

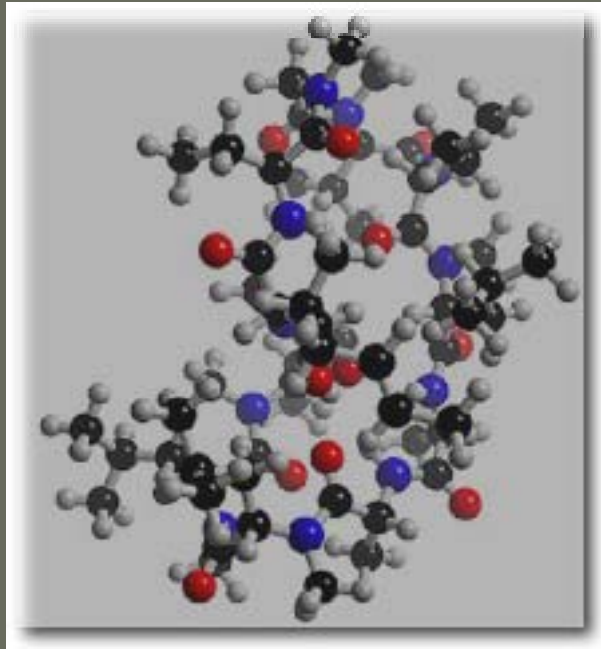
el genotipo TT de MDR1
3435C>T se asocia a alta
concentración de ciclosporina en
la primera semana tras el
trasplante cardíaco

*Isla Tejera B,
Aumente Rubio MD, Martínez Moreno J, Luna Guerrero V, Suárez García A.
U.G.C Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba*



introducción

se ha descrito que pacientes trasplantados de corazón que tardan en alcanzar las concentraciones terapéuticas de ciclosporina (CsA) en la primera semana tienen mayor riesgo de sufrir un episodio de rechazo agudo en el primer año tras la cirugía.

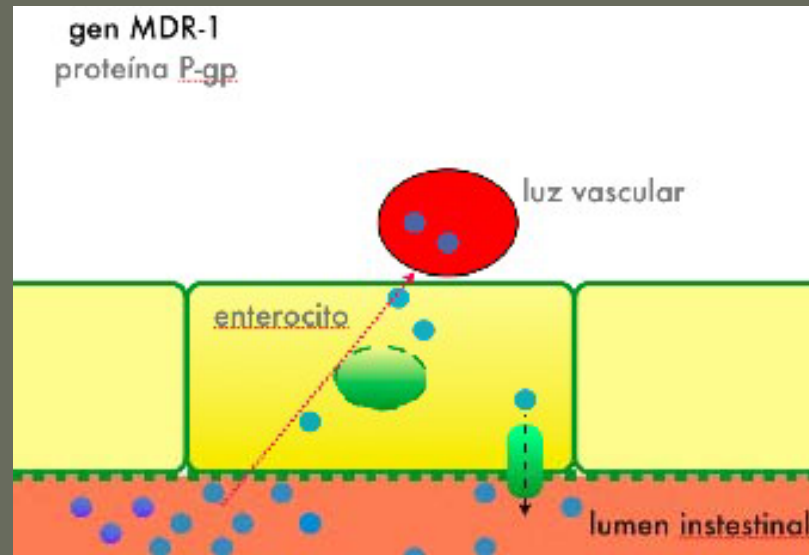


introducción

- la farmacocinética de los inhibidores de la calcineurina se caracteriza por una biodisponibilidad oral generalmente pobre, altamente variable e impredecible, que está en torno al 30%.
- gran variabilidad interindividual en el metabolismo de primer paso y en el aclaramiento sistémico.
- desde hace unos años se sabe que gran parte de dicha variabilidad se debe a diferencias de actividad en la glicoproteína-P.

introducción

Glicoproteína-P



La proteína P-gp está codificada por el gen *ABCB1* (MDR1). Su actividad es dependiente de ATP y consiste en hacer de bomba para una gran diversidad de sustancias tanto endógenas como exógenas (incluida la ciclosporina), de modo que los transporta desde el citoplasma al espacio extracelular.

objetivos

- **nuestro objetivo fue determinar si la variabilidad observada en las concentraciones de CsA podía estar determinada por los genotipos del polimorfismo 3435C>T del gen MDR1.**

