

## FARMACOGENETICA Y TERAPIA ANTICOAGULANTE:

### ANÁLISIS DE LA RESPUESTA A ACENOCUMAROL Y OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

C. Cirujeda<sup>(1)</sup>, E. Sangüesa<sup>(2)</sup>, L. Arbuniés<sup>(1)</sup>,  
G. Pascual<sup>(1)</sup>, C.B. García<sup>(2)</sup> y J. Concha<sup>(2)</sup>.

- (1) Centro Neuropsiquiátrico N. S. del Carmen (Zaragoza)
- (2) Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Jorge (Zaragoza)





# ACENOCUMAROL

- Indicaciones: tratamiento y profilaxis de alteraciones tromboembólicas primarias y secundarias, incluidas las de origen valvular
- Margen terapéutico estrecho (ISMP – medicamento de alto riesgo)
- Gran variabilidad de dosis
  - Causas: factores genéticos y clínicos  
→ dosificación en función de determinaciones periódicas del INR (“International Normalized Ratio”)
  - Objetivos INR
- Consecuencias de un control insuficiente: riesgo tromboembólico (INR<2) o riesgo hemorrágico (INR>4)

$$INR = \left( \frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

→ ¡Sigue siendo importante optimizar la seguridad y eficacia!

# ACENOCUMAROL: FARMACOGENÉTICA

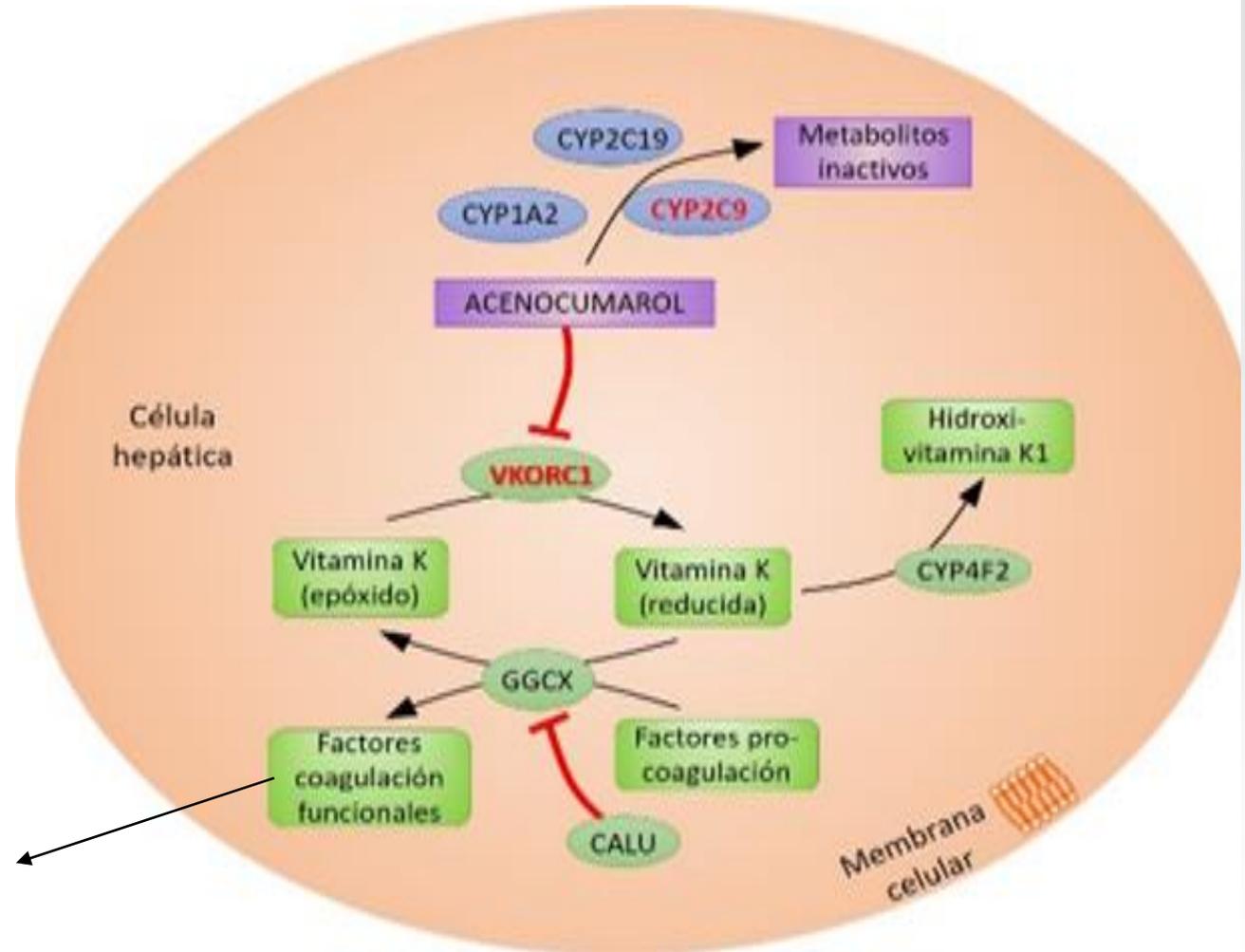
## DOSIS:

