

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA VARIABILIDAD  
GENÉTICA EN EL METABOLISMO DE LA  
WARFARINA Y SU RELACIÓN CON LA DOSIS Y LA  
RESPUESTA FARMACOLÓGICA EN PACIENTES  
CON FIBRILACIÓN AURICULAR**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL  
GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ARIANA PÉREZ JIMÉNEZ**

**TUTOR: DR. ENRIQUE PACHECO OVARES**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, NOVIEMBRE, 2018**

## CONTENIDO

Figuras .....	5
Tablas .....	6
Agradecimientos .....	7
Dedicatoria .....	8
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....	9
Planteamiento del problema.....	9
Objetivo General .....	12
Objetivos Específicos .....	12
Justificación .....	13
Antecedentes .....	16
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL .....	24
Respuesta farmacológica .....	24
Factores que intervienen en la respuesta farmacológica .....	24
Genética .....	30
Clasificación de los trastornos genéticos .....	31
Bases cromosómicas de la herencia.....	31
Cromosomas humanos.....	32
Farmacogenética .....	32
Polimorfismos genéticos .....	34
Enzimas metabolizadoras de medicamentos .....	36
Enzimas del citocromo P-450 .....	37
Variabilidad interindividual .....	61
Farmacocinética .....	62
Absorción.....	63
Distribución .....	65
Metabolismo .....	68
Excreción .....	78
Warfarina.....	78
Mecanismo de acción.....	78
Dosis .....	79
Absorción.....	79

Distribución .....	80
Biotransformación y eliminación .....	80
Indicaciones.....	80
Contraindicaciones y precauciones.....	80
Reacciones adversas.....	81
Interacciones .....	86
Resistencia a la warfarina.....	88
Sensibilidad a la warfarina.....	88
Coefficiente internacional normalizado (INR) .....	89
Vitamina K .....	92
Función .....	93
Ciclo de la vitamina K-epóxido reductasa .....	94
Hemostasia.....	95
Fisiología de la hemostasia.....	95
Hemostasia primaria .....	96
Coagulación o hemostasia secundaria .....	98
Mecanismo de la coagulación .....	100
Fibrilación Auricular .....	103
Epidemiología.....	103
Clasificación de la Fibrilación Auricular .....	104
Mecanismo de la fibrilación auricular .....	105
Causas de la Fibrilación Auricular.....	106
Características clínicas.....	106
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	108
Método.....	108
Fuentes de información .....	108
Categorías de Análisis.....	113
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	114
Identificación de las variables genéticas vinculadas con el metabolismo de la warfarina .....	114
CYP2C9.....	114
CYP2C19.....	116
CYP4F2.....	117
VKORC1.....	118

Relación de las variables genéticas con las implicaciones en el metabolismo de la warfarina .....	119
CYP2C9.....	119
CYP2C19.....	120
CYP4F2.....	120
VKORC1.....	121
Respuesta farmacológica .....	121
Coeficiente internacional normalizado (INR) .....	121
Reacciones adversas.....	124
Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones.....	128
Conclusiones.....	128
Recomendaciones .....	129
Referencias.....	131

## Figuras

<b>Figura 1.</b> Factores que intervienen en la respuesta a un fármaco .....	30
<b>Figura 2.</b> Citocromos P-450 en humanos .....	39
<b>Figura 3.</b> Localización del citocromo P-450 .....	40
<b>Figura 4.</b> Grupo hemo del citocromo P-450.....	41
<b>Figura 5.</b> Estructura secundaria y terciaria de las proteínas P450. Representación de la cara distal del CYP2C5. El grupo hemo se representa en naranja y el sustrato en amarillo.....	42
<b>Figura 6.</b> Estructura cristalina (Rayos X) del P450cam. En rojo se muestra la región C terminal, en azul la N terminal y en fucsia el grupo hemo .....	42
<b>Figura 7.</b> Reacciones de biotransformación de fármacos .....	47
<b>Figura 8.</b> Reacciones de fase II.....	48
<b>Figura 9.</b> Enzimas P-450 hepáticas involucradas en el metabolismo de fármacos .....	49
<b>Figura 10.</b> Procesos farmacocinéticos .....	63
<b>Figura 11.</b> Distribución de un fármaco en el organismo .....	67
<b>Figura 12.</b> Sitios de unión de los fármacos en la molécula de la albúmina plasmática.....	68
<b>Figura 13.</b> Representación esquemática de las condiciones de la variabilidad en el metabolismo.....	73
<b>Figura 14.</b> Representación de los tipos de inhibición enzimática .....	77
<b>Figura 15.</b> Determinación del tiempo de protombina.....	90
<b>Figura 16.</b> Índice de sensibilidad internacional .....	92
<b>Figura 17.</b> Estructura química de los tipos de vitamina K .....	93
<b>Figura 18.</b> Ciclo de la vitamina K .....	94
<b>Figura 19.</b> Factores de la coagulación. ....	88
<b>Figura 20.</b> Cascada de la coagulación .....	103

## Tablas

<b>Tabla 1.</b> Principales P-450 de metabolización de fármacos en el hígado humano.....	46
<b>Tabla 2.</b> Descripción de las variantes alélicas descritas para el CYP2C9 y su actividad enzimática.....	55
<b>Tabla 3.</b> Descripción de las variantes alélicas descritas para el CYP2C19 y su actividad enzimática.....	57
<b>Tabla 4.</b> Vía de administración y lugares de absorción de los fármacos .....	64
<b>Tabla 5.</b> Interacciones comunes de warfarina.....	88
<b>Tabla 6.</b> Rangos recomendados de INR .....	91
<b>Tabla 7.</b> Fuentes de Información .....	108
<b>Tabla 8.</b> Categorías de análisis .....	113
<b>Tabla 9.</b> Frecuencia de los genotipos del CYP2C9 en la población caucásica.....	114
<b>Tabla 10.</b> Frecuencia de los genotipos del CYP2C9 en la población hispana.....	115
<b>Tabla 11.</b> Frecuencia de los alelos CYP219 en la población asiática.....	116
<b>Tabla 12.</b> Frecuencia de los genotipos de CYP2C19 en la población asiática. ....	116
<b>Tabla 13.</b> Frecuencia de los genotipos del CYP4F2 en diferentes poblaciones .....	117
<b>Tabla 14.</b> Frecuencia de las variantes genéticas de la enzima epóxido reductasa de la vitamina K, VKORC1 .....	118
<b>Tabla 15.</b> Implicación de los genotipos del CYP2C9 en el metabolismo de la warfarina .....	119
<b>Tabla 16.</b> Implicación de los genotipos del CYP2C19 en el metabolismo de la warfarina ....	120
<b>Tabla 17.</b> Frecuencia de los pacientes con INR por encima del rango terapéutico para los genotipos de CYP2C9 .....	122
<b>Tabla 18.</b> Dosis requerida para lograr un INR dentro del rango terapéutico para los genotipos del CYP2C19.....	123
<b>Tabla 19.</b> Dosis requerida para lograr un INR dentro del rango terapéutico para los genotipos del CYP4F2 .....	123
<b>Tabla 20.</b> Tiempo medio para el primer INR dentro y fuera del rango terapéutico para la VKORC1 .....	124
<b>Tabla 21.</b> Frecuencia de sangrados para los genotipos del CYP2C9 .....	124
<b>Tabla 22.</b> Reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el CYP2C9 y VKORC1 ....	125
<b>Tabla 23.</b> Frecuencia de los eventos hemorrágicos mayores por el CYP4F2 .....	126

## **Agradecimientos**

Primero quiero agradecer a mis papás por impulsarme a estudiar, por no ponerme límites y apoyarme en todo, además por su gran esfuerzo por y sacrificio para permitirme ir a la universidad; también por sus oraciones a Dios pidiéndole siempre por mí.

A mis hermanos, a José por siempre apoyarme y ayudarme cuando lo he necesitado, por alentarme a no rendirme, a Mariángel por sacarme una risa con sus ocurrencias siempre y porque ha sido un ejemplo de esfuerzo y carácter muchas veces.

Quiero agradecer al Dr. Enrique Pacheco por ser un apoyo en todo el proceso de esta investigación, por su orientación y por sacar de su tiempo para ayudarme.

También a mis compañeras y compañeros, que más que eso son ahora amigos y amigas realizados durante estos años, por las estudiadas, el apoyo mutuo en los momentos de estrés, pero sobre todo por las risas que alivianaron esos momentos.

Y por supuesto agradecer a Dios por darme sabiduría para lograr esto también paciencia en muchas ocasiones, pero sobre todo por poner a cada una de estas personas en mi vida.

## **Dedicatoria**

A mi abuela, tita, sé que estarías feliz de verme terminar la Universidad.

## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

La variabilidad genética entre los individuos es un tema de gran interés para la medicina actual. Banda, Torres y Chávez (2010) mencionan: “Dentro de las herramientas de las nuevas ciencias genómicas está la farmacogenómica, junto con su predecesora: la farmacogenética, disciplinas que intentan predecir la manera en que un individuo en específico responde a la administración de algún fármaco en especial” (p. 55).

Pese a lo anterior, es importante agregar que no se deben confundir estos dos términos. Lubomirov, Telenti y Rotger (2008) indican que:

El término «farmacogenética» es más restrictivo y se refiere al estudio de la variación genética de ciertos genes y a su efecto en la respuesta farmacológica. El término «farmacogenómica» es mucho más amplio y se refiere al estudio de todo el espectro de genes farmacológicamente relevantes, sus variaciones genéticas, cómo estas variantes interaccionan y cómo afectan a la respuesta farmacológica (p.4).

“El objetivo más ambicioso de la farmacogenómica es poder definir el tratamiento farmacológico personalizado según el perfil genético de cada paciente, idea base para el concepto de Medicina Personalizada” (Quiñones et al., 2017, p. 484). Sin duda, el conocimiento y la aplicación en conjunto de estas ciencias mejorará el tratamiento de un paciente específico en cuanto a la dosis requerida, el desarrollo de reacciones adversas y la creación de nuevas drogas que se adapten a cada individuo.

La warfarina es uno de los anticoagulantes más utilizados para la prevención de episodios de tromboembolia. Sin embargo, como mencionan Cifuentes, Murillo y Avella (2016): “Se caracteriza por una amplia variación en la respuesta individual y por tener un índice terapéutico estrecho que implica un riesgo significativo de tromboembolia” (p.92).

Mucho se ha estudiado sobre los factores que intervienen para lograr un adecuado estado de anticoagulación con warfarina, entre ellos la edad, el género, su interacción al administrarse con otros fármacos, el índice de masa corporal, la cantidad consumida diariamente por el paciente; adicional a estos factores, su dosis efectiva también puede verse afectada por variables genéticas individuales, que intervienen en su metabolismo y, por lo tanto, alteran la dosis requerida para cada paciente según lo indican Isaza, Henao y Beltrán (2010): “En las dosis efectivas individuales de warfarina también inciden factores relacionados con polimorfismos genéticos, en particular de los genes VKORC1 y CYP2C9” (p. 34).

Por las consideraciones anteriores, la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó que se incluyera, dentro del prospecto de la warfarina, un cuadro que recomienda tomar en cuenta los polimorfismos en el gen VKORC1 y en el gen CYP2C9, para establecer la dosis inicial; también se han propuesto algoritmos basados en la información de poblaciones como Norteamérica, Brasil, Europa y Asia; sin embargo, estos algoritmos no predicen con exactitud la dosis requerida en todos los individuos. Cifuentes, Murillo y Avella (2016) hacen referencia a esta situación:

Un ejemplo de ello fue la menor exactitud de predicción del algoritmo del IWPC en una muestra de pacientes egipcios. Incluso en grupos étnicos como los de China, ha sido necesario incluir otras variables predictoras como el gen CYP4F2. La situación se complica en poblaciones muy mezcladas, como la latinoamericana, en la cual la contribución relativa de africanos, amerindios y europeos varía de acuerdo con circunstancias históricas (p. 93).

Actualmente, la fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente a nivel mundial, tal y como lo mencionan Aruachan et al., 2017: “Se estima que casi un cuarto de la población mundial tendrá FA en su vida” (p. 1). Esta patología se caracteriza por afectar principalmente a la población adulta mayor. Miñana, Fernández, Alonso y San Cristóbal, 2007, indican: “Su prevalencia aumenta con la edad (menos del 1% en menores de 40 años, y más del

10% en mayores de 80) y es el principal factor de riesgo para la enfermedad cardioembólica” (p.343).

Los pacientes que presentan esta patología requieren una terapia con anticoagulantes orales de por vida; la warfarina se encuentra dentro de los medicamentos más comúnmente utilizados en estos casos y, aunque su eficacia ha sido probada, la principal reacción adversa debido a su uso es la hemorragia, la cual en muchos casos puede ser letal.

Los anticoagulantes orales ejercen su efecto al reducir la síntesis de los factores de la coagulación, sin embargo, su mecanismo de acción también causa su principal reacción adversa, el sangrado. Este ocurre en el 25% de los pacientes. Las características genéticas de un paciente pueden desempeñar un papel importante en la reacción individual a los anticoagulantes orales (Alexeyevich, Vladimirovich, Evgenyevich y Ananichuk, 2016, p. 172).

Todo lo anterior evidencia la necesidad de seguir estudiando las variables de estos genes presentes en la población y, así, lograr una mejora en la determinación de la dosis requerida de warfarina que genere una respuesta farmacológica adecuada con el menor número de reacciones adversas, mediante una investigación documental, conforme a estudios realizados en diferentes países.

De acuerdo con los razonamientos que se han venido realizando se desprende la siguiente interrogante: ¿Cómo afecta la variabilidad genética el metabolismo de la warfarina con respecto a la dosis y la respuesta farmacológica en los pacientes con fibrilación auricular?

## **Objetivo General**

Analizar el impacto de la variabilidad genética en el metabolismo de la warfarina y su relación con la dosis y la respuesta farmacológica en pacientes con fibrilación auricular.

## **Objetivos Específicos**

- Identificar las variables genéticas vinculadas en el metabolismo de la warfarina en pacientes con fibrilación auricular.
- Relacionar las variables genéticas con las implicaciones en el metabolismo de la warfarina.
- Demostrar la influencia en la determinación de las variaciones genéticas en la respuesta farmacológica de pacientes con fibrilación auricular y en la optimización terapéutica.

## Justificación

Una de las mayores dificultades de la terapia farmacológica es la respuesta individual a los fármacos, no solo en la eficacia de la dosis administrada, sino también en la aparición de reacciones adversas; por este motivo, esta investigación está orientada a analizar la variabilidad genética de los pacientes con fibrilación auricular tratados con warfarina, en relación con la dosis y la respuesta farmacológica obtenida, con el fin de entender estas variables y cómo lograr aplicarlas a la farmacología clínica.

Debido al desarrollo de técnicas no invasivas de ingeniería genética y biología molecular y a la necesidad de encontrar una explicación a las variaciones en la respuesta a la acción de fármacos es que actualmente la farmacogenómica ha adquirido gran relevancia en la investigación farmacológica (Quiñones et al., 2017, p. 483).