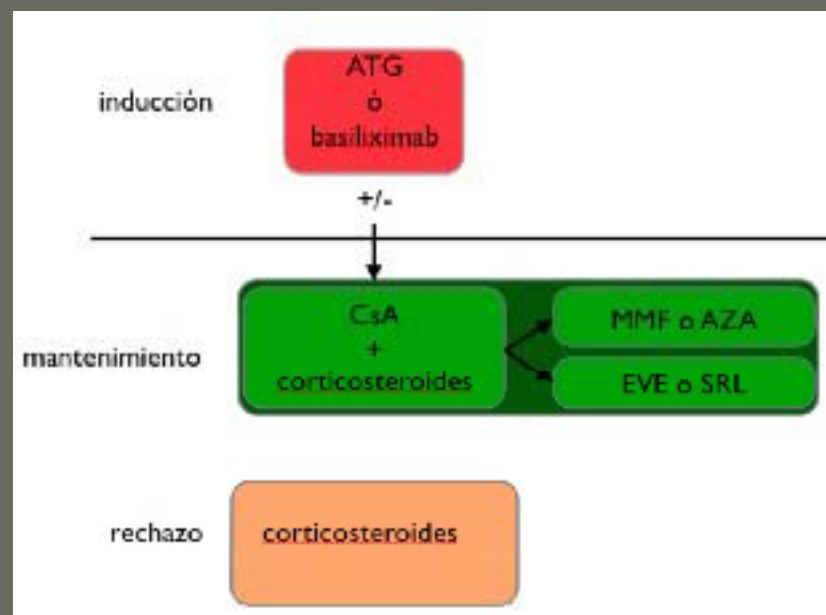
material y métodos

- se incluyeron 67 pacientes adultos sometidos a un primer trasplante de corazón.

Proyecto aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía.

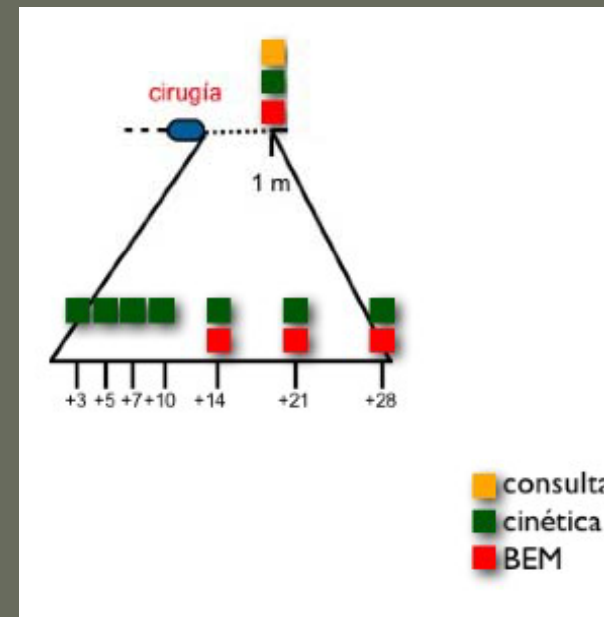
Todos los pacientes fueron informados acerca del estudio y se les solicitó el consentimiento informado escrito antes de entrar en el mismo.

- todos ellos recibieron CsA dentro de su esquema inmunosupresor.



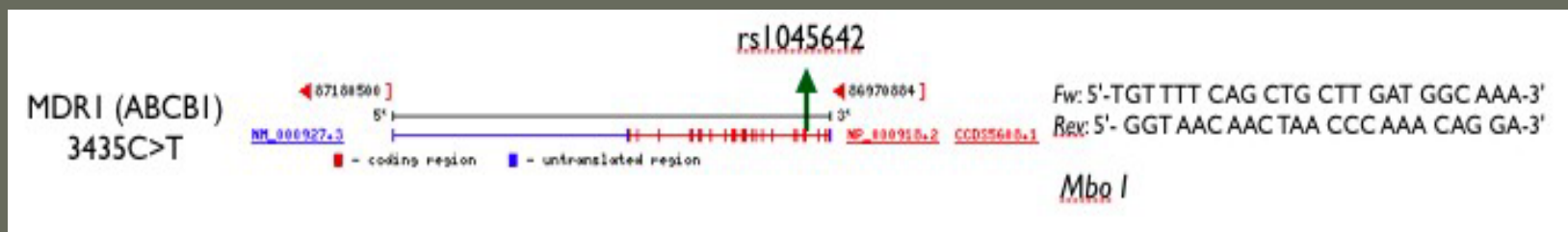
material y métodos

- se obtuvo información sociodemográfica y clínica del donante, receptor y de la intervención quirúrgica.
- se determinaron las concentraciones previa (C0) y tras dos horas de la dosis (C2) de CsA durante el primer mes postrasplante.



