Predisposición genética al sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes orales

Genetic predisposition to bleeding during treatment oral anticoagulants treatment

R. Montes¹, O. Nantes², E. Molina¹, J. Zozaya², J. Hermida¹

RESUMEN

La anticoagulación conseguida durante el tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) varía entre unos pacientes y otros debido a factores individuales y ambientales. La intensidad de la anticoagulación condiciona el riesgo hemorrágico. Por tanto, es probable que los pacientes especialmente sensibles a los AVK corran un riesgo hemorrágico mayor, especialmente durante las primeras semanas. En esta revisión se va a discutir el papel de una serie de polimorfismos de las enzimas involucradas en la metabolización de los AVK o en el ciclo de la vitamina K. Dos polimorfismos del citocromo P450 2C9 y uno de la enzima VKORC1 son responsables de un alto porcentaje de la variabilidad observada en la sensibilidad a los AVK. Aunque parece que dichas alteraciones genéticas se asocian con el riesgo de experimentar una hemorragia severa, confirmar este extremo requerirá estudios más amplios y mejor diseñados.

Palabras clave. Anticoagulantes orales. Vitamina K. Hemorragia. Citocromo P450 2C9. VKORC1.

ABSTRACT

The degree of anticoagulation obtained during oral anticoagulation therapy with vitamin K antagonists (VKA) varies among patients due to individual and environmental factors. The rate of anticoagulation influences the hemorrhagic risk. Therefore, it is plausible that patients specially sensitive to oral anticoagulants are at higher hemorrhagic risk, specially during the first weeks. The role of a series of polymorphisms of the enzymes involved in the metabolism of VKA or in the vitamin K cycle are reviewed. Three polymorphisms, two in the cytochrome P450 2C9 and one in the VKORC1 enzyme, are responsible for a high portion of the variability observed in the sensitivity to AVK. Although the available literature suggests that these genetic variants could increase the risk of severe hemorrhage, larger, well designed studies are needed to confirm this notion.

Key words. Oral anticoagulants. Vitamin K. Hemorrhage. Cytochrome P450 2C9. VKORC1.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (3): 247-258.

1. Laboratorio de Trombosis y Hemostasia. Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona.
2. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona.

Recepción el 5 de septiembre de 2008

Aceptación provisional el 7 de octubre de 2008

Aceptación definitiva el 10 de octubre de 2008

Este estudio se ha financiado con un proyecto de investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI051178, RECAVA RD/0014/0008).

Correspondencia:

Ramón Montes Díaz

Laboratorio de Trombosis y Hemostasia. Área de Ciencias Cardiovasculares
CIMA. Universidad de Navarra
Pío XII, 55

31008 Pamplona

Tfno. 948194700 ext. 3029

Fax 948194716

E-mail: rmontes@unav.es

INTRODUCCIÓN

El amplio número de pacientes a los que se prescribe tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K durante periodos de tiempo prolongados hace que cobre interés determinar los factores que puedan predisponer a estos individuos a experimentar complicaciones hemorrágicas severas. Según la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), el número de pacientes anticoagulados en España se está incrementando, estimándose ahora en unos 600.000^{1,2}. En otros países europeos como Reino Unido y Holanda, se estima que la población anticoagulada constituye el 0,5% y el 1,8% respectivamente^{3,4}. Además, cerca del 70% de estos pacientes tiene más de 65 años. A la mayoría de ellos se les prescribe este tratamiento por presentar fibrilación auricular, aunque también es importante el número de pacientes en profilaxis secundaria a tromboembolismo venoso o trombofilia, o los pacientes con prótesis valvulares cardíacas metálicas^{1,2,5}. En esta revisión vamos a exponer qué conocimientos existen actualmente acerca de las características genéticas individuales que pudieran incrementar el riesgo de sangrado en los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Los anticoagulantes orales que impiden que se complete el ciclo de la vitamina K (AVK) provienen de la cumarina (*benzopyrone*, toxina de origen vegetal) y los más empleados son la warfarina, en los países anglosajones y el acenocumarol en España y Latinoamérica. Hasta siete proteínas que participan en la hemostasia fisiológica, los factores II (protrombina), VII, IX y X, y las proteínas C, S y Z, requieren vitamina K para que se sintetizen como moléculas funcionales. La vitamina K es un cofactor de la γ -glutamyl carboxilasa, que lleva a cabo la γ -carboxilación de una serie de residuos de ácido glutámico que estas proteínas poseen en su dominio Gla. Dicha modificación es necesaria para que dichas proteínas puedan unirse a las superficies de fosfolípidos negativos sobre las que se llevan a

cabo las reacciones que conducen a la formación de trombina. La vitamina K se oxida durante el proceso de γ -carboxilación, y para volver a ejercer su papel cofactor debe recuperar su estado reducido. Esta transformación está mediada por la vitamina K epóxido-reductasa (VKORC1). Los cumarínicos actúan inhibiendo a esta enzima (Fig. 1). En su presencia por tanto, disminuye la cantidad de vitamina K funcional y, consecuentemente, la disponibilidad de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K⁶. La metabolización de los AVK depende casi en su totalidad de enzimas hepáticas, especialmente del citocromo P-450, que los transforma en metabolitos hidroxilados inactivos excretados principalmente en la orina⁷.