La warfarina es un fármaco que se ha utilizado por más de 50 años a nivel mundial para prevenir las complicaciones tromboembólicas relacionadas con diversas enfermedades; a pesar de esto, se caracteriza por una variada respuesta individual, que se ha observado en diversos estudios tiene una implicación genética, lo que conlleva a un riesgo de tromboembolia, si la dosis adecuada es inferior, o riesgo de sangrado por sobredosis. Ciertamente esta variación en cuanto a la dosis apropiada para cada paciente y la respuesta que se obtenga al administrarla es el motivo de esta investigación, ya que, resultará en beneficio de los pacientes que consumen este medicamento: “en efecto, algunas variantes alélicas de los genes VKORC1 y CYP2C9 se han asociado claramente con las dosis anticoagulantes de warfarina, aunque el papel de otros genes (PROC, CYP4F2, GGCX, FVII) también parece importante en determinados grupos étnicos” (Isaza et al., 2010, p. 411).

Este medicamento es uno de los más utilizados para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), debido a sus propiedades anticoagulantes; sin embargo, su uso conlleva al riesgo de reacciones adversas como hemorragias o accidente cerebrovascular, las cuales pueden ser mortales para los pacientes tratados con este fármaco.

Tradicionalmente, para su manejo se han utilizado con éxito medicamentos anticoagulantes para prevenir eventos tromboembólicos; sin embargo, lo anterior representa un gran reto clínico, debido a que estos confieren, al mismo tiempo, un incremento en el riesgo de hemorragia y la complicación más temida es el sangrado del sistema nervioso central, tomando en cuenta que es un generador importante de discapacidad y se asocia con incremento en costos de atención y mortalidad (Aruachán et al., 2017, p. 3).

Si bien es cierto que la US Food and Drug Administration (FDA) incluyó en el prospecto de la wafarina un cuadro que recomienda tomar en cuenta los polimorfismos en el gen VKORC1 y CYP2C9, para establecer la dosis inicial, existen otros genes involucrados en su metabolismo que influyen la dosis requerida de los pacientes portadores de estos; un ejemplo es el CYP4F2, para el cual Wypasek et al., 2014 mencionan que “los pacientes con esta variante requieren una dosis mayor para mantener un INR estable, pudiendo explicar el 18% de la variabilidad de la dosis en pacientes de origen Eslavo” (p. 606).

Estudiar la farmacogenética de las poblaciones ha permitido conocer sus variantes genéticas, principalmente las que están asociadas con la variabilidad enzimática, no solo para un individuo específico, sino también entre poblaciones. Conocer esta información es esencial, especialmente cuando se utilizan fármacos con margen terapéutico estrecho y efectos secundarios graves, como la warfarina. El análisis de estas variantes genéticas y cómo afectan la aplicación clínica en la práctica médica usual, favorecerá el desarrollo y la investigación sobre este tema, para así poder responder, a futuro, las preguntas que se plantean hoy.

La importancia de los estudios poblacionales en esta disciplina es muy grande, ya que éstos permiten conocer las variantes genéticas de los genes relevantes en el metabolismo o las reacciones idiosincráticas ante los fármacos. La variabilidad humana hace que variantes más o menos activas de una enzima tengan frecuencias

distintas entre un conglomerado humano y otro (Arrieta, Alvarado, Baudrit y Salazar, 2012, p. 211).

A pesar de la importancia de conocer la variabilidad genética y su influencia en la rápida respuesta farmacológica para los pacientes con menores efectos adversos, el grado de desconocimiento de los profesionales en salud acerca de los beneficios de los estudios farmacogenéticos sigue siendo muy alto; es por esto que la incorporación de esta disciplina, tanto en el área investigativa como en la práctica clínica, es de suma importancia para conseguir un tratamiento más personalizado, pero también puede generar beneficios económicos para un país que decida implementarla.

Actualmente existen nuevos anticoagulantes orales, que son mas seguros, sin embargo, son mas costoso y no todos los pacientes se encuentran en la posibilidad de acceder a ellos, por este motivo surge la necesidad de mejorar el perfil de seguridad de la warfarina conociendo y entendiendo la implicación de las variaciones genéticas en el metabolismo de la warfarina por medio de la Farmacogenetica y la farmacogenómica.

La utilidad metodológica de este estudio es fomentar, principalmente a nivel nacional, el estudio de los factores genéticos responsables de la variabilidad en la respuesta farmacológica en los pacientes con fibrilación auricular; además, generar información accesible que sirva como precedente para futuras investigaciones acerca de este tema, y de esta manera instar a los profesionales en salud a que conozcan, comprendan y, sobre todo, apliquen la farmacogenética.

## Antecedentes

A principios de 1920 se observó que el ganado al norte de los Estados Unidos y Canadá moría por hemorragias, debidas a lesiones menores o hemorragias internas sin presentar signos externos de lesión. En 1922, Frank Schofield observó que el ganado estaba consumiendo una mezcla de trébol dulce que funcionaba como un poderoso anticoagulante. Sin embargo, fue hasta 1941, cuando Link Campbell y un grupo de químicos de la Universidad de Wisconsin lograron aislar y caracterizar la sustancia anticoagulante contenida en el trébol dulce, y ellos establecieron que esta sustancia era el 3,3-metilenobis-(4-hidroxycumarina), que luego se conocería como dicumarol. (Quintero, 2010, pp. 269-287).

En 1948, a partir de su trabajo en el desarrollo de anticoagulantes más potentes basados en la estructura molecular del dicumarol, Link y su equipo obtuvieron la warfarina, con el fin de ser utilizada como veneno para roedores. Su nombre se deriva del acrónimo WARF, de Wisconsin Alumni Research Foundation, y la terminación “-arina”, que indica su relación con la cumarina. Después de que, en 1951, un soldado norteamericano intentara suicidarse con warfarina, comenzaron los estudios sobre su uso como anticoagulante, y fue para 1954 cuando se aprobó su uso clínico en humanos (Quintero, 2010, pp. 269-287).

Para obtener información importante, como antecedentes internacionales, se revisaron bases de datos como, Redalyc, Google Scholar, Scielo, entre otras. A continuación, se mencionan los artículos encontrados que se consideran relevantes para fundamentar esta investigación.

Con esta investigación se pretende analizar la información actual acerca de los factores genéticos que afectan la respuesta farmacológica de los pacientes tratados con warfarina; de esta manera se podrá contribuir, principalmente en el ámbito nacional, con la investigación sobre la farmacogenética.

En 2008, en los Estados Unidos, Kimmel publicó el artículo llamado “Warfarin therapy: in need of improvement after all these year” (“Terapia con warfarina: en necesidad de mejorar después de todos estos años”). Su objetivo fue revisar los factores responsables de la variación en la respuesta a la warfarina, incluidos los factores clínicos, ambientales y genéticos. Uno de sus

resultados principales fue que los algoritmos desarrollados de dosificación que incluyeron información genética para tratar de mejorar la administración de warfarina fueron prometedores, pero no eran completamente validados o probados en ensayos clínicos rigurosos; por este motivo, concluyó que se necesita investigación adicional para evaluar si estos esfuerzos se pueden utilizar para mejorar las dosis de warfarina y los resultados obtenidos.

Los polimorfismos genéticos involucrados en el metabolismo y la sensibilidad a la warfarina se han implicado en la variabilidad de la dosis. En el 2008, Caldwell, Award, Jonhson, Gage, Falkowski, entre otros, publicaron el artículo “CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose” (“La variante genética CYP4F2 altera la dosis de warfarina requerida”). El objetivo de este artículo fue describir una nueva variante que influye en el requerimiento de dosis de warfarina. Para identificar variantes genéticas adicionales que contribuyan al requerimiento de warfarina, se llevó a cabo la selección de variantes de ADN en genes adicionales que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos y proteínas de transporte de fármacos, utilizando el panel de enzimas metabolizadoras de fármacos Affymetrix. Uno de los aspectos más importantes de este estudio es que se asoció una variante, en el citocromo P450 4F2 (CYP4F2), con la dosis de warfarina, en tres grupos de diferentes regiones de los Estados Unidos. Se concluye que, al inspeccionar las relaciones entre la dosis y el CYP4F2, las variantes genéticas son consistentes en los tres grupos de estudio, donde los pacientes homocigotos CC requerían menos dosis de warfarina, los pacientes homocigotos TT requerían más warfarina y los heterocigotos (CT) requerían dosis intermedias de warfarina.

La warfarina está calificada entre los principales medicamentos asociados con reacciones adversas, principalmente por producir hemorragias. En el 2009, en los Estados Unidos, Gulselth, Grice y Dager publicaron “Pharmacogenomics of warfarin: Uncovering a piece of the warfarin mystery” (“Farmacogenómica de la warfarina: descubriendo una parte del misterio de la warfarina”). El objetivo de este artículo fue revisar la literatura sobre la farmacogenómica de la warfarina para optimizar su dosis inicial y de mantenimiento. Se seleccionó información de varios estudios para obtener la información de la revisión. Uno de los aspectos más importantes de este estudio es que se reconocen las diferencias de genotipo que influyen en la respuesta farmacológica de los pacientes a la warfarina, donde se incluyen variantes en el gen que codifica la isoenzima

2C9 (CYP2C9) del citocromo P-450, la principal isoenzima involucrada en el metabolismo del isómero S de la warfarina, y en la subunidad 1 del complejo de la epóxido reductasa de la vitamina K (VKORC1), que influyen en la sensibilidad de un individuo a una dosis determinada. Se concluye que para mejorar la seguridad del paciente durante la administración inicial de la warfarina se requiere de un mayor conocimiento sobre la farmacogenómica.

“Pharmacogenetic Impact of VKORC1 and CYP2C9 Allelic Variants on Warfarin Dose Requirements in a Hispanic Population Isolate” (“Impacto farmacogenético de las variantes alélicas de VKORC1 y CYP2C9 sobre los requisitos de dosis de warfarina en un aislamiento de población hispana”) es un artículo publicado en el 2010 por Palacio, Falla, Tobon, Mejía, Lewis, entre otros, que tuvo como objetivo analizar la genética de los factores bioambientales que influyen en las respuestas de dosis de warfarina en individuos de un aislado genético de ascendencia hispana. Se reclutaron un total de 191 pacientes con valores estándar de relación normalizada internacional; se identificaron tres grupos con una respuesta a la dosis de warfarina significativamente diferente; es decir, sensibles ( $2.28 + 0.50$  mg / d), intermedios ( $4.2 + 0.76$  mg / d) y resistentes ( $7.40 + 1.54$  mg / d). Las dosis requeridas fueron más altas para los individuos con variantes del CYP2C9 que contienen el alelo \* 1, en comparación con aquellos individuos con variantes compuestas de otros alelos. De manera similar, los individuos con genotipos VKORC1-1639GG y VKORC1-1639GA también requirieron dosis más altas, en comparación con el genotipo AA; la edad tuvo una correlación inversa significativa con la dosis de warfarina, ya que la dosis efectiva disminuyó  $0,56$  mg / d / década). Se concluyó que la edad y los genotipos VKORC1 y CYP2C9 explicaron el 38,3% de la variación interindividual de la dosis de mantenimiento con warfarina, VKORC1-1639 GA explicó el 11,3%; CYP2C9 \* 1, \* 2 y \* 3, explicaron el 7,1%, y el 20,9%.

Siempre en el 2010, se publicó en Colombia el artículo “Factores genéticos y ambientales asociados con la respuesta a warfarina en pacientes colombianos”, por los autores Isaza, Beltrán, Henao, Porras, Pinzón, entre otros. Su principal objetivo fue determinar variables demográficas, clínicas y genéticas sobre las dosis de mantenimiento de warfarina. El estudio incluyó 145 adultos de ambos sexos, en anticoagulación estable con International Normalized Ratio (INR) entre 2 y 3, al menos durante dos meses, sin cambio en las dosis de warfarina ni en la marca comercial. Los resultados asociaron factores de edad, medicación simultánea con inhibidores o inductores

enzimáticos, los alelos rs1799853 (\*2) y rs1057910 (\*3) del gen CYP2C9, así como rs9923231 del gen VKORC1. Se concluyó que considerar las variables farmacogenéticas y clínicas puede mejorar la relación entre seguridad y eficacia de la warfarina.

“Predicting warfarin dose” (“Predicción de la dosis de warfarina”) es un artículo publicado en el 2010 en Canadá, por Lazo y Kovacs. Su objetivo fue revisar críticamente y resumir el conocimiento actual sobre los determinantes de los requisitos de dosis de warfarina y su aplicación a la práctica clínica. Con base en la revisión de diferentes artículos y estudios sobre el uso de algoritmos para la predicción de la dosis de warfarina, encontraron que, a pesar de los numerosos intentos por desarrollar un modelo de predicción óptimo, el conocimiento, en ese momento de los determinantes genéticos de la warfarina, explicaba, en el mejor de los casos, cerca de la mitad de la variabilidad de la dosis. Además, mencionan que los pacientes individuales siempre requerirán pruebas INR, debido a la variabilidad intraindividual y que no se contaba, para ese momento, con una prueba genética disponible que pudiera evaluar eso. Por lo tanto, su conclusión fue que no existían pruebas suficientes que respaldaran el uso rutinario de modelos basados en la farmacogenética para la predicción de la dosis de warfarina.

Para el 2012, Ma, Zhang, Xia et al. diseñaron el “Influence of warfarin dose-associated genotypes on the risk of hemorrhagic complications in Chinese patients on warfarin” (“Influencia de los genotipos asociados a la dosis de warfarina en el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes chinos que toman warfarina”), con el fin de evaluar el efecto de los genotipos asociados a la dosis de warfarina, CYP2C9 \* 3, VKORC1 -1639 G / A y CYP4F2 1347 C / T en las complicaciones hemorrágicas en pacientes chinos de Han. Su estudio mostró la asociación entre CYP2C9 \* 3 y las complicaciones hemorrágicas; además, sugirieron que los factores farmacocinéticos que están influenciados principalmente por el CYP2C9, podrían ser una de las razones principales de la complicación hemorrágica en pacientes chinos en tratamiento con warfarina.

La anticoagulación rápida y predecible es difícil, porque los requerimientos de dosis varían significativamente entre los pacientes, pero es necesaria para un tratamiento seguro y eficaz. Por este motivo, en el 2013, en los Estados Unidos, los autores Perera, Cavallari, Limdi, Gamazon,

Konkashbaev, entre otros, publicaron el artículo “Genetic variants associated with warfarin dose in AfricanAmerican individuals: a genome-wide association study” (“Variantes genéticas asociadas con la dosis de warfarina en individuos afroamericanos: un estudio de asociación de genoma completo”). Su objetivo fue identificar variantes adicionales que contribuyeran a los requerimientos de dosis de warfarina en afroamericanos. Para este estudio se obtuvieron muestras de adultos afroamericanos de edad igual o mayor a 18 años, que tomaban una dosis de mantenimiento estable de warfarina; todos los pacientes fueron genotipados y se hizo un análisis condicional por etapas, primero para VKORC1- 1639G A, seguido del genotipo CYP2C9 \* 2 y CYP2C9 \* 3. Uno de los hallazgos más relevantes de este estudio fue la identificación de un nuevo polimorfismo de nucleótido único en el grupo CYP2C en el cromosoma 10 (rs12777823), por lo que se concluye que la variabilidad de la dosis de warfarina se ve afectada por variantes distintas de las bien establecidas VKORC1 y CYP2C9 en afroamericanos; estas nuevas variantes podrían mejorar la predicción de la dosis en estos individuos.