- *VKORC1* → 28%  
(Polimorfismo 1173C>T)
  - *CYP2C9* → 5%  
(alelos \*2 y \*3)
  - Factores clínicos → 12-15%
- Algoritmos (dosis inicial)

## ESTABILIDAD del INR:

- *VKORC1*: afecta 1-2 semanas
- *CYP2C9*: afecta a lo largo del tratamiento

II, VII, IX, X





# CASO CLÍNICO (1)

- Varón, origen caucásico, F.N. 1940
- 1970 (30 años): primer episodio psicótico por estresores ambientales
- Numerosos ingresos en unidades de agudos (en nuestro Centro: 14): **trastorno esquizoafectivo, episodios maniacos**
- 2005 (65 años): **insuficiencia cardiaca congestiva** secundaria a **ACxFA** con respuesta ventricular elevada + **insuficiencia mitral** de grado moderado-alto.

Principio activo	Dosis (mg)	Pauta
Acenocumarol	Objetivo INR: 2-3	Según pauta Hematología
Digoxina	0,25	1-0-0
Diltiazem retard	120	1-0-1
Ramipril	2,5	1-0-0
Furosemida	40	1-0-0
Omeprazol	20	0-0-1

- 2013 (73 años): ingreso definitivo en ULE





# MANEJO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO

- Grupo interdisciplinar de Atención al Paciente Anticoagulado (médico de familia, enfermería y farmacéutico)
- Servicio de Farmacia:
  - Coordinación determinación periódica de INR (coagulómetro portátil)
  - Registro de los INR
  - Validación de las PM en el SPE (reducción errores)
  - Cálculo anual de TIT (tiempo en intervalo terapéutico) e índice de Rosendaal
  - Cálculo variabilidad de INR ( $DS \log_{(INR)}$ )



# PACIENTES ANTICOAGULADOS EN AUTOCONTROL



INR 2-3		
RESULTADO	CONDUCTA A SEGUIR	CONTROL
1-1,3	Repetir: Aumentar 2 niveles	4d
1,4-1,8	Aumentar 1 nivel	5d
1,9-3,2	Mantener	7d
3,3-4,9	Disminuir 1 nivel	7d
5-7	Repetir 1d sin Sintrom+ disminuir 2 niveles	5d