CONTROL DE LA ANTICOAGULACIÓN

Es importante disponer de métodos objetivos con los que valorar la tasa de anticoagulación conseguida con el AVK y es importante que dichos métodos ofrezcan resultados universalmente válidos. La *World Health Organization* y el *International Committee on Thrombosis and Hemostasis*, introduciendo el "índice internacional de sensibilidad" (ISI), han logrado estandarizar los resultados que se obtienen con un test de coagulación con tromboplastina. El resultado del tiempo de protrombina (TP) se expresa en términos de *International Normalized Ratio* o INR [(TP paciente/TP normal)^{ISI}, donde "normal" hace referencia a la mezcla de un conjunto de plasmas sin alteraciones hemostáticas]. El INR debe mantenerse entre 2,0 y 3,0. Esta estandarización permite que un paciente anticoagulado pueda viajar y controlar su grado de anticoagulación en otra ciudad o país⁸.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DURANTE LA TERAPIA CON AVK

Las hemorragias constituyen el principal efecto adverso de los AVK. Los datos de la literatura a los que vamos a hacer referencia a continuación, y en general en esta revisión, se han obtenido en su mayor parte en estudios en los que se empleó warfarina, pero dada su similitud estructu-

Figura 1. Mecanismo anticoagulante de los derivados de la cumarina. La vitamina K en su forma reducida es el cofactor de la γ -glutamil carboxilasa en la γ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico (Glu) de los factores dependientes de la vitamina K, necesaria para que éstos sean funcionales. Los cumarínicos inhiben la actividad de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), por lo que disminuye la disponibilidad de vitamina K reducida y se dejan de producir factores de la coagulación funcionales.

ral y funcional con el acenocumarol, podemos asumir que las observaciones son esencialmente válidas para ambos fármacos. Aunque los datos varían según el diseño de cada estudio, existen registros de una incidencia anual del 0,6% de hemorragias fatales, 3% de hemorragias mayores ó 9,6% de hemorragias mayores o menores en pacientes tratados con warfarina⁹. A la espera de discutir más adelante la predisposición genética al sangrado durante el

tratamiento con AVK, podemos considerar que los factores que más influyen sobre el riesgo hemorrágico son las características de cada paciente, el uso concomitante de fármacos que puedan interferir con la hemostasia o con el efecto de los AVK, la duración del tratamiento y, especialmente, la intensidad del efecto anticoagulante conseguida con la dosis administrada¹⁰. Existen estudios clínicos en los que se comparó la incidencia de hemorragias en

pacientes a los que se pretendía mantener en un INR entre 2,0 y 3,0 con la observada en pacientes a los que se mantuvo en un INR > 3,0: en el primer caso, la incidencia hemorrágica era siempre de menos de la mitad respecto a los pacientes anticoagulados con mayor intensidad¹¹⁻¹⁴.

En cuanto a las características individuales como factor de influencia en la predisposición al sangrado, existen estudios que han identificado perfiles de pacientes con un riesgo hemorrágico alto, relacionados sobre todo con la edad y la patología subyacente. Se considera que la edad constituye un factor de riesgo independiente de sangrado severo¹⁵⁻¹⁸. Otras características personales que se han podido relacionar con el aumento de riesgo hemorrágico son la existencia de patologías subyacentes como fibrilación auricular en pacientes mayores de 75 años (riesgo de hemorragia intracraneal)^{19,20}, historia previa de sangrado gastrointestinal²¹, hipertensión^{21,22}, enfermedad cerebrovascular²¹, enfermedad cardíaca severa^{21,23} o insuficiencia renal²¹. Cuando la hemorragia se produce con un INR inferior a 3,0, ésta se asocia a menudo con una lesión subyacente gastrointestinal o insuficiencia renal²³. Finalmente, los datos disponibles de pacientes con neoplasias parecen indicar que éstas sí pueden en ocasiones incrementar el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento con AVK, aunque no existe unanimidad en la literatura al respecto^{16,17,24,25}.

