

ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO DE LA CINÉTICA DE ABSORCIÓN DE CICLOSPORINA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA DE PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS

Isla Tejera B.¹, Aumente Rubio MD.¹, Martínez Moreno J., Arizón JM.², Suárez García A.³

¹Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

²Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

³Departamento de Bioquímica-Biología Molecular. Universidad de Granada.

objetivo

A pesar de la información científica aparecida en estos últimos años, continúan existiendo discrepancias en la interpretación clínica de los resultados de estudios farmacogenéticos relacionados con la farmacocinética de la ciclosporina (CsA). Uno de los factores más importantes es el origen étnico tan distinto de las poblaciones en las que han sido llevados a cabo los diferentes trabajos. Dado que, hasta el momento, no existe ningún estudio de este tipo realizado en población de nuestro entorno, nos propusimos determinar el papel de *MDR1* 3435C>T, *CYP3A4* -390A>G (*CYP3A4**1B/*1) y *CYP3A5* 6986A>G (*CYP3A5**1/*3) sobre la cinética de absorción de CsA en una población española de pacientes adultos trasplantados de corazón.

método

Se seleccionó una muestra de 30 pacientes adultos sometidos a un primer trasplante de corazón que habían recibido CsA como tratamiento inmunosupresor. En el primer mes tras el trasplante se realizó un estudio farmacocinético a cada paciente para determinar los valores del área de concentración de CsA bajo la curva de 0 a 12 horas (AUC_{0-12}), la concentración de CsA en estado de equilibrio (C_{ss}), la concentración máxima de CsA (C_{max}) y el tiempo en alcanzar dicha concentración (T_{max}). En todos los pacientes se genotiparon, mediante PCR-RFLP, *MDR1* 3435C>T, *CYP3A4* -390A>G (*CYP3A4**1B/*1) y *CYP3A5* 6986A>G (*CYP3A5**1/*3). Se utilizó el test de Shapiro-Wilk y Kruskal-Wallis.

resultados

Ser portador del alelo T para el polimorfismo *MDR1* 3435C>T se asoció a valores mayores de AUC_{0-12} y de C_{ss} .

No se encontraron diferencias significativas en el resto de polimorfismos estudiados.

SNP (dbSNP)	genotipos	AUC_{0-12} (ng.h.mL ⁻¹)	AUC_{0-12}/D (ng.h.mL ⁻¹ .mg ⁻¹)	$AUC_{0-12}/D/peso$ (ng.h.mL ⁻¹)/(mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng.mL ⁻¹)	C_{ss} (ng.mL ⁻¹)
<i>MDR1</i> 3435C>T rs1045642	TT/TC (n=22)	6686 (5583-7050)	40,1 (27,77-47,2)	2508 (2111-2927)	2 (1-2)	1137 (1030-1380)	554 (481-587)
	CC (n=8)	4569 (4165-4811)	31,6 (23,7-38,7)	2479 (1960-3059)	2 (1-2)	1326 (865-1511)	340 (301-435)
	p	0,010	0,241	0,815	0,794	0,959	0,05
<i>CYP3A4</i> -390A>G rs2740574	AA (n=27)	6188 (4701-6977)	34,5 (27,0-45,2)	2333 (1931-2917)	2 (1-2)	1107 (975-1380)	554 (460-593)
	GA/GG (n=3)	5420 (5084-6522)	50,8 (41,2-52,5)	3104 (3015-3432)	2 (1,50-2)	1340 (1306-1364)	562 (507-598)
	p	0,833	0,202	0,239	0,771	0,372	0,762
<i>CYP3A5</i> 6986A>G rs776746	GG (n=27)	5970 (4694-6913)	32,4 (27-46,1)	2333 (1931-2929)	2 (1-2)	1137 (1000-1380)	554 (459-593)
	GA/AA (n=3)	7052 (6236-7364)	43,8 (42,1-49)	2927 (2874-3021)	2 (1,50-2)	1188 (1078-1288)	587 (519-613)
	p	0,285	0,175	0,516	0,770	0,893	0,656

conclusiones

Nuestros resultados muestran que las diferencias genotípicas de *MDR1* 3435C>T podrían explicar parte de la variabilidad interindividual en la absorción de la CsA en pacientes trasplantados cardíacos de la población española. La identificación antes del trasplante de las variantes de dicho SNP podría ser de utilidad clínica de forma que se comenzara con dosis mayores de CsA en los primeros días tras la cirugía en aquellos pacientes con genotipo CC.