En el artículo de revisión “The emerging era of pharmacogenomics: current successes, future potential, and challenges” (“La era emergente de la farmacogenómica: éxitos actuales, potencial futuro, y desafíos”), publicado en Canadá, en el 2014, por Lee, Aminkeng, Bhavsar, Shaw, Carleton, entre otros, cuyo objetivo fue describir las iniciativas de investigación en curso y los desafíos a medida que se avanza hacia un modelo de medicina personalizada, se destaca que se han desarrollado algoritmos de dosificación basados en la farmacogenética para predecir, con mayor precisión, la dosis de warfarina requerida para un paciente individual; además, la FDA (Food and Drug Administration) actualizó la etiqueta del producto de warfarina para incluir una tabla de rangos de dosificación basados en los genotipos VKORC1 , CYP2C9 \* 2 y \* 3. La implementación de pruebas genéticas para guiar el tratamiento con warfarina sigue siendo tema de debate, ya que algunos grupos las recomiendan y otros no. La principal conclusión de esta revisión es que, a pesar de los desafíos a los que se enfrenta la farmacogenética, muestra una gran promesa de mejorar la seguridad y la efectividad de los medicamentos en el futuro.

En el 2015, Céspedes presentó, en España, en la Universidad de Extremadura, la tesis llamada “Farmacogenética del CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en la población costarricense respecto de las centroamericanas y su relación con la ancestría genómica”. Su objetivo fue evaluar

la información científica en farmacogenómica y farmacogenética de Costa Rica en el contexto de Centroamérica y el Caribe, y así determinar si existe variabilidad interétnica en cuanto a genes de importancia farmacológica entre las poblaciones de Costa Rica y respecto de las iberoamericanas. Se realizó una revisión de las publicaciones científicas de la región en cuanto a farmacogenética; además, se analizó una población formada por 385 participantes de origen amerindio, así como poblaciones mestizas y afrocaribeñas, y se determinaron sus polimorfismos mediante PCR-RFLP y RT-PCR. El resultado principal de este estudio determinó que existe variabilidad interétnica en las frecuencias alélicas de los tres genes entre las poblaciones estudiadas; así mismo, se encontró variabilidad entre los grupos de la población costarricense para estos genes. El estudio concluyó que en la Región de Centroamérica y el Caribe el estudio de la Farmacogenética es limitado. Por otra parte, se observó la existencia de variabilidad interétnica en los genes de importancia farmacológica entre las poblaciones de Costa Rica, y en comparación con las poblaciones iberoamericanas.

En 2016, en Colombia, Cifuentes, Murillo y Avella publicaron el artículo “Predicción de la sensibilidad a la warfarina con base en polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9 en pacientes colombianos”, con el objetivo de determinar la exactitud del análisis farmacogenético de los polimorfismos \*2 y \*3 en el gen CYP2C9 y 1639G>A en el gen VKORC1, para predecir la sensibilidad a la warfarina en pacientes del Hospital Militar Central. Se recopiló una muestra de 130 pacientes, quienes habían recibido dosis estables de warfarina durante más de dos meses, y se obtuvieron sus genotipos mediante análisis de laboratorio. Como resultado se observó que, al analizar los dos genes en conjunto, la dosis de warfarina disminuyó a medida que aumentaba el número de mutaciones en el VKORC1, y que los pacientes que tenían mutaciones en las dos posiciones analizadas del CYP2C9 (\*2 y \*3) simultáneamente, requerían las menores dosis. En conclusión, los resultados arrojados por este estudio respaldan la validez de la predicción de la sensibilidad a la warfarina basada en los polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9.

Aunque diferentes poblaciones puedan compartir la misma ascendencia, no se sabe debidamente cómo se comparan en los factores genéticos y no genéticos que afectan la dosificación de warfarina. Como se muestra en el artículo llamado “The Impact of Genetic and Non-Genetic Factors on Warfarin Dose Prediction in MENA Region: A Systematic Review” (“El impacto de

los factores genéticos y no genéticos en la predicción de la dosis de warfarina en la región MENA: una revisión sistemática”), publicado en el 2016 por Akram y Elewa en los Estados Unidos, el objetivo principal era explorar la prevalencia de variantes de CYP2C9 y VKORC1 en poblaciones de la región del Medio Oriente y el Norte de África (MENA), y el efecto de estas variantes, junto con otros factores no genéticos, en la predicción de la dosis de warfarina. Se realizaron búsquedas en PubMed, Medline, Scopus, PharmGKB, PHGKB, Google scholar, y se incluyeron estudios que reclutaron pacientes con dosis estables de warfarina y que tuvieron los factores genéticos y no genéticos. Se logró identificar que la variable genética más común en MENA fue el VKORC1 (-1639G> A). Las variantes en el CYP2C9 fueron menos comunes, siendo mayor para el CYP2C9\*2; estas variantes explican hasta el 63% de la variabilidad de la dosis en pacientes omaníes e israelíes. Se concluyó que se necesita un algoritmo de dosificación específico de la población para la estimación de la dosis de warfarina.

También en 2016, Zhang, Ma, Liu, entre otros, realizaron el estudio “Impact of CYP2C19 gene polymorphism on warfarin maintenance doses in patients with non-valvular atrial fibrillation” (¡Impacto del polimorfismo del gen CYP2C19 en las dosis de mantenimiento con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular”), en China; su objetivo era determinar el impacto del polimorfismo del gen CYP2C19 en las dosis de mantenimiento con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular, para el progreso en la superación de los obstáculos que enfrenta la farmacogenética de warfarina; ellos concluyeron que los genotipos del CYP2C19 pueden afectar la dosis de mantenimiento de warfarina.

Para recolectar información relevante a nivel nacional, se visitaron universidades nacionales como la Universidad Iberoamericana, Universidad Latina, Universidad de las Ciencias Médicas y Universidad de Costa Rica; sin embargo, no se encontró información al respecto; además, se consultaron diferentes bases de datos como Redalyc, de donde se recopiló el siguiente artículo.

“Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica”, es un artículo publicado en el 2012, en Costa Rica, por Arrieta, Alvarado, Baudrit y Salazar. Su objetivo fue brindar una revisión de los aspectos más importantes de la farmacogenética actual y

conocer las perspectivas de su aplicación clínica en Costa Rica. Este artículo detalla cómo los polimorfismos, como el del citocromo P450, la enzima TPMT, la enzima UGT, entre otros, afectan la respuesta farmacológica de los fármacos en los que están implicadas. Además, resalta el proyecto denominado “Mejoramiento y protección de la salud costarricense a través de la aplicación de la farmacogenética”, un proyecto pionero que financia el Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas junto con la Universidad de Costa Rica, para desarrollar la aplicación de esta disciplina en el país. Se concluyó que la farmacogenética es un factor importante que incide en la medicación, y que su estudio puede llegar a aportar, al objetivo principal de la farmacoterapia, la rápida generación de una respuesta farmacológica con el menor efecto secundaria posible. Por otra parte, este proyecto podría lograr la incorporación de esta disciplina a nivel nacional, generando beneficios para la población.

En su tesis de graduación “Impacto de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico del paciente, para optimizar la dosificación que permita alcanzar concentraciones plasmáticas ideales”, presentada en 2018, en la Universidad Internacional de las Américas, Calderón tuvo como objetivo analizar el impacto de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico de los pacientes, así como la optimización de la dosificación mediante la revisión de encuestas realizadas por médicos y estudios farmacogenéticos; dentro de los resultados principales se observó la distribución de los fenotipos metabólicos del citocromo P-450, clasificándolos como metabolizadores pobres, lentos, normales, intermedios y ultrarrápidos, así como las variables genéticas en el metabolismo de la población costarricense, concluyendo que la utilización de los estudios farmacogenéticos tendrá un impacto positivo en la salud de la población, al disminuir tanto las reacciones adversas como los costos y la duración de los tratamientos.

## CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

En el presente capítulo se desarrollará la base teórica para la elaboración de la investigación. Se describirán conceptos básicos esenciales para comprender el estudio a realizar.

### **Respuesta farmacológica**

Para efectos de esta investigación, se definirá la *respuesta farmacológica* como la respuesta que genera la administración de un medicamento en un individuo, ya sea que logre o no el efecto deseado:

...la administración de una dosis idéntica de un fármaco a pacientes con un mismo tipo de enfermedad e incluso con el mismo grado funcional, puede producir una gran variación interindividual en la respuesta farmacológica tanto en eficacia como en toxicidad (Velázquez et al., 2008, p. 1100).

La respuesta farmacológica puede variar por distintas causas, factores ambientales, la dieta, o el tabaquismo, entre otros, que pueden ser de gran importancia en el resultado final de esta (Velázquez et al., 2008, p. 1100).

### **Factores que intervienen en la respuesta farmacológica**

Existe un conjunto de factores que modifican la respuesta farmacológica, y que deben ser considerados para su empleo terapéutico. Tales factores se deben a las características fisiológicas de los individuos o a sus condiciones fisiopatológicas, además de los factores relacionados con el fármaco (Mendoza, 2008, p. 124).

#### **Factores relacionados al fármaco.**

Algunos factores como la cantidad de fármaco administrada, la vía y el tiempo de administración pueden afectar la respuesta farmacológica de los individuos a los medicamentos; algunos de ellos se definen a continuación.

***Dosis.***

Se conoce como *dosis* la cantidad de fármaco que se debe administrar a un ser vivo para producir un efecto determinado. Generalmente, al aumentarse la dosis de una droga, se producen efectos de intensidad mayor, hasta cierto punto, después de lo cual se producirán reacciones adversas (Mendoza, 2008, p. 127).

Al administrarse un fármaco se deben tomar en cuenta factores como el proceso de absorción, características físicas del paciente, distribución del fármaco, unión a proteínas plasmáticas y vía de eliminación; estos factores están estrechamente relacionados con las características del fármaco (Mendoza, 2008, p. 127).

***Vía de administración.***

Los fármacos deben llegar a su lugar de acción para conseguir el efecto deseado; la cantidad y el tiempo que tarde en llegar y desaparecer el fármaco de su sitio de acción, condicionan la respuesta farmacológica (Bustamante, 2017, p. 16). Un ejemplo de esto es la administración por vía intravenosa que produce efectos más rápidos e intensos, porque alcanza de inmediato concentraciones elevadas en sangre (Mendoza, 2008, p. 127).

***Tiempo de administración.***

El momento o tiempo de administración de un fármaco es muy importante, ya que la absorción de una droga puede ser mayor cuando se administra sin alimentos (en ayunas), que cuando se administra después de las comidas (Mendoza, 2008, p. 127).

Por otra parte, deben tenerse en cuenta fármacos en los que la eliminación es más lenta que la absorción; debido a que su administración en intervalos cortos puede provocar la acumulación de la dosis, ocasionando toxicidad (Mendoza, 2008, p. 127).

***Factores patológicos.***

Las enfermedades producen cambios como la disminución en el funcionamiento de los órganos, afectación de varios órganos o sistemas a la vez, lesiones diversas y otros; además, un mismo paciente puede padecer más de una condición patológica; este es el motivo por el cual no

siempre se puede predecir con exactitud el comportamiento y la respuesta del organismo a los fármacos (Hernández, Moreno, Zaragoza y Porras, 2010, p. 96).

### ***Insuficiencia renal.***

Muchos fármacos y metabolitos se eliminan por excreción renal; por lo tanto, su eliminación va a estar reducida en la enfermedad renal y, por consiguiente, tienden a acumularse en el organismo después de su administración, aumentando el riesgo de presentar reacciones adversas y toxicidad. En estos pacientes se debe ajustar la dosis de los fármacos en los que la vía renal sea la principal vía de eliminación (Mendoza, 2008, p. 126).

### ***Insuficiencia hepática.***

La mayoría de los fármacos se metabolizan y sufren excreción biliar en el hígado, razón por la cual alteraciones hepáticas disminuyen su eliminación (Bustamante, 2017, p.11). Los fármacos que se eliminan por esta vía pueden acumularse en el organismo tras ser administrados de forma repetida y, por lo tanto, aumentarse su toxicidad (Mendoza, 2008, p. 126).

Además, en estos pacientes se dan cambios en la farmacocinética de los medicamentos afectando la absorción, unión a proteína plasmática y eliminación; también puede presentarse hepatotoxicidad, o sea, alteraciones en la función hepática (Mendoza, 2008, p.126).

### ***Insuficiencia cardíaca.***

En los pacientes que presentan esta condición de la absorción de fármacos, ya sea por vía oral, intramuscular o subcutánea, se ve afectada, debido a la disminución del flujo sanguíneo general; esto provoca una congestión hepática, disminuyéndose el flujo hepático y la capacidad metabólica y aumentando la biodisponibilidad, por lo que el organismo podría verse expuesto a concentraciones de fármaco mayores a las esperadas (Mendoza, 2008, p. 126).

### ***Enfermedades gastrointestinales.***

Gran parte de los fármacos administrados por vía oral se absorben en el intestino delgado, por lo que las alteraciones en la absorción son más de la velocidad que la cantidad (Mendoza, 2008, p. 126).

***Hipoalbuminemia.***

Los fármacos se unen a las proteínas plasmáticas para evitar ser filtrados y eliminados sin cumplir con el objetivo de su administración. Por este motivo, la hipoalbuminemia es un factor que influye de manera directa en la unión a proteínas; este proceso es importante y debe ser tomado en cuenta, sobre todo porque se sabe que la mayoría de los fármacos se unen a proteínas y, por lo tanto, su reducción puede tener consecuencias negativas para el paciente (Mendoza, 2008, p. 126).

**Factores fisiológicos**

Existen ciertas condiciones presentes en los pacientes que provocan respuestas farmacológicas variadas, que deben ser tomadas en cuenta a la hora de administrar un medicamento, ya que pueden provocar desde fracaso terapéutico hasta toxicidad.

***Edad.***

Los cambios fisiológicos que se experimentan con la edad son factores que determinan la respuesta a un fármaco. El crecimiento del ser humano es un proceso que afecta las funciones orgánicas y la composición corporal que, por consiguiente, afectarán la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos, determinando así la dosis y respuesta de estos. Diferencias en el volumen de distribución, menor unión a proteínas plasmáticas, inmadurez de la función renal o hepática en determinados momentos de la vida hacen necesario ajustar la dosis administrada de fármaco (Mendoza, 2008, p. 125).

En etapas tempranas de vida, el pH del intestino delgado es alto y variable, pudiendo afectar el metabolismo de los fármacos; la peristalsis es irregular, lo que hace disminuir la velocidad de absorción en el duodeno y, además, la velocidad de vaciamiento gástrico es lenta. Existen también diferencias en la unión a proteína plasmática entre recién nacidos y adultos; estas no solo se deben a la baja concentración de proteínas plasmáticas, sino también a diferencias cualitativas entre ellas. La capacidad de metabolizar fármacos es poca en el recién nacido; por esto tienen depuraciones lentas y vidas medias de eliminación prolongadas (Juárez, Sandoval y Pérez, 2009).

Los ancianos son más sensibles a los fármacos que los adultos jóvenes; por esta razón, a partir de los 60 años se deben administrar dosis más bajas en estos pacientes (Mendoza, 2008, p. 125).

Factores como alteraciones en la absorción, en la capacidad para metabolizar fármacos, en el comportamiento de los receptores o por interacciones con otros medicamentos hacen que la respuesta farmacológica varíe considerablemente en estos pacientes. Los procesos farmacocinéticos que más se alteran con el envejecimiento son la distribución, ya que el agua corporal, el volumen de distribución y la acción de algunas proteínas como la albúmina disminuyen; además, se da el aumento del tejido graso; otro proceso afectado es la eliminación, debido a la disminución de la velocidad de filtración glomerular, del aclaramiento renal, lo que provoca el aumento de la semivida de los fármacos excretados por esta vida (Bustamante, 2017, pp. 9-10).