El uso de determinados fármacos puede incrementar el riesgo hemorrágico durante el tratamiento con AVK. Es un hecho en el caso de la aspirina²⁶⁻²⁹. Existen muchas más dudas, dada la falta de estudios correctamente diseñados para ser concluyentes, acerca de la influencia de determinadas drogas, o incluso alimentos, de los que se especula con que podrían potenciar o reducir la sensibilidad a los AVK, generalmente mediante una modificación en la tasa de metabolización de éstos. Una exposición detallada de la literatura existente al respecto queda fuera del alcance de este trabajo, pero existen dos completas revisiones al respecto^{30,31}.

Finalmente, la duración del tratamiento también juega un papel en el riesgo de sangrado, es obvio que un tratamiento prescrito para varios años conllevará un riesgo mayor que un tratamiento que dure sólo unos meses. En cualquier caso, respecto a fases del tratamiento y riesgo, existe una observación interesante que queremos resaltar, y que demuestra la importancia de ajustar correctamente la intensidad de anticoagulación cuanto antes: varios estudios han comprobado cómo la frecuencia de hemorragia severa es mayor al principio del tratamiento que en los meses posteriores^{16,32,34}. Este fenómeno se debe al hecho de que las características individuales de cada paciente motivan que la respuesta a una misma dosis inicial de warfarina varíe mucho de unos a otros, pudiéndose dar el caso de que algunos individuos estén excesivamente anticoagulados al principio de su tratamiento (INR > 3,0) mientras que otros podrían necesitar dosis mayores que las iniciales para alcanzar el nivel de anticoagulación deseado. Esta observación sirve para resaltar la importancia que en ocasiones, como veremos a continuación, podría tener el conocer determinadas características genéticas en los pacientes que van a iniciar el tratamiento con AVK ya que pueden influir notablemente en el grado de sensibilidad a los cumarínicos.

INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DEL PACIENTE SOBRE LA SENSIBILIDAD A LOS AVK

El hecho de que se conozca cuál es la vía principal de metabolización de los antagonistas de la vitamina K y cuál es la enzima diana a la que éstos inhiben justifica que las moléculas más exploradas hasta el momento para la búsqueda de características genéticas que puedan condicionar la tasa de anticoagulación conseguida durante el tratamiento con AVK hayan sido el citocromo P450 2C9 (CYP2C9, principal metabolizador de los AVK) y la enzima VKORC1, diana a la que inhiben los anticoagulantes. Como veremos, son una serie de alteraciones genéticas en estas dos moléculas las que de momento parecen jugar

un papel más trascendente en la sensibilidad del individuo a la anticoagulación. Aunque nombraremos otros polimorfismos de otras moléculas con los que, por estar indirectamente implicadas en el ciclo de la vitamina K o en la metabolización de los AVK, se especulaba con que podrían ejercer alguna influencia, veremos cómo no parece que vayan a jugar un papel importante, al menos los descritos hasta el momento.

Conviene además que distingamos entre efecto de las variantes genéticas sobre la dosis requerida de AVK o sobre el riesgo de sangrado: mientras sobre la primera está suficientemente demostrado el importante papel de una serie de polimorfismos, sobre el segundo los datos existentes actualmente no permiten confirmar con rotundidad que el ser portador de determinadas variantes genéticas exponga al paciente a un riesgo hemorrágico mayor.

CYP2C9

Los primeros estudios en los que se valoró el papel de las características genéticas de los pacientes en la sensibilidad a los AVK se realizaron estudiando el citocromo CYP2C9, que es el principal encargado de la metabolización de los cumarínicos. En concreto, se encontraron dos mutaciones respecto al alelo salvaje, CYP2C9*1, a consecuencia de las cuales una cisteína sustituye a una arginina en la posición 144 (CYP2C9*2) o una leucina sustituye a una isoleucina en la posición 359 (CYP2C9*3)³⁵. El estudio funcional *in vitro* de estas variantes, con unas frecuencias alélicas del 12,5 y 8,5% respectivamente, mostró que ambas poseían una capacidad notablemente más reducida de metabolizar a la warfarina, sólo un 12% (CYP2C9*2) y un 5% (CYP2C9*3) respecto a la molécula normal. Aparentemente el motivo era que la interacción del CYP2C9 con la enzima citocromo P450 oxidoreductasa, necesaria para mantener al CYP2C9 en un estado *redox* apropiado, se veía dificultada³⁶⁻³⁸. Esto condujo a realizar estudios para ver el impacto de estos polimorfismos *in vivo*. En el primero de ellos se pudo observar que la presencia de al menos una de estas variantes alélicas

