

EL POLIMORFISMO MDR1 3435C>T DETERMINA EL RIESGO DE RECHAZO AGUDO EN TRASPLANTADOS CARDÍACOS TRATADOS CON CICLOSPORINA

Isla Tejera B., Suárez García A.², Luna Guerrero V., Martínez Moreno J., Aumente Rubio MD.
Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria. H.U. Reina Sofía. Córdoba.
²Departamento de Bioquímica-Biología Molecular. Universidad de Granada.

objetivo

Se han descrito diversos factores sociodemográficos y clínicos que condicionan un mayor riesgo de rechazo agudo tras el trasplante cardíaco. Sin embargo aún existe poca información acerca del papel que tendrían los parámetros farmacocinéticos y farmacogenéticos en el desarrollo de esta complicación. Nuestro objetivo fue analizar la influencia de dichos factores en el tiempo libre de rechazo agudo en el primer año del trasplante cardíaco.

método

A partir de una muestra de 67 pacientes adultos sometidos a un primer trasplante de corazón que habían recibido CsA dentro de su esquema inmunosupresor, se obtuvo información sociodemográfica y clínica, se determinaron las concentraciones previa (C0) y tras dos horas de la dosis (C2) de CsA durante el primer mes postrasplante y se registraron los episodios de rechazo agudo significativo (grado $\geq 3A$ ISHLT) en el primer mes, tercer mes y año del trasplante. Se genotipó el polimorfismo *MDR1* 3435C>T mediante PCR-RFLP. Las variables sociodemográficas, clínicas, cinéticas y genéticas se analizaron en función de la presencia o no de rechazo agudo significativo con una prueba de Chi² o un test de ANOVA de un factor. Con aquellos parámetros cinéticos que mostraron diferencias estadísticamente significativas, se representaron curvas ROC para identificar valores que permitieran identificar aquellos pacientes con algún episodio de rechazo agudo. Utilizando estos puntos de corte y los genotipos, se determinó el tiempo libre de rechazo al primer mes, tercer mes y al año del trasplante. Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística que permitiese predecir el riesgo de rechazo en estos pacientes.

resultados

tiempo	ISHTL	C0	C0/D	C0/D/peso	C2	C2/D	C2/D/peso
1mes	(ng.mL ⁻¹)	(ng.mL ⁻¹)	(ng.mL ⁻¹ /mg)	(ng.mL ⁻¹ /mg/kg)	(ng.mL ⁻¹)	(ng.mL ⁻¹ /mg)	(ng.mL ⁻¹ /mg/kg)
día +3	≤ 2	117,3±64,5	0,57±0,34*				
	$\geq 3A$	90,8±79,8	0,38±0,30*				
día +5	≤ 2	152,4±79,5	0,55±0,24				
	$\geq 3A$	142,2±89	0,48±0,32				
día +7	≤ 2	214,9±100,7	0,71±0,38				
	$\geq 3A$	188,4±111,2	0,53±0,32				
día +10	≤ 2	297,8±137,8	0,88±0,48				
	$\geq 3A$						

tiempo	ISHTL	C2/D/peso
1 mes		(ng . mL ⁻¹ /mg/kg)
día +7	≤ 2	195,7 ± 1,07*
	$\geq 3A$	166 ± 1,18*

tiempo	ISHTL	C0/D	C0/D/peso
1 mes	(ng . mL ⁻¹ /mg)	(ng . mL ⁻¹ /mg)	(ng . mL ⁻¹ /mg/kg)
día +3	≤ 2	0,57 ± 0,34*	39,1 ± 21,6*
	$\geq 3A$	0,38 ± 0,30*	26,5 ± 18,8*

*ANOVA de 1 factor con test posthoc de Tukey. Los valores que comparten un superíndice son estadísticamente significativos: ** 0,05; *** 0,02; **** 0,04; ***** 0,03; **** 0,04

En los pacientes que presentaron un rechazo agudo al primer mes del trasplante se observaron valores menores de C0/D, C0/D/peso el día +3 y C2/D/peso el día +7.

Los puntos de corte obtenidos mediante las curvas ROC que sirvieron para realizar el análisis temporal fueron: C0/D el día +3 (AUC=0,714;p=0,001;punto de corte= 0,346ng.mL-1/mg), C0/D/peso el día +3 (AUC= 0,696,p=0,003, punto de corte 23,67 ng.Kg.ml-1/mg) y C2/D/peso el día +7 (AUC=0,768;p=0,001; punto de corte=200,2 ng.Kg.ml-1/mg).

Tan solo se observaron diferencias significativas para *MDR1* 3435C>T en relación al tiempo libre de rechazo al primer mes (Chi²=8,1; p=0,017).

En el análisis de regresión logística se incluyeron la edad, el género y la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo del receptor, el genotipo de *MDR1* 3435C>T, así como los valores de C0/D y C0/D/peso del día +3. En el modelo final, las únicas variables que quedaron fueron el genotipo *MDR1* 3435C>T (genotipo TT) y el género del receptor (mujer).

parámetro	Estimación (IC 95 %)	Error estándar	Z-value	p
(intercept)	0,696 (0,02-214,5)	2,286	0,305	0,7600
MDR1_CT	-1,467 (0,037-1,125)	0,847	-1,731	0,0835
MDR1_TT	-3,167 (0,011-0,451)	1,399	-2,262	0,0237
mujer_receptor	2,258 (1,655-7,753)	0,958	2,357	0,0184
edad_receptor	-0,032 (0,895-1,039)	0,037	-0,874	0,3823
C0/D del día +3	2,755 (0,003-5705)	4,119	0,669	0,5036
C0/D/peso del día +3	-0,042 (0,843-1,086)	0,063	-0,675	0,4994
FEVI	0,020 (0,962-1,086)	0,029	0,691	0,4894

conclusiones

Nuestros resultados muestran que ser receptor con genotipo TT para *MDR1* C435C>T y género masculino está asociado a menor riesgo de rechazo agudo significativo el primer mes postrasplante.