#### ***Género.***

Algunas veces, las mujeres son más susceptibles a los efectos de una dosis administrada de fármaco (Mendoza, 2008, p. 125). En la mujer la motilidad gastrointestinal está disminuida, afectando la absorción. Hay diferencias en cuanto a la grasa corporal entre hombres y mujeres; por lo tanto, existe una modificación en el volumen de distribución; además, el hombre posee mayor capacidad de metabolización, debido a diferencias en las enzimas CYP450. Con respecto a la excreción, la mujer tiene menor cantidad de transportadores, por lo que hay una disminución en la eliminación de fármacos (Bustamante, 2017, p. 10).

#### ***Peso corporal.***

En farmacología se debe considerar la dosis por kilogramo de peso, sobre todo en niños menores y lactantes (Mendoza, 2008, p. 125).

Por otra parte, la obesidad influye en la distribución de los fármacos; los parámetros que se ven afectados son, básicamente, el volumen de distribución, el flujo sanguíneo regional y la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas. En pacientes obesos la dosificación se basa fundamentalmente en la correcta predicción del volumen aparente de distribución, con ayuda del peso corporal ideal o total (Bustamante, 2017, p. 10).

#### ***Embarazo.***

En el embarazo la mujer experimenta una serie de cambios que alteran la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos (Mendoza, 2008, p. 126). Durante el embarazo, la absorción

de los fármacos administrados por vía oral se ve modificada, debido al retraso en el vaciamiento gástrico y la disminución de la motilidad intestinal. La consecuencia de un vaciamiento gástrico más lento es una reducción en el ritmo de absorción del fármaco (Bustamante, 2017, p. 11).

Además, se dan otros cambios como el aumento del gasto cardiaco, aumento del flujo uterino, aumento del flujo renal, cambios respiratorios, disminución de la concentración de albumina, cambios en la actividad enzimática hepática, expansión del volumen plasmático; todos estos cambios modifican el efecto de los compuestos administrados (Mendoza, 2008, p. 126).

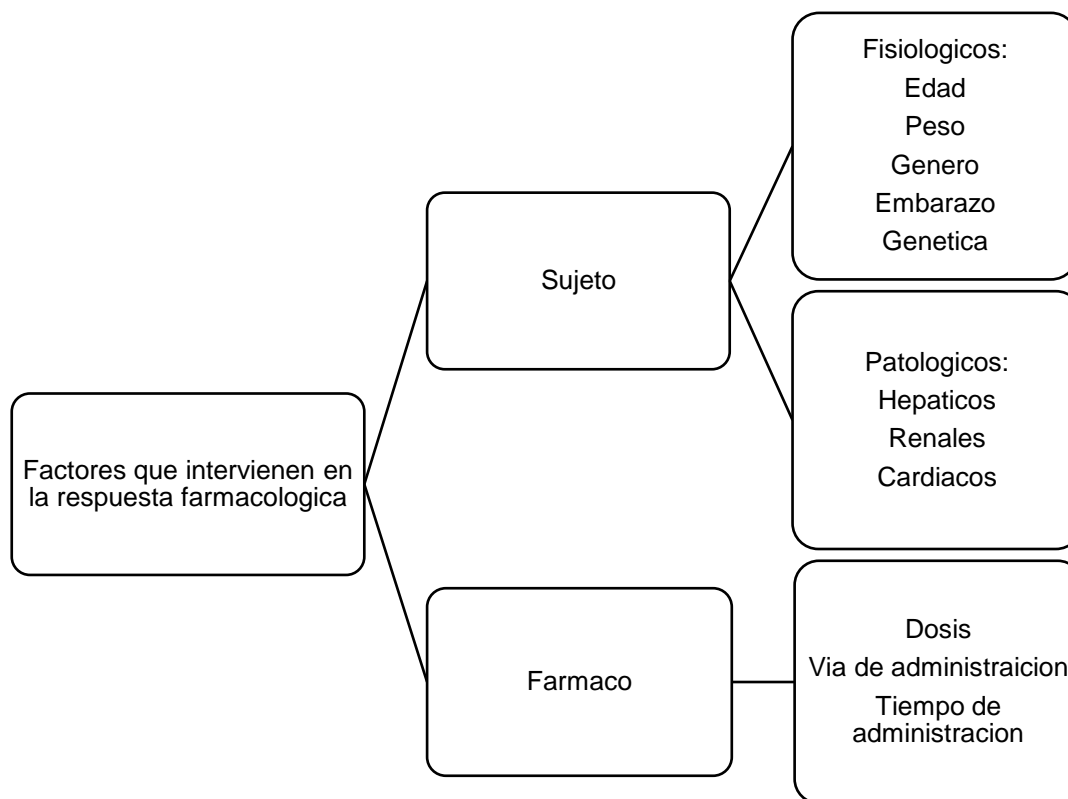
### ***Genética.***

Las diferencias genéticas entre individuos influyen en la respuesta del organismo sobre un fármaco, y también en los efectos que este produce en el organismo. El estudio de las diferencias genéticas en la respuesta farmacológica recibe el nombre de *farmacogenética* (Hussar, 2018).

Debido a su composición genética, algunas personas metabolizan los fármacos de forma lenta. En consecuencia, un fármaco puede acumularse en el organismo y causar toxicidad. Otras personas metabolizan los fármacos tan rápido que, después de tomar una dosis habitual, los niveles de ese fármaco en sangre nunca llegan a ser lo bastante altos como para que resulte eficaz (Hussar, 2018).

También se conocen como respuestas idiosincráticas; algunas de ellas pueden ser: efectos prolongados, efectos nuevos o inesperados, mayor sensibilidad a un fármaco, distribución anormal del fármaco en el organismo; estas alteraciones pueden explicarse por deficiencias enzimáticas, producción anormal de proteínas, moléculas transportadoras alteradas o receptores modificados estructuralmente. Dichas variaciones pueden resultar en alteraciones en la velocidad de absorción de un medicamento, distribución, concentración, eficacia o aparición de reacciones adversas (Mendoza, 2008, p. 125).

**Figura 1. Factores que intervienen en la respuesta a un fármaco**



Nota: Mendoza, 2008, p. 124.

### Genética

La presente es una época especial para la genética médica. Esta ha alcanzado un papel reconocido como disciplina central que se ocupa de la variabilidad y herencia humanas y, al mismo tiempo, ha desarrollado métodos que permiten nuevos enfoques de muchas enfermedades y promete brindar mucho más en un futuro inmediato (Thompson y Thompson, 2008).

El lugar de la genética dentro de la medicina no siempre resultó tan obvio como lo es hoy. A pesar de que su trascendencia, tanto para la base conceptual de la medicina como para la práctica clínica, ahora se reconoce por completo; no hace muchos años se creía que la genética se relacionaba con la herencia de características insignificantes, superficiales y raras, y no se había comprendido el papel fundamental del gen en los procesos básicos de la vida (Thompson y Thompson, 2008).

### **Clasificación de los trastornos genéticos**

En la práctica clínica, la significación principal de la genética se relaciona con su papel en la identificación de la causalidad de un gran número de trastornos. Entre los trastornos que se deben total o parcialmente a factores genéticos se reconocen tres tipos principalmente (Thompson y Thompson, 2008):

#### **Los trastornos monogénicos.**

Son provocados por genes mutantes. La mutación puede estar presente en un solo cromosoma de un par (con un alelo normal en el cromosoma homólogo) o en ambos cromosomas del par. En cada caso, la causa es un error único en la información genética. La mayor parte de tales defectos son raros, con una frecuencia que puede ser de hasta 1 en 500, aunque comúnmente es menor (Thompson y Thompson, 2008).

#### **Trastornos cromosómicos.**

En este tipo de trastorno, el defecto no se debe a un error único en el original genético, sino al exceso o deficiencia de los genes contenidos en cromosomas enteros o sus segmentos. Como grupo, los trastornos cromosómicos son muy comunes; afectan aproximadamente a 7 de cada 1000 niños nacidos vivos y provocan cerca de la mitad de los abortos espontáneos en el primer trimestre de embarazo (Thompson y Thompson, 2008).

#### **Herencia multifactorial.**

La herencia multifactorial genera varios trastornos del desarrollo, que causan malformaciones congénitas y muchos trastornos frecuentes en la edad adulta. De nuevo, parece que no existe un error único, sino más bien una combinación de pequeñas variaciones que en conjunto pueden producir un defecto grave o predisponer a este; quizá también participen los factores ambientales (Thompson y Thompson, 2008).

### **Bases cromosómicas de la herencia**

Cuando una célula se divide, su material nuclear (cromatina) pierde la apariencia relativamente homogénea característica de las células que no están en división y se condensa hasta tomar la apariencia de orgánulos en forma de bastoncillo, denominados *cromosomas*. Aunque los cromosomas solo son visibles como estructuras aisladas en las células en división, mantienen su integridad entre las divisiones celulares (Thompson y Thompson, 2008).

Cada especie tiene un complemento cromosómico característico (cariotipo) en cuanto al número y la morfología de sus cromosomas. Los genes se encuentran en orden lineal a lo largo de

los cromosomas, y cada gen posee una posición precisa o locus. El mapa génico, mapa de la localización cromosómica de los genes, también es característico de cada especie y resulta, hasta donde sabemos, el mismo en todos los individuos de una misma especie (Thompson y Thompson, 2008).

### **Cromosomas humanos**

Los 46 cromosomas humanos de las células somáticas humanas constituyen 23 pares. De estos, 33 son semejantes en mujeres y varones y se denominan *autosomas*. El par restante comprende los cromosomas sexuales: XX en mujeres y XY en varones. Los miembros de un par (denominados *cromosomas homólogos*) contienen información genética emparejada; esto es, tienen los mismos loci genéticos en la misma secuencia, aunque en cualquier locus específico pueden poseer formas idénticas o algo diferentes denominadas *alelos* (Thompson y Thompson, 2008).

### **Farmacogenética**

La farmacogenética es la disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos, en individuos o poblaciones (Arribas, 2010, pp.15-16).

Este término establece que la respuesta farmacológica (fenotipo farmacológico), es decir, el resultado de la interacción entre un fármaco y un individuo, depende básicamente de la información contenida en el ADN; la farmacogenética intenta demostrar la hipótesis de que el estudio de la variación en el ADN puede ayudar a predecir la respuesta farmacológica (Velázquez, 2008, p. 1098).

Un término fundamental relacionado con la farmacogenética es la farmacogenómica, disciplina que se define como la aplicación del estudio de la variabilidad genética en las diferentes formas de respuesta a fármacos, en los distintos individuos debido, entre otros factores, a la capacidad metabólica de cada sujeto (Arribas, 2010, p.23-29). Esta capacidad metabólica varía dependiendo de la presencia de diversos polimorfismos en los genes que codifican las enzimas responsables de esta capacidad.

Por su parte Sabater, en el 2010, define la *farmacogenética* como la ciencia que estudia las acciones e interacciones entre los fármacos en cada individuo en función de sus genes; es decir, estudia las diferentes respuestas que cada persona tendrá a un mismo fármaco; en tanto la

farmacogenómica estudia los efectos de los fármacos con respecto a la expresión genética en general.

La capacidad de activar un fármaco para que actué, de mantenerlo en el organismo el tiempo suficiente para que ejerza su acción y finalmente eliminarlo, va a determinar que un individuo tenga una adecuada respuesta, presente efectos adversos graves, o que no se logre la acción deseada del fármaco (Ortiz y Tabakn, 2012, p. 617).

En los primeros años, los estudios farmacogenéticos se enfocaron en los genes involucrados en procesos farmacocinéticos, principalmente en el metabolismo y transporte de medicamentos a través de membranas biológicas. Como la respuesta farmacológica corresponde a un fenotipo complejo, en el que también están implicados genes que participan en la secuencia de circunstancias, que van desde el momento en que el fármaco interacciona con su receptor hasta la aparición de los efectos terapéuticos o tóxicos, rápidamente la búsqueda de marcadores farmacogenómicos se extendió a todos los procesos biológicos, que se dan a partir del momento en que un fármaco y un organismo entran en contacto (Peters y McLeod, 2008).

La farmacogenética parte de la premisa de que la estructura genética del individuo tiene un papel determinante en la respuesta a medicamentos y, por tanto, es posible explicar una respuesta farmacológica a partir de un genotipo. En los primeros años de su desarrollo, los estudios farmacogenéticos se enfocaron en los genes involucrados en procesos farmacocinéticos, especialmente el metabolismo y transporte de medicamentos a través de membranas biológicas. Como la respuesta farmacológica corresponde a un fenotipo complejo, en el que también están implicados genes que participan en la secuencia de circunstancias, que van desde el momento en que el fármaco interacciona con su receptor hasta la aparición de los efectos terapéuticos o tóxicos, rápidamente la búsqueda de marcadores farmacogenómicos se extendió a todos los procesos biológicos que se dan, a partir del momento en que un fármaco y un organismo entran en contacto (Arribas, 2010, pp. 27-28).

Los fármacogenes asociados con seguridad o eficacia terapéutica pueden clasificarse en cuatro categorías (Isaza, Sepúlveda y Henao, 2009, 330):

1. Farmacocinéticos: relacionados con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.

2. Farmacodinámicos: implicados en el mecanismo de acción y efectos de los fármacos. Se incluyen los genes que codifican receptores de fármacos y proteínas funcionales involucradas en los eventos postreceptor. Los polimorfismos de estos dos grupos de genes suelen ser neutrales, no confieren ventajas ni desventajas, y sus consecuencias fenotípicas se visualizan solo cuando el individuo se expone al fármaco.
3. Modificadores de enfermedad: son genes del paciente comprometidos, a la vez, con una enfermedad y con una respuesta farmacológica. Por ejemplo, algunos polimorfismos de canales iónicos predisponen al paciente a arritmias cardíacas (las llamadas *canalopatías*), las cuales pueden ser precipitadas por medicamentos que prolongan el intervalo QT; en este caso la misma variante alélica predispone al paciente a enfermedad y a toxicidad farmacológica.
4. Genes de procesos neoplásicos: funcionan como marcadores de respuesta a fármacos, como el oncogen her-2 del cáncer de mama.

### **Polimorfismos genéticos**

El fundamento genético de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en la especie humana, hay que buscarlo en su polimorfismo genético, definido como una variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población. Dicha variación puede ser de varios tipos (Arribas, 2010, p. 24):

- a) Por la simple sustitución de una base, donde un solo nucleótido (A, C, G o T) es reemplazado por otro (single nucleotide polymorphisms: SNPs).
- b) Por inserción o delección de una base en el ADN o de un conjunto de bases, en número de cientos a miles (deletion insertion polymorphisms: DIPs).
- c) Inserción o delección, repetidas veces, de una o más bases, constituyendo los denominados *microsatélites* (short tandem repeats: STRs).

Por tanto, la identificación y caracterización de polimorfismos genéticos, correspondientes a genes que codifican para enzimas metabolizadoras o proteínas transportadoras de fármacos, pueden proporcionar un conocimiento sustancial sobre los mecanismos subyacentes a las diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos. Esto permite optimizar la estrategia

terapéutica de cada paciente, para maximizar la eficacia y minimizar las RAM mediante una prescripción personalizada al perfil genético de cada paciente (Menéndez, et al., 2016).