incrementaba significativamente la posibilidad de requerir una dosis baja de warfarina, $\leq 1,5$ mg/día [odds ratio (OR) 6,2; IC 95% 2,5-15,6]. Dado que los pacientes pertenecientes al grupo que requería una dosis baja corrían un riesgo mayor de experimentar complicaciones hemorrágicas severas (OR 3,7; IC 95% 1,4-9,5), este estudio ya sugería que podía existir una relación entre las características genéticas de un paciente y el riesgo de sangrado³⁹. No obstante, éste es un extremo que aún está por confirmar: aunque en numerosos estudios posteriores se volvió a poner de manifiesto la importancia de los alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 en el requerimiento de dosis bajas de warfarina⁴⁰⁻⁴⁶ e incluso se observó que portar estas variantes incrementaba el tiempo transcurrido hasta conseguir una dosis de AVK apropiada para conseguir un INR adecuado y aumentaba el riesgo hemorrágico^{47,48}, el importante estudio de Taube y col, con 561 pacientes anticoagulados con warfarina, no fue capaz de demostrar que el hecho de portar al menos uno de estos alelos dificultara el mantener una tasa de anticoagulación estable⁴⁹. En cualquier caso, es innegable que un paciente que vaya a comenzar su tratamiento con una dosis "normal" de warfarina y que porte alguna de estas variantes, muy posiblemente presentará, durante los primeros días o semanas, un INR por encima de los niveles recomendables por lo que hasta que éste, a base de ir reduciendo la dosis, se normalice, el sujeto estará expuesto a un riesgo hemorrágico mayor. A favor de esta idea está el hecho de que en un estudio reciente, el 12,5% de los pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3 experimentó un episodio hemorrágico severo durante el primer mes de tratamiento con warfarina, frente a sólo el 0,27% del resto de los pacientes⁵⁰. La mayoría de estudios valorando el papel de estas variantes de CYP2C9 sobre la dosis necesaria de AVK se realizó con warfarina. Nuestro grupo demostró que estos alelos también influían significativamente sobre la dosis requerida de acenocumarol, especialmente la variante CYP2C9*3: la presencia de este alelo incrementaba notablemente la posibilidad de necesitar una dosis baja de este anticoagulante (OR 6,0;

IC 95% 1,5-24,2); también lo hacía, aunque en menor medida, el alelo CYP2C9*2 (OR 2,7; IC 95% 1,1-6,6)⁵¹.

VKORC1

La enzima VKORC1, clave en suministrar vitamina K en su estado reducido a la γ -glutamil carboxilasa para que este complejo sea capaz de γ -carboxilar a numerosos factores de la coagulación, es la diana a la que inhiben los AVK. Por tanto, es *a priori* lógico creer que las alteraciones genéticas de VKORC1 podrían condicionar la sensibilidad a éstos. Hace sólo unos pocos años se logró identificar el gen que codifica a esta enzima^{52,53}, lo cual permitió acometer estudios en los que buscar asociaciones entre polimorfismos y dosis de AVK requerida. Pronto se encontró que los pacientes que portaban el alelo T del polimorfismo 1173C>T requerían menos warfarina para mantener al INR entre los niveles deseados⁵⁴: la dosis media que requerían los individuos con genotipo CC era 6,2 mg, frente a los 4,8 o 3,5 mg en presencia de los genotipos CT y TT respectivamente. Casi inmediatamente, un estudio en el que se identificaron hasta 28 mutaciones en el gen de VKORC1 permitió identificar tres haplotipos diferentes caracterizados por presentar cada uno de ellos seis mutaciones en desequilibrio de ligamiento: VKORC1*2, VKORC1*3 y VKORC1*4, con una distribución en la población caucásica del 42, 38 y 20% respectivamente⁵⁵. Asimismo, pronto se comprobó que el haplotipo VKORC1*2, en el que está presente el alelo T de 1173C>T, era el que se asociaba con un bajo requerimiento de warfarina para mantener al INR entre 2,0 y 3,0⁵⁶. El efecto era debido a la presencia en dicho haplotipo de una mutación en el promotor, c.1-1639G>A: en presencia del alelo A se alteraba el lugar de unión de un factor de transcripción de tal modo que se generaban niveles de mRNA de VKORC1 más bajos que lo normal. Se pudo comprobar que en el hígado humano la presencia de este haplotipo en homocigosis reducía los niveles de mRNA de VKORC1, y por tanto de enzima, hasta sólo el 30% de los niveles normales^{56,57}, disminuyendo así la capacidad para facilitar el paso de la vitamina K a su estado reducido.