material y métodos

- se genotipó el polimorfismo MDR1 3435C>T mediante PCR-RFLP



- las variables sociodemográficas, clínicas, cinéticas y genéticas se analizaron mediante ANOVA de un factor con corrección múltiple de Bonferroni y un test post-hoc de Tukey.

resultados

| CsA | MDR1 3435G>A | Día +3 | Día +5 | Día +7 | Día +10 | Día +14 | Día +21 | Día +28 |
|-------|-----------------|----------------------------|--|---|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| C0 | CC | 101±73,6 (17-235,6) | 140,5±91,2 (57,2-376,3) | 191,7±105,3 ^c (40,8-191,7) | 264,9±84,6 (83,1-618,6) | 300,6±106,7 (126,5-463,5) | 320,9±96,8 (164,9-480,6) | 381,5±108,4 (114,9-531,2) |
| | CT | 103,3±49,9 (21,5-300,8) | 134,4±73,2 ^a (26,4-321) | 190,5±92,3 ^b (47,5-486,6) | 282,2±88,1 (117,3-510,2) | 331,2±133,8 (82,5-800) | 320,3±115 (109,8-533,4) | 323,4±112,8 (42,2-593,7) |
| | TT | 137,8±66,3 (53,4-258) | 201,1±70,8 ^a (119-335,2) | 274,6±106,2 ^{b,c} (134,8-442,6) | 373,8±109,5 (125,8-715,4) | 361,9±114,5 (182,1-547,3) | 369,2±76,5 (255,7-544,3) | 345±111,7 (208,4-616,7) |
| | p* | n.s. | 0,046 | 0,040 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| C0/D | CC | 0,56±0,44 (0,06-1,88) | 0,59±0,32 (0,19-1,14) | 0,71±0,45 (0,27-2,26) | 0,79±0,39 (0,27-1,71) | 0,88±0,41 (0,36-2,14) | 1,01±0,61 (0,47-3,17) | 1,15±0,54 (0,34-2,98) |
| | CT | 0,45±0,22 (0,11-0,88) | 0,46±0,22 (0,13-0,91) | 0,61±0,48 (0,14-1,5) | 0,78±88,1 (0,16-2,77) | 0,94±0,52 (0,21-2,68) | 1,08±0,66 (0,25-3,05) | 1,11±0,37 (0,56-2,11) |
| | TT | 0,58±0,38 (0,21-1,72) | 0,68±0,24 (0,33-1,04) | 0,99±0,39 (0,31-1,60) | 0,99±0,79 (0,31-1,6) | 0,94±0,79 (0,36-1,26) | 1,19±0,56 (0,48-2,56) | 1,29±0,43 (0,84-2,23) |
| | p* | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| Dosis | CC | 213,2±94,28 (50-450) | 263,1±143,7 (100-600) | 317,4±159,4 (75-500) | 342,4±115,1 (200-600) | 365,2±117,4 (200-600) | 361,4±120,2 (150-600) | 363,1±121,3 (150-600) |
| | CT | 220,5±79 (100-400) | 300,8±122,3 (100-700) | 355±121,6 (200-700) | 391±136,6 (150-800) | 395,7±147,7 (150-800) | 361,7±152,4 (50-700) | 322,4±121,9 (25-550) |
| | TT | 279,2±119,5 (50-450) | 377,1±155,7 (150-700) | 426,9±157,6 (250-800) | 425±149,3 (275-475) | 350±144,3 (150-600) | 346,2±150,6 (175-675) | 277,5±75,8 (175-400) |
| | p* | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

*ANOVA de 1 factor con test posthoc de Tukey. Los valores que comparten un superíndice son estadísticamente significativos: ^a: 0,043; ^b: 0,04; ^c: 0,05.