Se ha podido observar, a lo largo de diversas investigaciones, que solamente una pequeña parte de los más de 14 millones de SNPs que se han identificado en el genoma humano, pueden influir directamente con cambios en los blancos terapéuticos, ya sea a nivel de enzimas metabolizadoras o transportadores de fármacos. Una pequeña variación o polimorfismo en la expresión genética podría llevar a una disminución en la actividad de la enzima codificada por un gen en particular (Henríquez, 2014).

Dicha disminución de la actividad podría, a su vez, ocasionar una gran toxicidad en los fármacos de estrecho margen terapéutico, o inclusive una disminución en la eficacia de los medicamentos administrados que requieran ser metabolizados primeramente para ser activos; prácticamente cada uno de los pasos en cuanto a la metabolización de un fármaco es susceptible de variación genética (Henríquez, 2014).

La búsqueda del impacto de las variaciones del genoma humano en la respuesta a los fármacos se expandió en los últimos años, gracias a la culminación exitosa del Proyecto Genoma Humano y, más recientemente, del Proyecto HapMap Internacional, el cual define patrones de asociación entre diferentes variantes génicas, y permite seleccionar un mínimo de SNPs que capturen la máxima diversidad del genoma humano; el uso de tales SNPs evita tener que genotipificar todos los alelos. Por supuesto, no se puede ignorar el acompañamiento de las poderosas herramientas de la bioinformática, la biotecnología y las técnicas experimentales disponibles, con cuya ayuda se ha hecho cada vez más accesible la información contenida en el genoma humano. Hay múltiples mecanismos por los cuales un polimorfismo resulta en un fenotipo alterado de respuesta a un fármaco (Lindpaintner, 2002):

1. Cambia la secuencia de aminoácidos de la proteína, lo que da como resultado disminución, pérdida o incremento de su función (por ejemplo, se modifica la afinidad de un receptor o la actividad de una enzima por el fármaco).
2. Se altera la región del promotor de un gen, modificando su transcripción y la consiguiente cantidad de proteína expresada.

3. Se pierde el gen o, por el contrario, se producen varias copias de él, lo que se traduce en ausencia o excesivas cantidades de enzima y, en consecuencia, el portador será un metabolizador lento o ultrarrápido de los fármacos sustratos de la enzima.

Muchos genes resultan implicados a partir del momento en que un fármaco y un organismo humano entran en contacto; sin embargo, no se sabe cuántos están involucrados en este proceso, lo que sí se sabe es que el perfil genético del individuo permanece estable a lo largo de su vida, a diferencia de otras variables demográficas, clínicas y medioambientales influyentes en las respuestas farmacológicas (Arribas, 2010, p. 29).

### **Enzimas metabolizadoras de medicamentos**

Al formar parte de la primera línea de defensa para evitar el ingreso de sustancias exógenas potencialmente nocivas al interior del organismo, las enzimas metabolizadoras de medicamentos, que forman parte de las enzimas xenobióticas, exhiben algunas características destacables (Arribas, 2010, p. 31).

La primera es su amplia especificidad de sustrato, porque cada una de ellas es capaz de metabolizar muchos fármacos. De la misma manera un mismo fármaco puede ser metabolizado por varias enzimas, aunque siempre habrá una ruta metabólica principal para cada fármaco. En segundo lugar, la mayor parte de estas enzimas pueden ser fácilmente inducidas o inhibidas por los propios fármacos o productos xenobióticos, que pueden competir entre sí por la misma enzima (Arribas, 2010, p. 31).

Por último, existe un alto grado de polimorfismo genético en muchas de ellas, que da origen a los distintos fenotipos hallados en la población: la mayoría de los individuos tiene actividad enzimática normal y se clasifica en el fenotipo “metabolizador eficiente (EM)”; algunas personas pueden heredar variantes alélicas que codifican enzimas con actividad catalítica deficiente o nula, fenotipo “metabolizador pobre o lento (PM)”; en casos puntuales también se encuentran individuos con mutaciones o varias copias funcionales de un gen, capaces de expresar isoenzimas muy activas o cantidades excesivas de enzima, fenotipo “metabolizador ultrarrápido (UM)” y, por último, los considerados como “metabolizadores intermedios (IM)” (Arribas, 2010, pp. 31-32).

Tras la administración de un medicamento, el organismo humano procede a su eliminación bien por excreción sin modificación alguna del mismo, o bien tras un proceso previo de biotransformación, con la formación de metabolitos, que podrán ser activos o inactivos. Este

proceso se puede producir en diferentes localizaciones como: hígado, intestino, pulmones, riñón, cerebro, plasma o piel. Existen distintas reacciones involucradas en el metabolismo de los fármacos, las cuales tienen lugar en dos fases: reacciones de fase I y reacciones de fase II (Arribas, 2010, p. 32).

Para llevar a cabo el proceso de biotransformación, existen en el organismo humano más de treinta familias de enzimas metabolizadoras, en las que el polimorfismo genético constituye prácticamente la regla general, con la consecuencia de que dichas variantes genéticas podrán originar cambios funcionales en la proteína codificada. Las consecuencias para los individuos, portadores de estos polimorfismos genéticos, podrán ir desde la ausencia de actividad farmacológica del fármaco administrado, hasta la toxicidad severa del mismo. Se debe tener presente que los profármacos son metabolizados al compuesto activo en el cuerpo del paciente, de modo que las personas deficitarias en la vía activante del fármaco tienen mínimo o ningún beneficio al administrarlo (Arribas, 2010, p. 33).

### **Enzimas del citocromo P-450**

Los primeros estudios sobre el citocromo P-450 fueron realizados en los años 50 a partir de tejido hepático de mamíferos, y fue hasta 1964 cuando se identificó su naturaleza hemoproteica en un pigmento presente en los microsomas hepáticos de diferentes especies, que era capaz de unirse al CO tras ser reducido por NADPH o por ditionita. Esta proteína recibió el nombre de *citocromo P-450*, y su función catalítica pronto se relacionó con el metabolismo de algunos fármacos y compuestos tóxicos (Donato, 2009, p. 32).

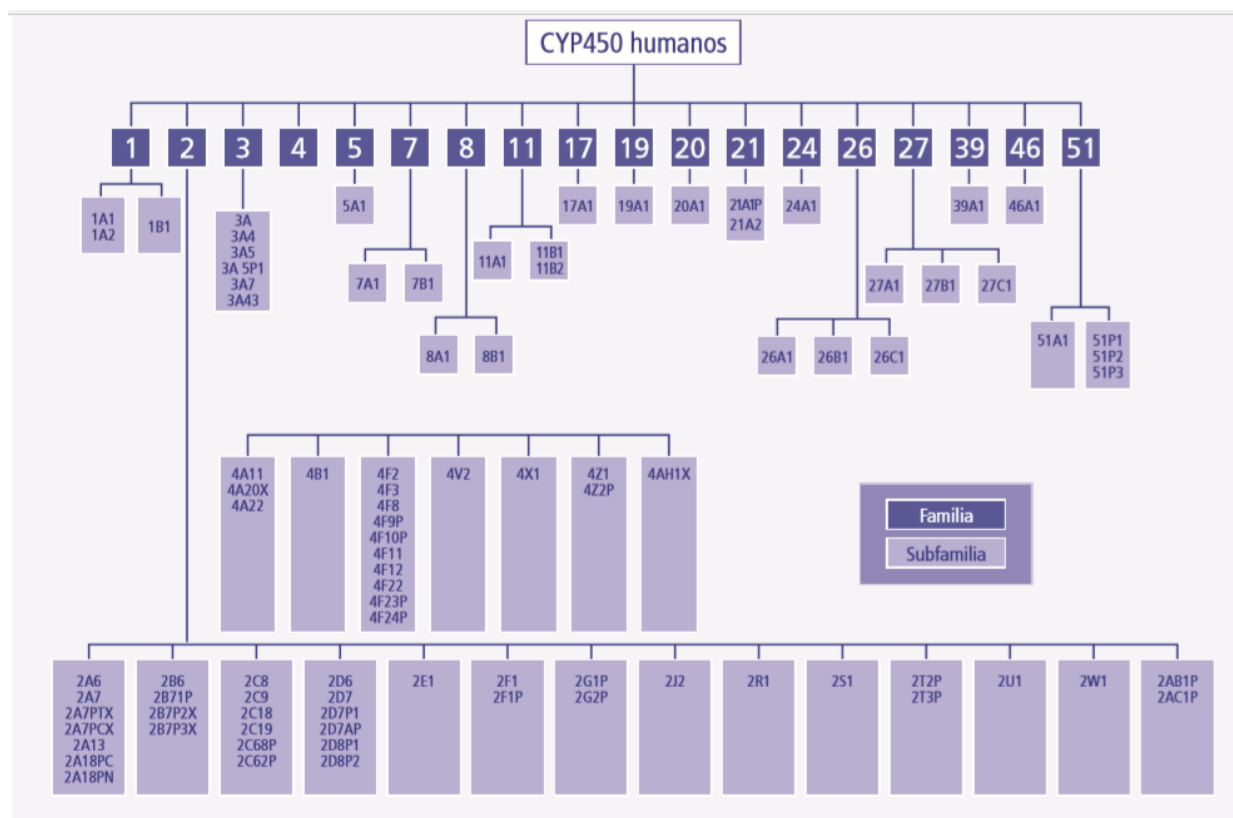
Se encuentra ampliamente distribuido en animales, plantas y protistas, y existe en la naturaleza desde antes de la división entre organismos eucariotas y procariotas. Pronto se relacionó su actividad con el metabolismo de gran número de xenobióticos como drogas, pesticidas, procarcinógenos, anestésicos, solventes orgánicos y otros, así como de algunas sustancias endógenas como colesterol, ácidos biliares, esteroides, vitaminas liposolubles y ácidos grasos. Se vio que presentaba una amplia distribución entre distintas especies, desde bacterias hasta mamíferos, así como dentro de un mismo organismo, estando presente en una gran variedad de tejidos como riñón, pulmón, piel, intestino, corteza adrenal, testículos, placenta y otros, aunque es particularmente activo en el hígado (Gállego, 2011, pp. 7-8).

Se han identificado más de 7.700 secuencias de P-450 distribuidas en 866 familias. 2.740 secuencias se encuentran en animales y 2.675 en plantas, aunque estos datos se encuentran en continua evolución (véase la figura 2) (Gállego, 2011, p. 9).

El sistema P-450 presenta una enorme versatilidad funcional, que se refleja tanto en la gran variedad de procesos que puede catalizar, como en el elevado número de sustratos que es capaz de metabolizar. Si bien el P-450 interviene fundamentalmente en reacciones de oxidación, también es capaz de catalizar reducciones, hidrataciones o hidrólisis. Esta amplia especificidad de sustrato es debida a la existencia de múltiples formas de la enzima, cada una de las cuales se ha adaptado para el metabolismo de grupos de compuestos relacionados estructuralmente. Aun así, esta versatilidad no tiene precedentes, y ninguna otra enzima puede acomodarse a sustratos de naturaleza química tan dispar (Donato, 2009, pp. 32-33).

Otra de las características más significativas del P-450 es su inducibilidad por los propios xenobióticos. Las primeras alusiones en este sentido se remontan a los años 50-60, al observarse que pacientes que eran tratados con ciertos fármacos desarrollaban una tolerancia al mismo, de manera que eran necesarias dosis crecientes para producir el mismo efecto. Este hecho fue constatado en estudios con animales de experimentación, y se comprobó la existencia de tipos o grupos de inductores que actuaban de forma selectiva sobre diferentes enzimas P-450 (Donato, 2009, p. 34).

**Figura 2. Citocromos P-450 en humanos**

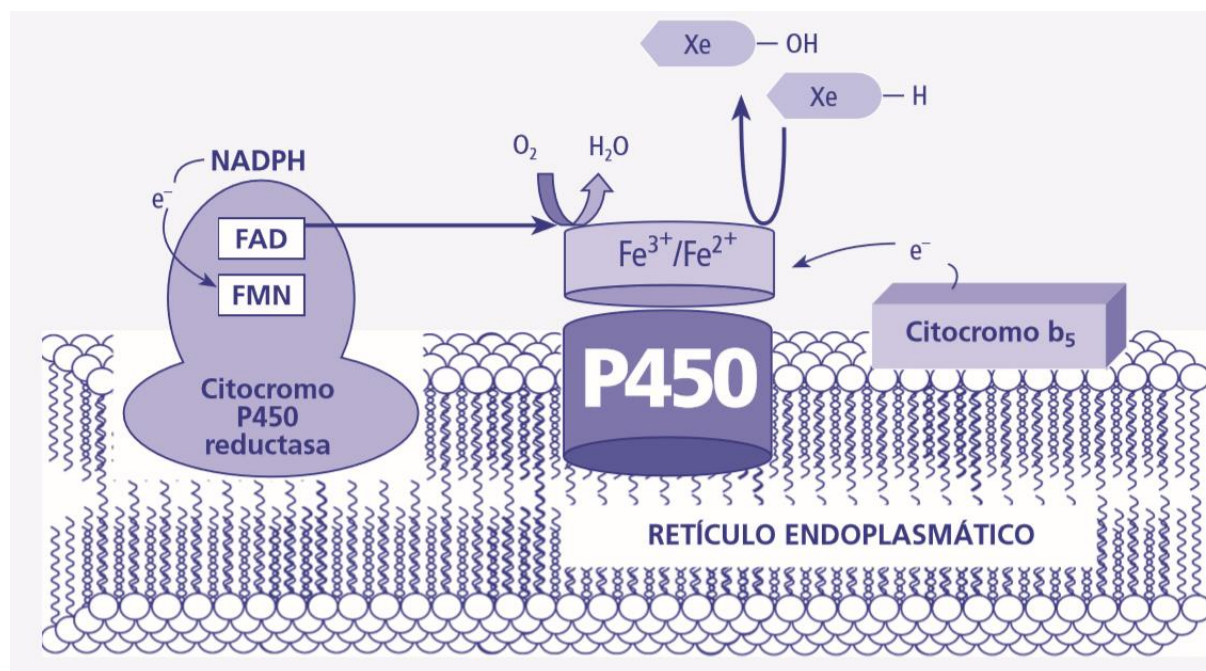


**Nota: Gállego, 2011, p. 9.**

En cuanto a su localización, podemos decir que presentan una amplia distribución en el organismo, estando presentes en la práctica totalidad de los tejidos de mamíferos, presentándose en ellos uno o más citocromos diferentes, si bien son especialmente abundantes en hígado e intestino delgado. En el interior celular se localizan en diversos orgánulos celulares, aunque principalmente lo hacen en condriosomas y retículo endoplasmático liso (Gállego, 2011, p. 11).

La estructura central del CYP es la de una hemoproteína; es decir, cumple una función similar a la hemoglobina, y a su vez también es una proteína de membrana estructural. La función principal, en términos de metabolización de fármacos, es la de una monooxigenasa; o sea, corresponde a una enzima que cataliza las reacciones en las que el sustrato incorpora solamente un átomo de O de la molécula de O<sub>2</sub> y reduce lo demás en H<sub>2</sub>O (Sabater, 2010, p. 65).