La mayor parte de estudios en los que se analizó el efecto de las diferentes mutaciones de VKORC1 sobre la dosis de AVK requerida se realizaron con warfarina. Nuestro grupo demostró que, como cabía esperar, el alelo A de c.1-1639G>A también se asociaba con un menor requerimiento de acenocumarol para mantener un INR adecuado: el 90,5% de los pacientes anticoagulados de modo estable con una dosis baja de acenocumarol (≤ 7 mg/semana) portaba al menos un alelo -1639A, mientras que éste estaba presente en sólo el 28,6% de los pacientes que requerían una dosis alta (≥ 28 mg/semana). La presencia del alelo A incrementaba significativamente la posibilidad de necesitar una dosis baja de acenocumarol (OR 9,4; IC 95% 1,9-46,4)⁵⁸. Asimismo, como muestra de la importancia del papel del alelo A de c.1-1639G>A en la sensibilidad a los AVK, cabe destacar que Bodin y col observaron que, mientras que los polimorfismos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 de CYP2C9 sólo explican del 7 al 10% de la variabilidad interindividual en la sensibilidad al acenocumarol, el polimorfismo c.1-1639G>A de VKORC1 es responsable del 40% de dicha variabilidad⁵⁹.

Análogamente a lo que ocurría con los estudios de los polimorfismos del citocromo CYP2C9, existen muy pocos datos acerca de la asociación entre el alelo A de c.1-1639G>A de VKORC1 y el riesgo de sangrado. Existe un estudio en el que se analizó el dimorfismo C1173T (el alelo T se hereda en desequilibrio de ligamiento con el alelo A de c.1-1639G>A) en 110 pacientes que experimentaron un episodio hemorrágico durante el tratamiento con AVK (acenocumarol o *phenprocoumon*, otro cumarínico) y 220 controles, también en tratamiento, que no sangraron. El estudio reveló que la presencia del alelo T se asociaba no sólo con un menor requerimiento de ambos AVK sino también con un incremento en el riesgo de sangrado en los pacientes tratados con *phenprocoumon* (OR 2,6, IC 95% 1,2-5,7), no así en los tratados con acenocumarol (OR 1,2, IC 95% 0,6-2,3)⁶⁰. El estudio concluía animando a realizar estudios más exhaustivos para esclarecer si existe o no una asociación real entre portar o no el haplotipo de VKORC1 asociado con requerimiento de bajas dosis de AVK y el riesgo

de sangrado, estudios en los que posiblemente habrá que realizar los análisis teniendo en cuenta factores como el consumo de otros fármacos, la patología subyacente, la localización y severidad de la hemorragia, etc. En cualquier caso, siendo la intensidad de la coagulación un factor relevante a la hora de valorar el riesgo hemorrágico, siempre existirá, en los pacientes que posean el alelo A de c.1-1639G>A de VKORC1 y que comiencen su tratamiento con una dosis "normal" de AVK, un periodo en el que probablemente el INR se encontrará por encima de los niveles recomendables exponiendo al sujeto a un riesgo hemorrágico mayor. Además, durante las primeras semanas de tratamiento parece que la variabilidad en la sensibilidad a los AVK asociada a c.1-1639G>A de VKORC1 es también mayor que la relacionada con los polimorfismos de CYP2C9⁶¹.

OTROS POLIMORFISMOS

En un trabajo recientemente publicado se quiso valorar el porcentaje de variación en la respuesta a la warfarina atribuible a todos los factores de los que se conoce que pueden influir en la sensibilidad al fármaco. Para ello se realizó un modelo de regresión múltiple en el que se observó que los polimorfismos de CYP2C9 y VKORC1, la edad, sexo e interacciones con otras drogas sólo explicaban el 59% de la variabilidad⁵⁰. Otros trabajos parecen confirmar esta observación^{43,46,62,63}. Estos datos invitan a pensar que, factores ambientales o personales aparte, aún sería posible identificar nuevos polimorfismos que contribuyeran a alterar la respuesta a los AVK. Numerosos estudios se han centrado especialmente en los genes de moléculas que participan directa o indirectamente en el ciclo de la vitamina K, en la γ -carboxilación de factores de la coagulación o en la metabolización de los AVK. Se ha identificado un nuevo polimorfismo en VKORC1, Asp36Tyr, relativamente frecuente en la población judía (15 y 4% en judíos de origen etíope y ashkenazi respectivamente) que predispone a presentar resistencia a la warfarina⁶⁴. Se han descrito asimismo mutaciones en el gen de la γ -glutamyl carboxilasa⁶⁵. La mutación a29809g del gen de

la calumenina, chaperona que es capaz de inhibir la γ -carboxilación dependiente de la γ -glutamyl carboxilasa, también se ha asociado con el requerimiento de dosis bajas de acenocumarol⁶⁶. Se han detectado polimorfismos en el gen de la P450 oxidoreductasa, enzima implicada en la donación de electrones a los citocromos de la familia P450, entre ellos a CYP2C9⁶⁷. Incluso se ha encontrado un polimorfismo en otro citocromo de la familia P450, CYP4F2 (Val433Met): aunque no se conoce la relación de CYP4F2 con los AVK, sí parece que los pacientes que portan dicha mutación en homocigosis, alrededor del 8% en la población blanca, requieren alrededor de 1 mg/día más warfarina que los que no tienen dicho alelo, que constituyen aproximadamente el 50% de la citada población⁶⁸.