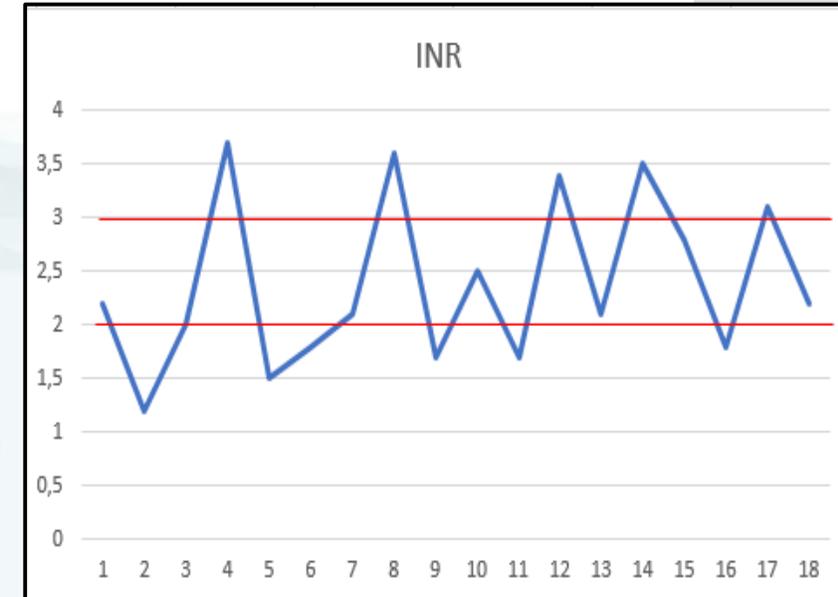
SINTROM 4 mg			
← disminuir →		← disminuir →	
→ aumentar ←		→ aumentar ←	
NIVEL	PAUTA	NIVEL	PAUTA
1	Q, 0, 1/8	15	1/4, 1/2, 1/2
2	Q, 1/8	16	1/4, 1/2, 1/2, 1/2
3	Q, 1/8, 1/8	17	1/2
4	Q, 1/8, 1/8, 1/8	18	1/2, 1/2, 1/2, 3/4
5	1/8	19	1/2, 1/2, 3/4
6	1/8, 1/8, 1/8, 1/4	20	1/2, 3/4
7	1/8, 1/8, 1/4	21	1/2, 3/4, 3/4
8	1/8, 1/4	22	1/2, 3/4, 3/4, 3/4
9	1/8, 1/4, 1/4	23	3/4
10	1/8, 1/4, 1/4, 1/4	24	3/4, 3/4, 3/4, 1
11	1/4	25	3/4, 3/4, 1
12	1/4, 1/4, 1/4, 1/2	26	3/4, 1
13	1/4, 1/4, 1/2	27	3/4, 1, 1
14	1/4, 1/2	28	3/4, 1, 1, 1



## CASO CLÍNICO (2)



- Desde su ingreso en 2013: control INR difícil:
- > 50% de los valores del INR fuera del intervalo
  - TIT (ideal > 60%): 46,0% (2014), 40,0% (2015)
  - Rosendaal (ideal > 65%): 53,6% (2014), 48,3% (2015)
- Variabilidad INR: 0,14 (0,08-0,12)
- Dosis: bajas, media 8 mg/w (12-27 mg/w)
- Revisión adherencia, interacciones: omeprazol, 3 x ibuprofeno
- Hematología: pauta de ajuste más gradual → no mejoría en el control





# ESTUDIO GENÉTICO

- Proyecto: “Análisis genético de polimorfismos involucrados en farmacogenética de anticoagulantes orales” (Universidad San Jorge)
- Estudio de presencia de polimorfismos de : *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *APOE*, *GGCX*, *CALU*, *CYP2C19*, *ABCB1* y *ORM-1*
- Aprobación CEIC-Aragón
- Tutor es informado y firma el consentimiento
- Resultados:

<b><i>VKORC1</i></b> (alelo *1F (C-163A))	CT	Menor dosis
<b><i>CYP2C9</i></b> (1075A>C)	*1/*3	Menor dosis, inestabilidad INR
<b><i>Resto genes</i></b>		Sin interés



## CASO CLÍNICO (3)



- Finales 2015 (75 años): derivación a Hematología  
Cambio a apixaban 2,5 mg/12 h (anciano e incipiente IRC)
- 02/2019 (79 años): exitus por fallo cardiocirculatorio debido a su insuficiencia cardiaca crónica.

### DISCUSIÓN:

- FDA no recomienda estudio genético para uso clínico rutinario; pero, si se dispone de los datos, recomienda tenerlos en cuenta
- Al inicio del tratamiento hay mayor riesgo de sangrado
- Algoritmos son útiles, especialmente para casos extremos
- Datos genéticos han aportado luz para entender causa fluctuaciones





# DISCUSIÓN

- Edad afecta dosis, pero ya era baja desde el inicio (65 años)
- No sangrados ni tromboembolismos, discreta anemia ferropénica
- Duda: ¿Sin datos genéticos se podría haber cambiado antes a apixaban?

## APORTACIÓN del S. FARMACIA:

- Participación en equipo interdisciplinar
- Enlace interniveles: contacto con Hematología para pauta gradual
- Propuesta estudio farmacogenético

¡Muchas gracias por vuestra atención!