**Figura 3. Localización del citocromo P-450**

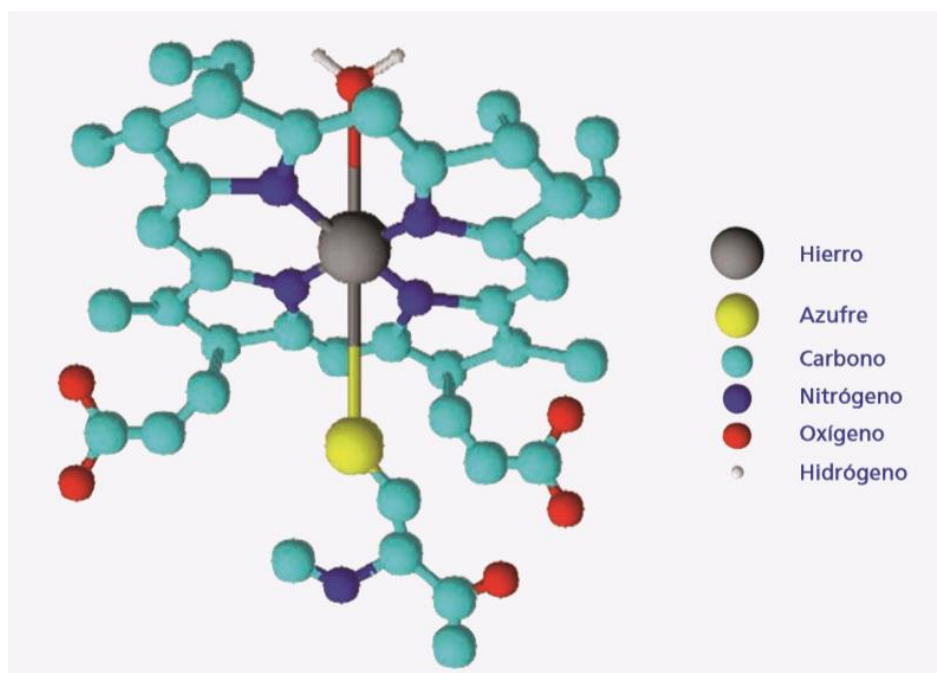


Nota: Gállego, 2011, p. 14.

En las estructuras cristalinas de la enzima libre, disponibles hasta el momento, se observa un grupo hemo (véase la figura 4), en el cual el hierro se encuentra unido a un grupo tiol ( $-SH$ ) de una cisteína y a una molécula de agua (Gállego, 2011, p. 11).

La estructura secundaria del P-450 consiste en aproximadamente 12 alfa hélices, de las cuales las hélices I y L, altamente conservadas, están en contacto directo con el grupo hemo. La hélice I contiene también residuos críticos implicados en el suministro de protones a los intermediarios hidroperoxo y peroxo del ciclo catalítico. La zona del núcleo está constituida por cuatro hélices (aD, aE, aI y aL), hélices J y K, dos láminas b, y una espiral denominada *meander loop* (serpentina) (véase la figura 5). Abarca entre 7-10 residuos de aminoácidos, y se supone que juega un papel en la unión del grupo hemo y en la estabilización de la estructura terciaria de la proteína (Gállego, 2011, pp. 11-12).

**Figura 4. Grupo hemo del citocromo P-450**



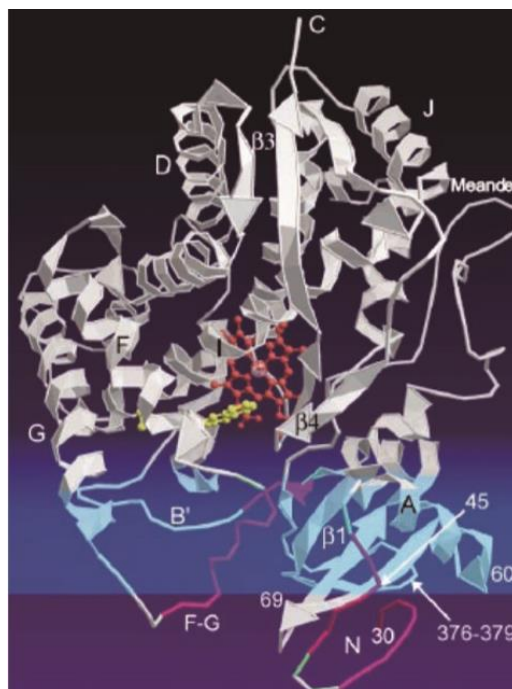
**Nota: Gállego, 2011, p. 12.**

Existen seis regiones denominadas SRSs (substrate recognition sites), involucradas en el reconocimiento y unión de sustratos que, por lo tanto, determinan la especificidad de estos (Gállego, 2011, p. 12).

De un modo resumido, vemos que la molécula de la enzima está constituida por una combinación de regiones  $\alpha$ -hélice y de hojas (láminas  $\beta$ ), fundamentalmente en la región de la proteína que rodea al grupo hemo (véase la figura 7), mientras que las regiones más variables son las que constituyen los lugares de anclaje a la membrana o de unión y reconocimiento de sustratos (Gállego, 2011, p. 12).

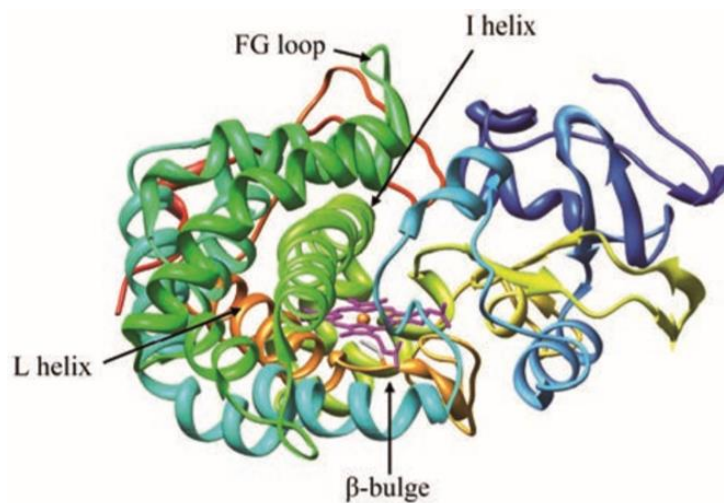
Como puede observarse en la figura 3, esta hemoproteína se encuentra relacionada con una segunda proteína de membrana, la NADPH-citocromo P450 reductasa en una relación aproximada de 10:1 (10 moléculas de citocromo P-450 por cada una de reductasa); esta reductasa posee el complejo FAD/FMN capaz de transferir los electrones necesarios para la reacción oxidativa producida en el citocromo P-450, aunque estos electrones también pueden provenir desde el citocromo b5, que facilita su transferencia desde el NAD(P)H (Gállego, 2011, p. 14).

**Figura 5. Estructura secundaria y terciaria de las proteínas P450. Representación de la cara distal del CYP2C5. El grupo hemo se representa en naranja y el sustrato en amarillo**



Nota: Gállego, 2011, p. 13.

**Figura 6. Estructura cristalina (Rayos X) del P450cam. En rojo se muestra la región C terminal, en azul la N terminal y en fucsia el grupo hemo**



Nota: Gállego, 2011, p. 13.

### **Nomenclatura del Citocromo P-450.**

En cuanto a la nomenclatura, desde los años 50 hasta finales de los 80, los enzimas se nombraban en función de la reacción que catalizaban o de su inducibilidad, lo que provocó que un mismo citocromo P-450 tuviese diferentes nombres, dependiendo del laboratorio donde había sido aislado. Así, en 1987 se establecieron los principios del sistema de nomenclatura y clasificación que se utiliza hoy en día, los cuales obedecen a criterios filogenéticos, y se basan en la identidad de la secuencia de aminoácidos en las cadenas polipeptídicas de los diferentes enzimas. Según este criterio, los P-450 se identifican con las siglas CYP, seguido de un número que designa la familia, una letra que identifica la subfamilia y otro número que se corresponde con el gen (por ejemplo, CYP1A1, CYP2C9). Con este sistema de nomenclatura quedan totalmente identificados todos los citocromos P-450, tanto procariotas como eucariotas (Gállego, 2011, p. 15).

En una misma familia se agrupan aquellos enzimas, cuya secuencia de aminoácidos tiene una similitud mayor del 40%, independientemente de la especie de procedencia. Dentro de una familia los citocromos P-450 se agrupan en diferentes subfamilias que, siempre que haya más de una, se denominan correlativamente empezando siempre por la letra A (por ejemplo, CYP2A, CYP2B, CYP2C y otros). En este caso, el requisito para que dos citocromos P-450 pertenezcan a la misma subfamilia es que tengan una homología en la secuencia de aminoácidos superior al 55% (Gállego, 2011, p. 15).

Por último, dentro de la misma subfamilia, los enzimas individuales se designan según números, empezando siempre por el 1 (por ejemplo, CYP1A1, CYP1A2), teniendo en cuenta que dos citocromos P-450 se consideran como diferentes siempre y cuando sus respectivas secuencias difieran en más de un 3%. Actualmente, se conocen 57 genes y más de 59 pseudogenes divididos en 18 familias de genes y 43 subfamilias (Gállego, 2011, p. 15).

### **Clasificación.**

Dependiendo de la forma en la que captan los electrones del NADPH, las enzimas P450 pueden clasificarse en cuatro clases (Donato, 2009, p.36):

#### ***Clase I.***

En los organismos eucariotas los P-450s de clase I se encuentran asociados a la membrana interna de la mitocondria. Las proteínas de clase I utilizan una reductasa que contiene FAD y una ferrosulfoproteína (ferridoxina). En los mamíferos estos P-450s catalizan diversos pasos de la biosíntesis de hormonas esteroideas y vitamina D3 (Donato, 2009, pp. 36-37).

**Clase II.**

Son las más comunes en eucariotas. Se encuentran ancladas a la cara externa del retículo endoplásmico (ER) por los residuos amino-terminales. Las de clase II usan una cadena de transferencia de electrones más corta y solo necesitan una reductasa del citocromo P-450, que contiene FAD/FMN para la transferencia de electrones (Donato, 2009, p. 37).

**Clase III.**

Las enzimas de clase III son autosuficientes y no requieren un donador de electrones. Los P-450s de clase III participan en la síntesis de prostaglandinas en mamíferos (Donato, 2009, pp. 35-37).

**Clase IV.**

Los P-450 de clase IV solo se ha identificado en hongos; reciben los electrones directamente del NAD(P)H (Donato, 2009, pp. 35-37).

Las enzimas de clase I y II, de todos los organismos, participan en la detoxificación, o en algunos casos activación, de xenobióticos. Se ha demostrado que tienen contribución en los procesos de carcinogénesis, y son determinantes en el metabolismo, tolerancia, selectividad y compatibilidad, de drogas y pesticidas (Gállego, 2011, p. 17).

Las clases III y IV pueden considerarse como los restos más ancestrales de las formas de los P450 involucradas en la detoxificación de especies de oxígeno activo (Gállego, 2011, p. 17).

**Determinación de la actividad metabólica de los citocromos P450.**

El procedimiento más común para calcular la actividad de los CYPs, de manera in vivo en los pacientes y en los voluntarios sanos, es mediante una prueba de determinación del fenotipo metabólico. El valor de las concentraciones del fármaco y el correspondiente metabolito puede realizarse en fluidos biológicos tales como plasma, orina y otros. La relación entre ambas concentraciones se denomina *índice metabólico (IM)*, y se realiza tras la administración de un fármaco test (Céspedes, 2015, p. 25).

$$IM = \frac{\text{Porcentaje de dosis excretado como fármaco}}{\text{Porcentaje de dosis excretado como metabolito}}$$

Los fenotipos metabólicos están definidos, dependiendo de la población, en enzima de interés y fármaco test utilizado, por la existencia de una antimoda o punto de corte en la distribución de los individuos, generando una distribución bimodal, en la que se diferencian solamente dos fenotipos: metabolizadores lentos y metabolizadores rápidos (Céspedes, 2015, p. 25).

La existencia de esta antimoda permitió conocer, también, antes de la existencia de análisis moleculares, que el fenotipo metabólico de los citocromos es una característica monogénica. Sin embargo, al especular en un rasgo que sea controlado por un solo gen, se podría esperar que la población se dividiera en tres modas o picos que corresponderían con los homocigotos dominantes, recesivos y heterocigotos (Céspedes, 2015, p. 25).

No obstante, esto no se cumple; por el contrario, los homocigotos dominantes o metabolizadores ultrarrápidos se solapan con los heterocigotos o metabolizadores normales, ya que la determinación del índice metabólico depende también de otros factores. Por lo tanto, en ocasiones los individuos con metabolismo rápido son divididos de manera estratégica en metabolizadores normales o ultrarrápidos mediante un punto arbitrario de corte fijado con anterioridad (Céspedes, 2015, p. 26).

#### **Isoenzimas del citocromo P-450.**

Los citocromos P-450 se encuentran ampliamente distribuidos por los diferentes tejidos del organismo, debido, probablemente al gran número de funciones que realizan. A pesar de existir algunos citocromos P-450 que se localizan exclusivamente en tejidos extrahepáticos (por ejemplo, CYP1A1 o CYP2F1), es en tejido hepático donde alcanzan su máxima expresión (Gállego, 2011, p. 26).

Las familias más importantes para el metabolismo de fármacos son CYP1, CYP2 y CYP3; cerca del 80% de los fármacos son metabolizados por estas familias y la mayor contribución la hacen las isoenzimas CYP3A4 (37%), CYP2C9 (17%), CYP2D6 (15%), CYP2C19 (10%), CYP1A2 (9%), CYP2C8 (6%) y CYP2B6 (4%). Las enzimas CYP1A2, CYP2C8 y CYP3A4, que carecen de polimorfismos funcionales, son responsables del metabolismo de la mitad de estos fármacos, mientras la otra mitad se metaboliza por la ruta de las isoenzimas CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, cuyos genes son ricos en polimorfismos que causan cambios en la expresión, selectividad o actividad de la enzima, que se reflejan en variabilidad en la respuesta a fármacos (Arribas, 2010, p. 34).

**Tabla 1. Principales P-450 de metabolización de fármacos en el hígado humano**

<b>CYP</b>	<b>% en hígado</b>	<b>Expresión</b>	<b>Metabolismo de fármacos (%)</b>
1A2	10	Inducible, polimórfico	4
2A6	5	Polimórfico	<1
2B6	1	Inducible	<1
2C8	<1	Polimórfico	<1
2C9	15	Polimórfico	11
2C19	4	Polimórfico	6
2D6	4	Polimórfico	25
2E1	10	Inducible, polimórfico	4
3A4	30	Inducible, polimórfico	50
3A5	<1	Inducible, polimórfico	<1

Nota: Gállego, 2011, p. 26.

### **Reacciones involucradas en la biotransformación de fármacos.**

La biotransformación o metabolismo consiste en un conjunto de reacciones encaminadas a dotar, a los xenobióticos, de la hidrosolubilidad suficiente para ser eliminados del organismo con mayor facilidad. Para ello se necesita la introducción de grupos funcionales en la molécula que aumenten la polaridad de esta, lo que se consigue gracias a las reacciones de Fase I o Funcionalización (Gállego, 2011, p. 33).

Como ya se mencionó, estas reacciones se clasifican en reacciones de funcionalización o reacciones de Fase I y reacciones de conjugación o Fase II. Tienen lugar fundamentalmente en la fracción microsomal hepática (retículo endoplásmico liso de los hepatocitos); no obstante, también ocurren en otros tejidos como SNC, riñón, pulmón, intestino, aunque siempre en menor proporción que en el hígado (Gállego, 2011, p. 33).