Como se puede comprobar, los trabajos que se acaban de citar, todos ellos muy recientes, ponen de manifiesto el interés actual por encontrar nuevos factores genéticos que ayuden a comprender mejor la variabilidad interindividual en la respuesta a los AVK. Sin embargo, en contra de que estos trabajos, u otros que puedan aparecer en un futuro, puedan ayudar a entender mejor la sensibilidad o resistencia a los AVK, está el hecho de que en un reciente estudio en el que se ha buscado, mediante *genome wide scanning*, la identificación de nuevos polimorfismos con un papel relevante, se llega a la conclusión de que va a ser improbable encontrar variantes genéticas, fuera de las ya descritas de CYP2C9 y VKORC1, que puedan condicionar las dosis de anticoagulante requeridas⁶⁹.

CONCLUSIONES

En definitiva, se puede afirmar que existe un componente genético que condiciona en parte la respuesta a los AVK. Alrededor de un 25% de la variabilidad observada en dicha respuesta es atribuible a la presencia o ausencia de c.1-1639G>A de VKORC1, o cerca de un 10% se debe a CYP2C9*2 o *3 del citocromo CYP2C9. Hay evidencias de que dichas alteraciones genéticas pueden prolongar el tiempo requerido para el establecimiento de una dosis adecuada de AVK. Queda por probar de modo más concluyente la relación de

estos polimorfismos con el riesgo de hemorragia severa. Aunque existen partidarios de determinar la presencia de estas variantes genéticas en cada paciente antes del comienzo del tratamiento, la unanimidad en la literatura no es total ya que existe un estudio en el que no se consigue, a pesar de realizar un control farmacogenético de los pacientes antes de someterse al tratamiento con warfarina, disminuir durante los tres primeros meses el porcentaje de INR que se sale de los rangos aceptables⁷⁰. En cualquier caso, la determinación de estos polimorfismos antes del comienzo del tratamiento estará justificada siempre y cuando se logre confirmar su asociación con el aumento del riesgo de sangrado. En ese sentido, creemos que debe al menos estudiarse la posibilidad de genotipar VKORC1 y CYP2C9 a los pacientes cuyas características los hagan, de entrada, más proclives al sangrado, por ejemplo los que consuman fármacos que inhiban el metabolismo de los cumarínicos.

Finalmente, cabe insistir en que aún hay un importante porcentaje de la variabilidad observada en la respuesta a los AVK que no se justifica con las alteraciones de VKORC1 o CYP2C9. Aunque los estudios más recientes sugieren que no se van a encontrar alteraciones del peso de las citadas, cabe reseñar que las características de muchos de estos estudios, que manejan un gran número de pacientes y desde el punto de vista estadístico son particularmente exigentes, dificultan el hallazgo de nuevas variantes genéticas con influencia en la sensibilidad a los cumarínicos. Así pues, no debe descartarse la posibilidad de que vayan surgiendo nuevos polimorfismos que condicionen la sensibilidad a los AVK. Además, es presumible que se avance en el conocimiento de qué fármacos interfieren con el metabolismo de los AVK. Por lo tanto, aún queda un amplio margen de mejora para adaptar los tratamientos con antagonistas de la vitamina K al perfil individual de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. MARTÍNEZ BROTONS F, FERNÁNDEZ MA, LÓPEZ MF, LUCÍA JF, NAVARRO JL, VELASCO F et al. Recomendaciones acerca del Control del Trata-

miento Anticoagulante Oral Ambulatorio. Documento de Consenso y Posicionamiento Oficial de la AEHH y SETH. Octubre 2002.

