

WARFARINA (ALDOCUMAR ®): LA FARMACOGENÉTICA EXPLICA DIFERENTES EFECTOS ANTICOAGULANTES

La FDA ha revisado recientemente los resultados de estudios farmacogenéticos, en los que los pacientes con variantes de los genes CYP2C9 y VKORC1 pueden presentar efectos imprevistos en la anticoagulación que se pretende con el uso de warfarina (Aldocumar ®). En determinados pacientes de este tipo se deben tratar con las menores dosis de este anticoagulante, para evitar hemorragias.

La FDA de los EE.UU. ha revisado los resultados de varios estudios farmacogenéticos en los que ciertos grupos de pacientes pueden presentar respuesta diferente al tratamiento anticoagulante oral de **warfarina** (**Coumadin** ®) al presentar un tipo de características genéticas determinadas.

La warfarina es un anticoagulante oral que se usa extensamente en los EE.UU., como en otros países anglosajones, en mayor proporción que el **acenocumarol** (Sintrom ®) para prevenir la formación de trombos (ó émbolos) en vasos y por lo tanto previene los ataques cardíacos debidos a tromboembolismo y los accidentes vasculares cerebrales o ictus por trombosis. Se indica en pacientes con tromboembolismo venoso, con fibrilación auricular, en prevención secundaria de infarto de miocardio, pacientes con prótesis valvulares cardíacas y otros problemas tromboembólicos. La FDA estima que 2 millones de pacientes inician cada año tratamiento con warfarina. Este es un fármaco de difícil manejo porque su dosis óptima depende de factores de riesgo como la edad del paciente, su dieta y el uso de otros medicamentos y plantas medicinales simultáneamente. Si toman dosis más altas de las adecuadas presentan riesgo de hemorragias, y si reciben menor dosis de la necesaria pueden presentar trombosis. La dosificación es trascendente al inicio del tratamiento, pues se corre el riesgo de presentar hemorragias.

La warfarina es el segundo fármaco, después de la insulina, responsable de mayor número de visitas a los Servicios de Urgencias por motivo de reacciones adversas (RA). Los médicos y personal sanitario que controla a estos pacientes deben realizar periódicos controles de tiempo de protrombina, que se compara con los valores normales y se expresa en forma de valores del INR (*International Normalized Ratio*). Así, valores superiores a 4 del INR expresan un alto riesgo de hemorragias. Por debajo de valores de 1 del INR indican un riesgo de trombosis. La dosis adecuada para cada paciente, exigirá que el cardiólogo o médico responsable del paciente controle el establecimiento de un rango de INR entre 1,5 y 3, por ejemplo, según estricto criterio médico.

La FDA ha modificado el etiquetado de los medicamentos con **warfarina** (**Coumadin** ®) en el que se indica que la dosis inicial de 2 a 5 mg diarios se reduzca en pacientes en los que se conozca la presencia de variantes genéticas de las enzimas CYP2C9 y VKORC1. Se estima que un tercio de los pacientes que reciben warfarina, la metabolizan de manera diferente a la esperada. En concreto las personas con este tipo de variantes genéticas necesitarán la dosis de warfarina más baja respecto al resto de pacientes. El gen CYP2C9 está implicado en el metabolismo de la warfarina y el gen VKORC1 ayuda en la regulación de la disponibilidad de warfarina para prevenir la

formación de coágulos.

La presencia de una variante del CYP2C9 o del VKORC1 motiva que se modifique la dosis de warfarina en el 40% de los casos. Otros motivos como la edad y el peso, son responsables de un 10-15% de las variaciones de dosis de warfarina.

Los estudios publicados han estimado la prevalencia de las variantes genéticas del CYP2C9 y VKORC1 en diversos grupos étnicos. Han estimado que las variantes del CYP2C9 motivan cambios de dosis de warfarina aproximadamente en el 10% al 20% de pacientes caucásicos y afro-americanos. Para la misma población, la frecuencia de genotipos importantes de VKORC1 es del 14% al 37%. La frecuencia del genotipo importante VKORC1 en población asiática se ha identificado un valor tan alto como del 89%.

La forma genética usual del CYP2C9 con una actividad enzimática normal se denomina CYP2C9*1. Los estudios indican que las variaciones genéticas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 son importantes debido a que los pacientes que las presentan metabolizan más lentamente la warfarina que los pacientes con CYP2C9*1. En un estudio entre caucásicos, aproximadamente el 11% de los pacientes eran portadores del CYP2C9*2 y el 7% eran portadores de la variante CYP2C9*3. Hay limitados estudios clínicos que indican que las variantes del CYP2C9 en poblaciones no caucásicas se presentan infrecuentemente.

Los estudios clínicos llevados a cabo constatan que los pacientes con las variantes genéticas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 requieren la menor dosis inicial para alcanzar el valor de INR adecuado, sin riesgo de hemorragias.

Recomendaciones:

El uso de anticoagulantes orales, como el de insulina, son tratamientos crónicos de alto riesgo por el difícil control de su efecto terapéutico, por las potenciales interacciones que presentan y por los factores de riesgo que acompañan en este tipo de pacientes. El control periódico de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina, INR) y de la glucemia son, respectivamente, trascendentales para un adecuado tratamiento sin complicaciones.

Con los datos recientes expuestos de las variantes genéticas relacionadas con la warfarina, se muestra una vez más las explicaciones de las respuestas individuales a los fármacos. Una explicación más de que una misma dosis condiciona una respuesta y unas reacciones adversas diferentes en grupos determinados de pacientes. Con la farmacogenética, se podrán individualizar y personalizar los tratamientos farmacológicos.

Desde la *Farmacia comunitaria* es trascendental el papel sanitario que tiene el farmacéutico en su seguimiento farmacoterapéutico :

- recordarle hacer los controles periódicos recomendados,
- evitar interacciones con otros fármacos (p.ej., AINE) y plantas medicinales que pueden alterar gravemente el resultado del anticoagulante,
- atención a cortes o heridas sangrantes,
- informar a otros médicos que puedan intervenir en otras materias (p.ej dentista) del uso del anticoagulante, y
- recordar insistentemente que cualquier efecto inesperado para el paciente lo ponga en conocimiento del farmacéutico y del médico.

Referencias:

1. FDA News. FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin ®) Prescribing Information. New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients. August 16, 2007. Disponible en la página de internet de la FDA (consultado el 06-10-07): <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html>