### ***Reacciones de fase I.***

Son el conjunto de reacciones encaminadas a aumentar la polaridad de la molécula introduciendo grupos OH, NH<sub>2</sub> y COOH. Estos grupos funcionales propician las posteriores

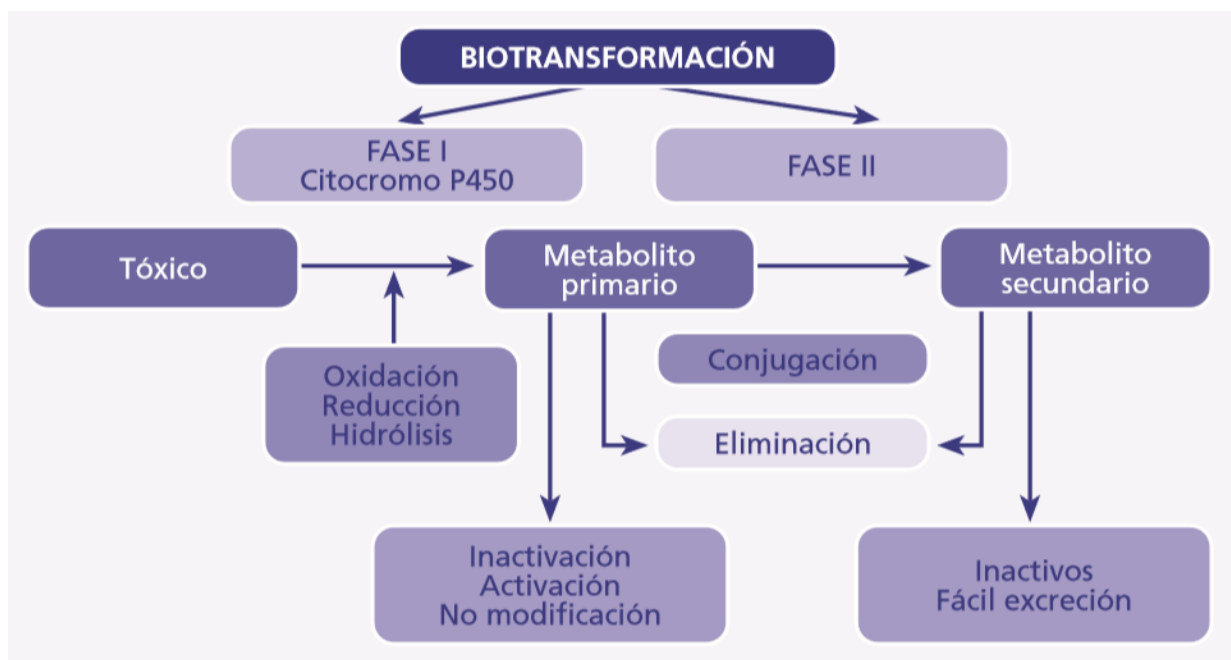
reacciones de conjugación (Fase II) de las que resultan ácidos y bases orgánicas fuertes. El producto final resultante es más hidrosoluble y fácilmente eliminable. Las reacciones de Fase I pueden ser (Gállego, 2011, p. 33):

- Reacciones de oxidación: tienen lugar preferentemente en la fracción microsómica del hígado y de otros tejidos, y en menor grado en la fracción mitocondrial.
- Reacciones de reducción: tienen lugar en la fracción microsómica.
- Reacciones de hidrólisis: tienen lugar en el plasma y diversos tejidos.

Los cambios producidos por estas reacciones pueden tener diferentes resultados (véase la figura 2) (Gállego, 2011, p. 33):

- Activación de un profármaco.
- Conversión de un producto activo en otro activo, cuya actividad puede ser similar o distinta de la del fármaco original.
- Conversión de un producto activo en otro activo, cuya actividad es tóxica.
- Inactivación.

**Figura 7. Reacciones de biotransformación de fármacos**



Nota: Gállego, 2011, p. 34.

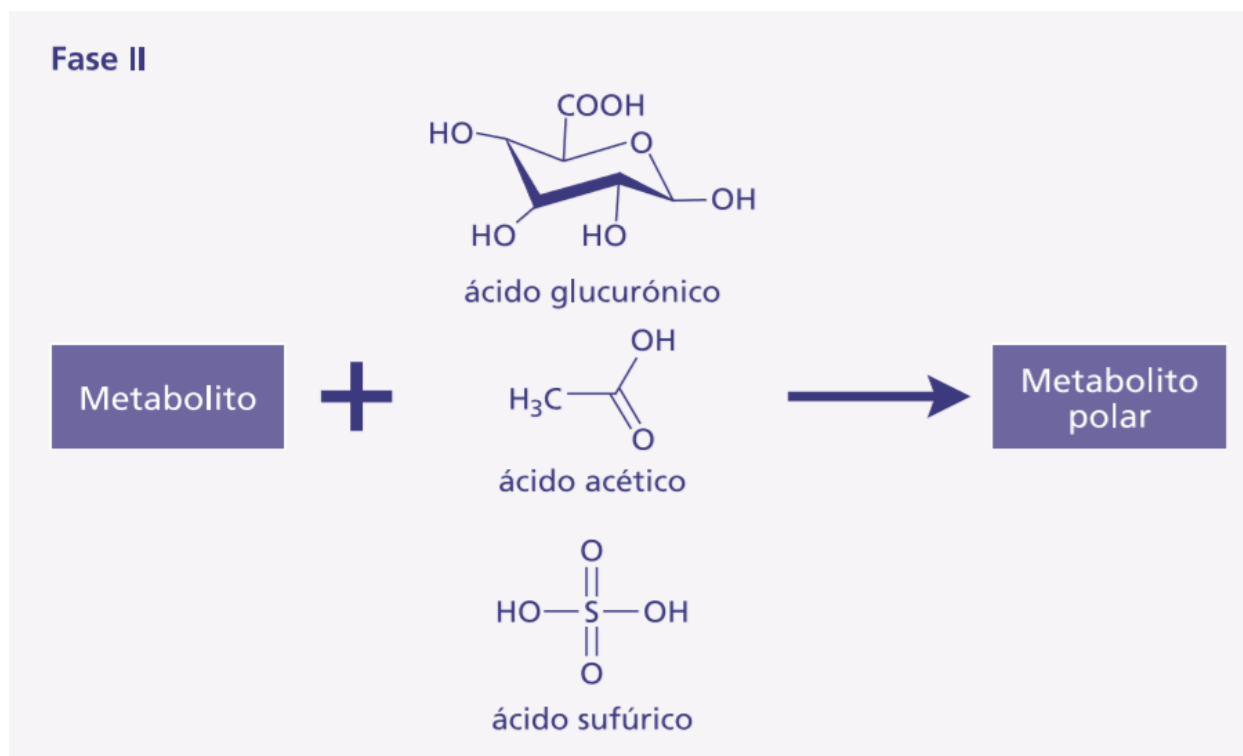
### ***Reacciones de fase II.***

Las reacciones de fase II o de conjugación, convierten los metabolitos intermediarios procedentes de la fase I en productos fácilmente eliminables por el organismo (véase la figura 2). Tienen lugar sobre todo en el hígado, aunque también en otros tejidos (Gállego, 2011, p. 38).

El metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno que puede ser ácido glucurónico, acético o sulfúrico (véase la figura 8). Los productos resultantes son fuertemente polares, inactivos, y se excretan con rapidez por orina y por heces (Gállego, 2011, p. 38).

Acerca de las reacciones de fase I y fase II se hablará ampliamente más adelante.

**Figura 8. Reacciones de fase II**



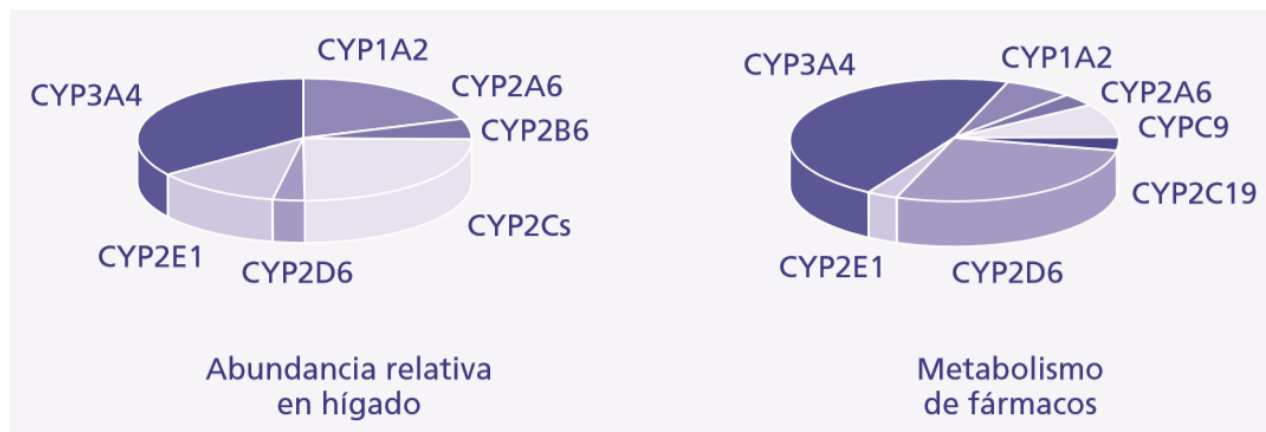
**Nota:** Gállego, 2011, p. 38.

### **Citocromo P-450 y metabolismo.**

En cuanto a las enzimas responsables del metabolismo, el hígado humano contiene cerca de 20 enzimas P-450s relacionadas con la biotransformación de xenobióticos, pero no todas ellas participan con igual intensidad en el metabolismo de fármacos, tal como se refleja en la figura 9.

A pesar de la gran cantidad de enzimas del citocromo P-450 que se han identificado hasta el momento, podemos asegurar que las familias génicas 1, 2, y 3 del citocromo P-450 (CYP1, CYP2 y CYP3) codifican las enzimas que intervienen en la mayor parte de las biotransformaciones de los fármacos (Gállego, 2011, p. 43).

**Figura 9. Enzimas P-450 hepáticas involucradas en el metabolismo de fármacos**



**Nota:** Gállego, 2011, p. 43.

A continuación, se repasarán las características de las principales isoenzimas involucradas en el metabolismo de fármacos individualmente.

### ***Familia CYP1***

En esta familia se incluyen dos subfamilias: CYP1A, constituida por las isoenzimas CYP1A1 y CYP1A2, y CYP1B, a la que pertenece la isoenzima CYP1B1. Estas tres enzimas comparten una serie de características; en todas ellas, el control transcripcional de la expresión de la enzima tiene lugar a través de la vía del receptor nuclear Ah (Aryl hydrocarbon receptor). Además, los tres participan de forma destacada en procesos de activación de procarcinógenos. Sin embargo, presentan notables diferencias en su actividad metabólica y su distribución en diversos tejidos (Donato, 2009, p. 44).

Al transformar sustancias con una elevada actividad cancerígena, su activación en personas fumadoras puede aumentar el riesgo de cáncer, principalmente en personas sin una fase II ideal; hasta este momento no se ha mencionado el tema de polimorfismos en este caso, simplemente se habló de la activación por agentes externos; es por ello que personas con SNP de menor actividad

de enzimas en la fase II no deberían fumar, con el único fin de prevenir el cáncer (Sabater, 2010, p. 69).

#### *CYP1A1.*

Es una enzima extrahepática. Su expresión constitutiva es muy baja, pero es muy inducible por ligandos del receptor Ah (hidrocarburos aromáticos policíclicos, dioxinas, humo del tabaco), por lo que la exposición a estos compuestos aumenta, de forma significativa, sus niveles en tejidos como el pulmón, la placenta, la glándula mamaria o los linfocitos. Presenta formas polimórficas, algunas de las cuales se han relacionado con una mayor incidencia del cáncer de pulmón en algunos grupos de población (Donato, 2009, p. 44).

#### *CYP1A2.*

La expresión *CYP1A2* parece estar restringida al hígado, donde constituye aproximadamente el 10% del contenido total de P-450. Se trata de un enzima inducible por hidrocarburos (contenidos en el humo del tabaco o producidos durante la carbonización de algunos alimentos), compuestos indólicos de algunos vegetales o algunos fármacos (fenitoína, omeprazol) (Donato, 2009, pp. 44-45).

El *CYP1A2* es, junto con el otro miembro de la subfamilia, *CYP1A1*, la principal enzima activadora de carcinógenos. Así, el *CYP1A2* participa en la activación metabólica de aminas heterocíclicas y aromáticas presentes en la dieta. Igualmente, se ha demostrado que el *CYP1A2* participa en la activación metabólica de estrona a sustancias que se cree pueden estar asociadas con cáncer provocado por los estrógenos (Arribas, 2010, p. 34).

La actividad *CYP1A2* es especialmente importante en el caso de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, adquiriendo importancia, debido a que los fármacos psicoactivos generalmente presentan un margen terapéutico pequeño, y muchos de ellos se metabolizan por la enzima *CYP1A2* o son potentes inhibidores de ella (Arribas, 2010, p. 35).

Existen grandes diferencias interindividuales en la actividad enzimática *CYP1A2*, tanto in vivo como in vitro. Estas diferencias adquieren importancia clínica en relación con la respuesta del individuo frente a fármacos metabolizados por el *CYP1A2* como teofilina, imipramina o cafeína. Hasta la fecha, más de 15 alelos y una serie de subvariantes del gen *CYP1A2* han sido identificados, y algunos de ellos han sido asociados con la eliminación del fármaco y la alteración de respuesta y la susceptibilidad a enfermedades. No existen alelos inactivos, y la variante más característica

identificada hasta ahora (CYP1A2\*1F) parece provocar un aumento en la inducibilidad de la enzima (Arribas, 2010, pp. 35-36).

#### *CYP1B.*

El CYP1B1 es el miembro de la familia más recientemente caracterizado. Se expresa de forma constitutiva en el riñón, próstata, glándula mamaria o el ovario, pero no en el hígado. En general su expresión basal (en situaciones de no inducción) es mayor que la del CYP1A1, y participa tanto en el metabolismo de estrógenos como de hidrocarburos aromáticos policíclicos y de aminas heterocíclica. El gen del CYP1B1 presenta formas alélicas, algunas de las cuales se traducen en una alteración funcional (Donato, 2009, p. 45).

En ciertas bases de datos se describen cerca de 26 polimorfismos; aun así, no existen datos concluyentes sobre el efecto que tienen dichos polimorfismos en la actividad enzimática (Sabater, 2010, p. 73).

#### ***Familia CYP2.***

Se trata de la familia constituida por mayor número de miembros, los cuales están organizados en más de 20 subfamilias. En el hombre la familia CYP2C la integran 20 enzimas pertenecientes a 13 subfamilias diferentes. A diferencia de la familia CYP1, sus miembros no comparten vías comunes de regulación de la expresión, y la naturaleza química de los substratos de estos enzimas es muy heterogénea (Donato, 2009, p. 45).

La 2B y 2C se conocen por ser fácilmente inducibles por fármacos como el fenobarbital; esta inducción fue la primera que abrió el camino al conocimiento de la inducción del metabolismo hepático. En la década de los 70 se trabajó en la determinación plasmática de fármacos antiepilépticos por cromatografía de gases, y se descubrió que se debía ajustar la dosis, ya que, al administrarlos simultáneamente con fenobarbital, había que aumentar la dosis de los otros antiepilépticos, si se quería mantener la concentración plasmática de estos (Sabater, 2010, p. 73).

#### *CYP2A6.*

El CYP2A6 se expresa en el hígado, donde representa aproximadamente el 5% del total, y es inducible por fenobarbital y otros fármacos antiepilépticos. Este enzima interviene en la activación de algunos procarcinógenos, en la metabolización de la nicotina y en la biotransformación de algunos fármacos (Donato, 2009, p. 45).