2. NOYA MS, LÓPEZ-FERNÁNDEZ MF, BATLLE J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional de tratamiento anticoagulante oral. *Haematologica* (Ed. esp.) 2001; 86 (Suppl 1): 255-261.
3. PELL JP, ALCOCK J. Monitoring anticoagulant control in general practice. Comparison of management in areas with and without access to hospital anticoagulants units. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 357-358.
4. GADISSEUR AP, BREUKINK-ENGBERS WG, VAN DER MEER FJ, VAN DEN BESSELAAR AM, STURK A, ROSENDAAL FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2639-2646.
5. HERAS M (coordinadora), FERNÁNDEZ ORTIZ A, GÓMEZ GUINDAL JA, IRIARTE JA, LIDÓN RM, PÉREZ GÓMEZ F, ROLDÁN I. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-820.
6. VOORA D, MCLEOD HL, EBY C, GAGE BF. The pharmacogenetics of coumarin therapy. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 503-513.
7. FLEMING I. Vascular cytochrome p450 enzymes: physiology and pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 20-25.
8. MURRAY ET, FITZMAURICE DA, McCAHON D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now? *Br J Haematol* 2004; 127: 373-378.
9. DAHRI K, LOEWEN P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007; 98: 980-987.
10. LEVINE MN, RASKOB G, BEYTH RJ, KEARON C, SCHULMAN S. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
11. HULL R, HIRSH J, JAY R, CARTER C, ENGLAND C, GENT M et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681.
12. TURPIE AGG, GUNSTENSEN J, HIRSH J, NELSON H, GENT M. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy

- after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242-1245.
13. SAOUR JN, SIECK JO, MAMO LAR, GALLUS AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428-432.
14. ALTMAN R, ROUVIER J, GURFINKEL E, D'ORTENCIO O, MANZANEL R, DE LA FUENTE L et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427-431.
15. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
16. PALARETI G, LEALI N, COCCHERI S, POGGI M, MANOTTI C, D'ANGELO A. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-428.
17. KULIER PM, HUTTEN BA, PRINS MH, BÜLLER HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 457-460.
18. KEARON C, GINSBERG JS, KOVACS MJ, ANDERSON DR, WELLS P, JULIAN JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-639.
19. ALBERS GW. Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443-1448.
20. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
21. ROUTLEDGE PA, CHAPMAN DH, DAVIES DM, RAWLINS MD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin at steady state. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 243-247.
22. LAUNBJERG J, EGEHLAD H, HEAF J, NIELSEN NH, FUGLEHOLM AM, LADEFØGED K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991; 229: 351-355.
23. HIRSH J, DALEN JE, DEYKIN D, POLLER L, BUSSEY H. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108 (4 Suppl): 231S-246S.
24. McMAHAN DA, SMITH DM, CAREY MA, ZHOU XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 311-316.
25. PRANDONI P, LENSING AWA, PICCIOLI A, BERNARDI E, SIMIONI P, GIROLAMI B et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488.
26. BLACKSHEAR JL, BAKER VS, HOLLAND A, LITIN SC, AHLQUIST DA, HART RG et al. Fecal hemoglobin excretion in elderly patients with atrial fibrillation: combined aspirin and low-dose warfarin vs conventional warfarin therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 658-660.
27. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin-Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet* 1997; 350: 389-396.
28. Thrombosis prevention trial: randomised trial of lowintensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk: the Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
29. FIORE LD, EZEKOWITZ MD, BROPHY MT, LU D, SACCO J, PEDUZZI P. Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP) Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105: 557-563.
30. HIRSH J, FUSTER V, ANSELL J, HALPERIN JL. American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
31. HOLBROOK AM, PEREIRA JA, LABIRIS R, McDONALD H, DOUKETIS JD, CROWTHER M et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095-1106.
32. PETITTI D, STROM B, MELMON K. Duration of warfarin anticoagulation therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986; 81: 255-259.

