76 (69-81). INR diana 2-3: 97%. La distribución de los genotipos fue Del/Del= 72%, Del/Ins= 25% y Ins/Ins= 3%. Similar a la que encontramos en estudios previos en población control. La presencia del polimorfismo analizado, se asoció de forma significativa a un mayor INR a las 72 horas Del/Del 1,8 (1,4-2,6), Del/Ins 2,1 (1,6-2,7) y Ins/Ins 2,9 (2,0-5,6); $p=0,008$. Los homocigotos para el alelo polimórfico toman menor dosis a la estabilización que el resto de pacientes: Del/Del: 14 mg/sem(11-20), Del/Ins: 14 mg/sem(12-17), Ins/Ins: 11 mg/sem(7-13) (modelo recesivo, $p= 0,019$). No hubo diferencias en el tiempo a la estabilización ni en el número de visitas respecto a los distintos genotipos.

Conclusiones: Detectamos un ligero efecto farmacogenético del polimorfismo F7 -323 Del/Ins, al inicio de la anticoagulación, mostrando los alelos polimórficos un mayor INR a las 72 horas, pero estas modificaciones moleculares no tienen repercusión en el tiempo necesario para llegar al rango terapéutico. El efecto sobre la dosis sólo se observa en los homocigotos para el alelo -323Ins.

Trabajo financiado por el Instituto Carlos III PI081531-FEDER.