

Efecto del polimorfismo -1639G > A del gen VKORC1 sobre la dosis de anticoagulantes orales acenocumarol y warfarina en pacientes chilenos: posibles modelos de herencia

Effect of the -1639G > A polymorphism of the VKORC1 gene on the dose of oral anticoagulants acenocoumarol, and warfarin in Chilean patients: alternative models of inheritance

Sr. Editor:

He leído con gran interés el artículo de Repetto et al¹ donde presentan una muy interesante asociación epidemiológica genética entre la variante alélica A del polimorfismo -1639 G > A con la dosis empleada de los anticoagulantes orales acenocumarol y warfarina en pacientes chilenos (acenocumarol: OR = 9,60; 95% IC 2,87-32,12; valor $p < 0,0001$, warfarina: OR = 18,71; 95% IC 2,75-127,12; valor $p = 0,0007$)¹. Reportan que la dosis baja de mantenimiento de ambos anticoagulantes tiene una fuerte asociación; sin embargo, sus datos generan una interpretación difícil de seguir.

Los autores emplearon el análisis de razón de dis-

paridad (*Odds Ratio, OR*) mediante un modelo de regresión logística para evaluar dicha asociación e indican evaluar diferentes modelos de herencia para cada gen. Además, emplean un análisis de Kruskal-Wallis para comparar los promedios de dosis por genotipo para ambos medicamentos.

Con respecto al análisis de modelos de herencia, los autores no muestran sus resultados y cual modelo (co-dominante, dominante, recesivo, sobre-dominante o aditivo) puede explicar la asociación estudiada. Por otra parte, el análisis de probabilidad propuesto efectivamente muestra una asociación; sin embargo, es difícil de interpretar debido a que las pruebas estadísticas empleadas son para determinar una asociación de riesgo o protección. Es decir, si una frecuencia alélica o genotipo determinado se asocia con un mayor riesgo de presentar una enfermedad o si su asociación podría generar una protección. Por ende, de acuerdo a los valores de OR indicados se describe una asociación de riesgo (mayor probabilidad de presentar el evento de estudio), lo cual no hace sentido clínico. Asimismo no queda claro si el análisis se calculó mediante las frecuencias alélicas o los genotipos a través de un modelo de herencia. Además,

los valores del intervalo de confianza (IC) son grandes. El IC estima la precisión del OR^{2,3}. Un IC amplio indica un bajo nivel de precisión de la OR, mientras que un IC pequeño indica una mayor precisión de la OR^{2,3}. Ambos intervalos de confianza para la asociación con acenocumarol (95% IC 2,87-32,12) y warfarina (95% IC 2,75-127,12) son amplios, lo que sugiere que la precisión de la OR es baja, probablemente debido al tamaño de la muestra. Del mismo modo, los resultados son difíciles de interpretar debido a que el objetivo del estudio es asociar la dosis de ambos anticoagulantes con la presencia del alelo variante del gen *VKORC1* y su modelo de herencia.

Los resultados del análisis de regresión logística son más difíciles de explicar, porque no se proporcionan los coeficientes de la regresión (valores b) y los valores se describen en la métrica de proporciones o probabilidades⁴. De acuerdo con los resultados observados podemos pensar que los coeficientes mostrarían una asociación inversamente proporcional ante la presencia del alelo variante A.

Los autores informaron sus resultados como una relación de dos probabilidades, conocida como OR, lo que es igual a la probabilidad de que el resultado ocurra (riesgo) en relación con la probabilidad de que el resultado no se produzca. Por lo tanto, un análisis de regresión logística empleando como variable de estudio las concentraciones en mg/semana de cada anticoagulante en relación a los genotipos permite una mejor interpretación de los resultados, ya que indicaría cómo es la asociación (directamente o inversamente proporcional a la concentración del anticoagulante estudiado). Tomando los valores de OR de los autores, la probabilidad de cada paciente de ingerir una dosis baja de acenocumarol o warfarina es 9 y 18 veces mayor; respectivamente, en los pacientes con la variante alélica A en comparación con el alelo silvestre G. Claramente la implicación clínica que se puede visualizar es iniciar una dosis de mantenimiento de anticoagulante baja en pacientes con la variante alélica A, pero el estudio no deja claro con qué dosis iniciar y si es la misma dosis para las personas que tengan el genotipo homocigoto AA con respecto a las personas con el genotipo heterocigoto GA. Por otra parte, los datos reportados por Hsiang-Yu et al, al transfectar células HepG2 con vectores que contenían la secuencia promotora del alelo A y del alelo G del gen *VKORC1* y medir los niveles de actividad del gen luciferasa mostraron que los niveles de actividad fueron menores en las células transfectadas con la secuencia promotora del alelo A en comparación con las células transfectadas con la secuencia del alelo G. Por lo tanto, es lógico plantear como hipótesis que los pacientes que presenten un genotipo con una o ambas copias del alelo A presentaran una menor expresión de la enzima vitamina K-epóxido-reductasa y por ende se afectaría la síntesis de proteínas de la coagulación, lo que repercutiría en la dosis de anticoagulante.