33. LANDEFELD S, GOLDMAN L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-152.
34. FIHN SD, McDONNELL M, MARTIN D, HENIKOFF J, VERMES D, KENT D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-520.
35. STUBBINS MJ, HARRIES LW, SMITH G, TARBIT MH, WOLF CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 429-439.
36. RETTIE AE, WIENKERS LC, GONZALEZ FJ, TRAGER WF, KORZEKWA KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 39-42.
37. HAINING RL, HUNTER AP, VERONESE ME, TRAGER WF, RETTIE AE. Allelic variants of human cytochrome P450 2C9: baculovirus-mediated expression, purification, structural characterization, substrate stereoselectivity, and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms. *Arch Biochem Biophys* 1996; 333: 447-458.
38. CRESPI CL, MILLER VP. The R144C change in the CYP2C9*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH:cytochrome P450 oxidoreductase. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 203-210.
39. AITHAL GP, DAY CP, KESTEVEN PJ, DALY AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-719.
40. KING BP, KHAN TI, AITHAL GP, KAMALI F, DALY AK. Upstream and coding region CYP2C9 polymorphisms: correlation with warfarin dose and metabolism. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 813-822.
41. SCONCE EA, KHAN TI, WYNNE HA, AVERY P, MONKHOUSE L, KING BP et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329-2333.
42. SCHALEKAMP T, BRASSÉ BP, ROIJERS JF, CHAHID Y, VAN GEEST-DAALDEROP JH, DE VRIES-GOLDSCHMEDING H et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 13-22.
43. AQUILANTE CL, LANGAEE TY, LOPEZ LM, YARANDI HN, TROMBERG JS, MOHUCZY D et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 291-302.
44. SCHALEKAMP T, BRASSÉ BP, ROIJERS JF, VAN MEEGEN E, VAN DER MEER FJ, VAN WIJK EM et al. KORC1 and CYP2C9 genotypes and phenprocoumon anticoagulation status: interaction between both genotypes affects dose requirement. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 185-193.
45. WADELIUS M, CHEN LY, ERIKSSON N, BUMPSTEAD S, GHORI J, WADELIUS C et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet* 2007; 121: 23-34.
46. CALDWELL MD, BERG RL, ZHANG KQ, GLURICH I, SCHMELZER JR, YALE SH et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clin Med Res* 2007; 5: 8-16.
47. HIGASHI MK, VEENSTRA DL, KONDO LM, WITKOWSKY AK, SRINOUANPRACHANH SL, FARIN FM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-1698.
48. SANDERSON S, EMERY J, HIGGINS J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005; 7: 97-104.
49. TAUBE J, HALSALL D, BAGLIN T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96: 1816-1819.
50. WADELIUS M, CHEN LY, LINDH JD, ERIKSSON N, GHORI MJ, BUMPSTEAD S et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2008 Jun 23. [Epub ahead of print].
51. HERMIDA J, ZARZA J, ALBERCA I, MONTES R, LÓPEZ ML, MOLINA E et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002; 99: 4237-4239.
52. ROST S, FREGIN A, IVASKEVICIUS V, CONZELMANN E, HÖRTNAGEL K, PELZ HJ et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427: 537-541.
53. LI T, CHANG CY, JIN DY, LIN PJ, KHVOROVA A, STAFFORD DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004; 427: 541-544.

54. D'ANDREA G, D'AMBROSIO RL, DI PERNA P, CHETTA M, SANTACROCE R, BRANCACCIO V et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105: 645-649.
55. GEISEN C, WATZKA M, SITTINGER K, STEFFENS M, DAUGELA L, SEIFRIED E et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94: 773-779.
56. RIEDER MJ, REINER AP, GAGE BF, NICKERSON DA, EBY CS, MCLEOD HL et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-2293.
57. YUAN HY, CHEN JJ, LEE MT, WUNG JC, CHEN YF, CHARNG MJ et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1745-1751.
58. MONTES R, RUIZ DE GAONA E, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, ALBERCA I, HERMIDA J. The c.-1639G > A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients. *Br J Haematol* 2006; 133: 183-187.
59. BODIN L, VERSTUYFT C, TREGOUET DA, ROBERT A, DUBERT L, FUNCK-BRENTANO C et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005; 106: 135-140.
60. REITSMA PH, VAN DER HEIJDEN JF, GROOT AP, ROSENDAAL FR, BÜLLER HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med* 2005; 2: e312.
61. SCHWARZ UI, RITCHIE MD, BRADFORD Y, LI C, DUDEK SM, FRYE-ANDERSON A et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008.
62. GAGE BF. Pharmacogenetics-based coumarin therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 467-473.
63. ZHU Y, SHENNAN M, REYNOLDS KK, JOHNSON NA, HERRNBERGER MR, VALDES R Jr et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clin Chem* 2007; 53: 1199-1205.
64. LOEBSTEIN R, DVOSKIN I, HALKIN H, VECSEI M, LUBETSKY A, RECHAVI G et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007; 109: 2477-2480.
65. RIEDER MJ, REINER AP, RETTIE AE. Gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) tagSNPs have limited utility for predicting warfarin maintenance dose. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2227-2234.
66. GONZÁLEZ-CONEJERO R, CORRAL J, ROLDÁN V, FERRER F, SÁNCHEZ-SERRANO I, SÁNCHEZ-BLANCO JJ et al. The genetic interaction between VKORC1 c1173t and calumenin a29809g modulates the anticoagulant response of acenocoumarol. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1701-1706.
67. HUANG N, AGRAWAL V, GIACOMINI KM, MILLER WL. Genetics of P450 oxidoreductase: sequence variation in 842 individuals of four ethnicities and activities of 15 missense mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 1733-1738.
68. CALDWELL MD, AWAD T, JOHNSON JA, GAGE BF, FALKOWSKI M, GARDINA P et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111: 4106-4112.
69. COOPER GM, JOHNSON JA, LANGAEE TY, FENG H, STANAWAY IB, SCHWARZ UI et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008 Jun 5. [Epub ahead of print].
70. ANDERSON JL, HORNE BD, STEVENS SM, GROVE AS, BARTON S, NICHOLAS ZP et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563-2570.