Los datos mostrados por los autores hacen sentido clínico, ya que se puede observar que los individuos con el genotipo homocigoto AA requieren menos dosis de acenocumarol y warfarina. Sin embargo, para los pacientes que presentan el genotipo heterocigoto GA, la dosis requerida de acenocumarol es intermedia con respecto a los genotipos homocigotos (GG vs AA), no así para la dosis de warfarina, lo que sugiere que el fenotipo observado en relación al requerimiento de dosis de acenocumarol lo puede explicar el modelo de herencia aditivo, el cual supone que cada copia del alelo variante modifica el fenotipo en una cantidad aditiva. Por ende, los pacientes homocigotos para el alelo variante tienen el doble de probabilidad de expresar menores concentraciones de enzima vitamina k-epóxido-reductasa que los heterocigotos, o el modelo de herencia co-dominante. Este último supone que cada genotipo proporciona una probabilidad individual de fenotipo diferente y no aditivo. Sin embargo, el fenotipo observado respecto a la dosis requerida de warfarina sugiere un modelo de herencia recesivo; el cual supone que son necesarias dos copias del alelo variante para modificar dicho fenotipo. En todos los casos, se requiere de un análisis estadístico que permita aceptar o rechazar cualquier hipótesis. Para ello se requiere conocer las concentraciones mg/semana de cada paciente y generar el análisis por modelo de herencia para generar el análisis de grupos.

Daniel López-Hernández

Doctor en Ciencias. Director, Centro de Investigaciones y de Educación Continua, CENINVEC. Investigador, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, ISSSTE (Ciudad de México, México).

Referencias

1. Benavides F, Grossman N, Poggi H, Nieto E, Bertrán A, Araos D, et al. Efecto de las variants de *VKORC1* y *CYP2C9* sobre la dosis de anticoagulantes orales en individuos chilenos. *Rev Med Chile* 2015; 143: 1369-76.
2. López-Hernández D. Letter to the Editor: Epidemiologic Association between Antibiotic Use with the Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): L119-20.
3. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19 (3): 2279.
4. Liberman AM. How Much More Likely? The Implications of Odds Ratios for Probabilities. *Am J Eval* 2005; 26 (2): 253-66.

Conflictos de intereses: Ninguno que declarar

Correspondencia a:
Dr. Daniel López-Hernández
2003dlopez@gmail.com
ceninvec@gmail.com

Los autores aludidos ofrecieron la siguiente réplica:

Sr. Editor:

Agradecemos los comentarios del Dr. López-Hernández sobre el análisis estadístico de nuestro trabajo de farmacogenética de anticoagulantes orales y señalamos lo siguiente:

Se evaluaron diferentes modelos de herencia para cada variante, utilizando como criterio de selección el *Bayesian Information Criterion* (BIC)¹. El BIC es una medida para comparar distintos modelos *logit*, basada en la verosimilitud del modelo y en sus grados de libertad^{1,2}. En términos prácticos, el BIC permite decidir cuál es el mejor modelo de herencia². Por limitaciones de espacio, sólo incluimos los valores de *odds ratio* (OR) con el modelo de herencia aditivo, ya que tanto en nuestro trabajo y en la literatura citada, es el que mejor explica los resultados. Esto no fue declarado explícitamente en el texto, pero tal como lo reconoce el Dr. López-Hernández, es deducible de los análisis. En el caso del análisis de asociación con warfarina, podría suponerse un modelo recesivo al observar la Figura 1 del artículo; sin embargo, tanto la evidencia biológica (que indica el Dr. López-Hernández), la literatura y el criterio BIC afirman la idea de que el modelo correcto es el aditivo.

El *software* utilizado SNPStat² lamentablemente no entrega los coeficientes de regresión.

Con respecto al uso de *odds ratio*, éste se define como la probabilidad de que una condición se presente en un grupo de individuos frente a la probabilidad de que ocurra en ausencia de esta³. En nuestro trabajo, la condición evaluada fue el requerimiento de dosis baja de anticoagulante.

En el caso de los intervalos de confianza (IC) amplios de los OR calculados, en la discusión se incluyó, entre las limitaciones del trabajo, el tamaño de la muestra relativamente pequeño. Por esta misma razón, si bien el análisis de regresión logístico empleó los datos cuantitativos como corresponde, las dosis utilizadas de anticoagulantes fueron categorizadas en dos grupos para comparar los promedios de dosis para cada genotipo.

Compartimos la opinión del Dr. López-Hernández sobre las implicancias clínicas de nuestro trabajo. Su diseño retrospectivo demuestra la asociación entre dosis bajas y genotipo, pero no fue diseñado para realizar recomendaciones clínicas; ello requeriría un estudio prospectivo, tal como los que incluimos en las referencias⁴⁻⁶, entre otros, que han contribuido a la generación de algoritmos como el que se presenta en www.warfarindosing.com. Es por ello que nuestro trabajo se plantea como una base para promover otros estudios que permitan evaluar la utilidad clínica de la introducción del tamizaje genético de *VKORC1* y/o *CYP2C9* en pacientes chilenos.

Gabriela Repetto¹, Felipe Benavides¹, Iris Delgado²

¹Centro de Genética y Genómica.

²Centro de Epidemiología y Políticas de Salud.

Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Referencias

1. Kass R, Raftery AE. Bayes Factor. *J Am Stat Assoc* 1995; 90 (430): 773-95.
2. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006; 22 (15): 1928-9.
3. Szumilas M. Explaining Odds Ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19 (3): 227-9.
4. Perini JA, Struchiner CJ, Silva-Assunção E, Santana IS, Rangel F, Ojopi EB, et al. Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for Brazilian patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84 (6): 722-8.
5. Lenzini PA, Grice GR, Milligan PE, Gatchel SK, Deych E, Eby CS, et al. Optimal initial dose adjustment of warfarin in orthopedic patients. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (11): 1798-804.
6. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90 (4): 625-9.