En humanos, el 70-80% de la nicotina es inactivada a cotinina, siendo el CYP2A6 el responsable de la mayor parte de esta conversión y de subsiguientes biotransformaciones de cotinina (Arribas, 2010, p. 37).

CYP2A6 es una enzima polimórfica y, como tal, presenta una marcada variabilidad interindividual, siendo los individuos metabolizadores lentos mucho más frecuentes en poblaciones asiáticas que en europeas. Dicha variabilidad puede también explicarse por el uso concomitante de ciertos fármacos como antiepilépticos o debido a factores ambientales. Se ha sugerido que el polimorfismo de CYP2A6 es un factor determinante en el tabaquismo; incluso se ha propuesto el uso de inhibidores de la enzima para tratar la dependencia del tabaco (Arribas, 2010, p. 37).

#### *CYP2B6.*

El CYP2B6 es el único miembro de la subfamilia CYP2B identificado en el hombre. Los niveles en hígado son bajos y muy variables; en general representa un contenido < 1% del P-450 total (Donato, 2009, p. 46). Sabater, en 2010, indica que tiene pocos sustratos, los cuales son de fármacos de poco uso en la vida cotidiana. Se han identificado cerca de 29 polimorfismos, aunque de ellos solo en 2 existe información sobre una posible influencia en la metabolización de los fármacos (p.73).

La variante alélica más común (CYP2B6\*6) reduce hasta en 75% la expresión de la enzima. Algunos ejemplos son: neurotoxicidad por efavirenz y cardiotoxicidad por metadona (síndrome de QT largo) en homocigotos mutados 2B6\*6, pertenecientes al fenotipo “metabolizador lento” (Arribas, 2010, p. 37).

Caso contrario ocurre con la ciclofosfamida, utilizada como anticancerígeno e inmunosupresor, el cual es un profármaco y necesita biotransformarse al metabolito activo; por lo tanto, los portadores de dicho SNP transforman menos fármaco activo respecto a la forma natural (wild type, wt), lo que desencadena una menor acción farmacológica y efectos adversos, debidos a la acumulación del fármaco no metabolizado (Sabater, 2010, p. 74).

#### *CYP2C8.*

Representa alrededor del 7% del conjunto; principalmente se encuentra en el hígado, aunque también se ha encontrado cierta funcionalidad en riñones, cerebro, glándulas mamarias y ovarios. Tiene gran cantidad de similitudes estructurales y comparte también algunos sustratos con

el CYP2C9; lo más sorprendente es que también tiene sustratos en común con el CYP3A4, del que difiere en gran medida estructuralmente (Sabater, 2010, p. 74).

De todos los alelos descritos, solamente se han publicado influencias en la metabolización de los medicamentos en los alelos \*2 y \*3. El CYP2C8\*3 tiene una frecuencia de un 13-23% en la raza blanca y está casi ausente en la raza negra. También se han declarado descensos de actividad en los alelos \*5, \*7 y \*8, aunque solamente se detectaron en los trabajos de laboratorio, no en casos clínicos con los pacientes (Sabater, 2010, p. 74).

Este tipo de mutaciones en la práctica se manifiestan con una actividad disminuida; por ejemplo, en el caso del tratamiento con antidiabéticos orales del grupo de las tiazolidinedionas o las meglitinidas, podrían generar en el paciente una hipoglucemia, al aumentar la concentración plasmática, pues la molécula es el fármaco directamente. Los médicos seguramente se habrán encontrado con alguno que con la dosis normal ha sufrido de hipoglucemias, donde probablemente la farmacogenética mostraría que es un metabolizador pobre de este CYP (Sabater, 2010, p. 75).

Por el contrario, en pacientes tratados con el paclitaxel en los metabolizadores pobres, disminuyen los efectos, ya que la molécula de este fármaco es un profármaco; por lo tanto, existe una menor conversión a la forma activa y, consecuencia de esto, el efecto farmacológico es menor, lo cual hay que tenerlo en cuenta en los pacientes con cáncer, que utilizan este fármaco (Sabater, 2010, p. 75).

Además, CYP2C8 media la transformación de ácido araquidónico en numerosos metabolitos llamados ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), implicados en numerosos procesos de biotransformación que se llevan a cabo por esta enzima, principalmente en órganos como el cerebro; el polimorfismo CYP2C8\*3 afecta significativamente a la producción de EETs, pudiendo afectar a procesos en los que estos ácidos estén implicados, tales como el flujo sanguíneo en los vasos cerebrales. Esta mutación también reduce el aclaramiento de fármacos como el paclitaxel (Arribas, 2010, p. 38).

Este es uno de los CYP a los que se debería prestar una mayor atención en sus inhibidores, ya que entre ellos hay fármacos de gran uso cotidiano, como lo son el omeprazol y el gemfibrozilo. Este último es el que tiene mayor potencia inhibitoria de forma in vitro, pero de manera in vivo es

al revés, ya que se glucuroniza a 1-O-b-glucurónido, y es precisamente este metabolito el potente inhibidor del CYP2C8 (Sabater, 2010, p. 75).

Lo anterior tiene especial relevancia, pues al inhibirlo se podría bloquear el metabolismo de los fármacos metabolizados por este CYP, ocasionando una disminución en la acción farmacológica y, por lo tanto, prolongaría el período de uso del fármaco, lo cual podría terminar en un abandono del tratamiento por parte del paciente (Calderón, 2018, p. 50).

#### *CYP2C9.*

La subfamilia CYP2C representa aproximadamente el 20% del total de citocromo P-450 en microsomas de hígado humano, siendo CYP2C9 la isoforma 2C más abundante en el hígado (Arribas, 2010, p. 38).

Los sustratos del CYP2C9 suelen ser moléculas débilmente lipofílicas que se comportan como ácidos débiles; la mayor parte de estos sustratos los metaboliza a través de reacciones de hidroxilación. En general, son ionizadas a pH fisiológico, posiblemente con un heteroátomo y anfipáticas (la región hidrofóbica se corresponde con el lugar de hidroxilación) (Donato, 2009, p. 46).

Existen diversas variantes alélicas del CYP2C9, presentando los alelos \*3 y \*6 una marcada reducción en la capacidad metabolizadora de la enzima, de tal manera que la dosis de sustratos de la enzima administrada a sujetos portadores de estos alelos debería ser menor que la utilizada normalmente si se quieren evitar efectos adversos que pudieran ser importantes. Todas las variantes conocidas parecen susceptibles de ser inhibidas en la misma proporción (Gervasini, Carrillo y Benítez, 2009, p. 400).

Un ejemplo de efectos adversos clínicamente relevantes derivados del uso de fármacos sustratos de CYP2C9, que tienen una explicación genética, es el caso del anticoagulante warfarina, fármaco sustrato de la enzima, que puede provocar hemorragias en individuos con una enzima CYP2C9 defectuosa (Gervasini et al., 2009, p. 400).

Así mismo, con el antiepiléptico fenitoína se ha descrito un caso de toxicidad seria, con síntomas de confusión mental y pérdida de memoria, asociada a este fármaco en un paciente con una variante alélica no funcional de CYP2C9 (Arribas, 2010, p. 39).

Además de las variantes ya mencionadas presentadas en CYP2C9\*3 y CYP2C9\*6, se han descrito alrededor de 60 variantes alélicas para este gen, la mayor parte relacionadas con capacidad hidroxiladora reducida, y algunas de ellas se pueden observar en la tabla 2 (Céspedes, 2015, p. 39).

**Tabla 2. Descripción de las variantes alélicas descritas para el CYP2C9 y su actividad enzimática**

<b>Variante alélica</b>	<b>Actividad enzimática</b>
CYP2C9*2	Disminuida
CYP2C9*3	Disminuida
CYP2C9*5	Disminuida
CYP2C9*6	Nula
CYP2C9*8	Disminuida
CYP2C9*9	ND
CYP2C9*10	ND
CYP2C9*11	Disminuida
CYP2C9*12	Disminuida
CYP2C9*13	Disminuida
CYP2C9*15	Nula
CYP2C9*25	Nula
CYP2C9*27	ND

ND: Actividad enzimática no descrita.

**Nota:** Céspedes, 2015, p. 39.

El alelo más común o silvestre (wt) se denomina *CYP2C9\*1*. Los individuos heterocigotos para CYP2C9\*3 presentan hasta un 50% del total de aclaramiento oral con respecto a individuos con actividad enzimática normal, mientras que en los individuos homocigotos CYP2C9\*3 existe

una reducción de 5 a 10 veces. Esta variante es frecuente en las distintas poblaciones del mundo, y presenta gran relevancia por su implicación clínica en el metabolismo de fármacos; a los individuos portadores del genotipo CYP2C9\*3/\*3 se les conoce como metabolizadores lentos (Céspedes, 2015, p. 40).

Dejando a un lado la inhibición competitiva entre los sustratos del CYP2C9, varios fármacos han mostrado capacidad de inhibir esta enzima, pudiendo provocar interacciones de cierta importancia clínica. Con respecto a esto, existen estudios que demuestran la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administra en conjunto con la amiodarona, efecto adverso que continúa aún semanas después de la retirada del fármaco (Arribas, 2010, p. 39).

En este sentido, son de especial interés las drogas sustratos de este citocromo con estrecho margen terapéutico, como la warfarina, tolbutamida, fenitoína y otras, en las cuales los cambios de actividad de la enzima se pueden traducir en problemas en el ajuste de la dosis o en la toxicidad; por ejemplo, los pacientes con CYP2C9\*2 o \*3 tienen una media disponible de la dosis diaria de warfarina menor, con lo que tienen un incremento del riesgo de hemorragia (Gállego, De Sandre, Marín, Blanco y González, 2011, p. 104).

#### *CYP2C1.*

El CYP2C19 también se expresa en el hígado, y es responsable del metabolismo de un número importante de fármacos. De los cuatro genes de la subfamilia CYP2C, el gen de la isoenzima 2C19 fue el primero en el que se identificaron alelos asociados con el fenotipo “metabolizador lento” (Arribas, 2010, p. 40).

Esta enzima está involucrada en el metabolismo de cerca del 6.8% de los fármacos comúnmente prescritos, entre los que se encuentran ansiolíticos como el diazepam, antidepresivos como la amitriptilina, antineoplásicos como el tamoxifeno, inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol y esomeprazol, agentes antiplaquetarios como el clopidogrel y la aspirina, anticoagulantes como la warfarina, anestésicos y antirretrovirales, entre otros (Céspedes, 2015, p. 43).

De igual manera, el CYP2C19 exhibe polimorfismos genéticos, y la mayoría de sus variantes alélicas están asociadas a una disminución en la actividad enzimática. Se conocen 34 variantes alélicas, de las cuales las mejor caracterizadas son CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3, que codifican para proteínas sin actividad enzimática (véase la tabla 3) (Céspedes, 2015, p. 44).

**Tabla 3. Descripción de las variantes alélicas descritas para el CYP2C19 y su actividad enzimática**

<b>Variante alélica</b>	<b>Actividad enzimática</b>
CYP2C19*2	Nula
CYP2C19*3	Nula
CYP2C19*4	Nula
CYP2C19*5	Nula
CYP2C19*6	Nula
CYP2C19*7	Nula
CYP2C19*8	Nula
CYP2C19*12	ND
CYP2C19*17	Aumentada

ND: Actividad enzimática no descrita.

**Nota:** Céspedes, 2015, p. 44.

La variante CYP2C19\*2 se ha descrito en todas las poblaciones del mundo estudiadas, con una frecuencia que aumenta notablemente, cuando se mueve del Asia Occidental e Irán hacia la India, alcanzando las frecuencias más altas en poblaciones de Melanesia. Asimismo, la frecuencia del CYP2C19\*3 muestra una tendencia similar, en la que la prevalencia aumenta en Asia Oriental y alcanza su máxima nuevamente en las poblaciones de Melanesia, y fuera de estas regiones CYP2C19\*3 es una variante alélica rara (Céspedes, 2015, p. 45).

Se ha reportado que, para el alelo CYP2C19\*2, son portadores entre un 3-5% de la población blanca. En trabajos anteriores se reportó la aparición del alelo CYP2C19\*17, el cual les confiere a sus portadores un aumento de la actividad enzimática, y en las investigaciones se apunta a una incidencia del 30% en la población europea (Sabater, 2010, p. 78).

Arribas, en el 2010, indica que para el polimorfismo del CYP2C19 se ha comprobado que además del que se denomina normal o salvaje CYP2C19\*1, para los alelos mutados CYP2C19\*2

y el CYP2C19\*3, los individuos se distribuirán en seis grupos diferentes, atendiendo a su genotipo (p.41):

- Homocigoto CYP2C19\*1//CYP2C19\*1 - metabolizadores rápidos.
- Heterocigoto CYP2C19\*1//CYP2C19\*2 - metabolizadores rápidos.
- Heterocigoto CYP2C19\*1//CYP2C19\*3 - metabolizadores rápidos.
- Homocigoto CYP2C19\*2//CYP2C19\*2 - metabolizadores lentos.
- Homocigoto CYP2C19\*3//CYP2C19\*3 - metabolizadores lentos.
- Heterocigoto CYP2C19\*2//CYP2C19\*3 - metabolizadores lentos.

#### *CYP2D6.*

La subfamilia CYP2D presenta un único gen y cuatro pseudogenes. De todas las isoformas del citocromo P450, la que posee la mayor influencia genética en su expresión y actividad es sin duda el CYP2D6, ya que apenas es afectado por factores ambientales (Gállego, et al., 2011, p. 107).

El CYP2D6, aunque representa solo un pequeño porcentaje de todos los CYP hepáticos (aproximadamente 2-4%), es otro de los citocromos más investigados en relación con el polimorfismo genético, al existir una variación interindividual importante en su actividad enzimática. La enzima es en gran parte no inducible, y metaboliza aproximadamente el 25% de los fármacos más utilizados en el presente. Los sustratos típicos de CYP2D6 son las bases lipofílicas, y entre los medicamentos que metaboliza se incluyen algunos antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, antieméticos, bloqueantes betaadrenérgicos, el tamoxifeno y los opiáceos (Arribas, 2010, p. 42).

Se han descubierto más de 100 variantes alélicas, y se han clasificado cuatro grupos fenotípicos distintos (Gállego, et al, 2011, p.107):

- Metabolizadores lentos (PMs), con ausencia completa de actividad enzimática (5-10% en población caucásica).
- Metabolizadores intermedios (IMs), con actividad enzimática reducida (10-15% en población caucásica).
- Metabolizadores rápidos (EMs), con actividad enzimática normal (60-70% de población caucásica).

- Metabolizadores ultrarrápidos (UMs), con un incremento de la actividad enzimática (1-10% de caucásicos; alrededor del 30% en Oceanía, y 40% en el norte de África).

De estas variantes, los alelos \* 10, \* 17, \* 36 y \* 41 dan lugar a la disminución de la actividad sustrato-dependiente. Se han descubierto alelos nulos del CYP2D6 que no codifican una proteína funcional y, por tanto, no se detecta actividad enzimática residual; estos son el \* 3, \* 4, \* 5, \* 6, \* 7, \* 8, \* 11, \* 12, \* 13, \* 14, \* 15, \* 16, \* 18, \* 19, \* 20, \* 21, \* 38, \* 40, \* 42, \* 44, \* 56 y \* 62. Estos son responsables del fenotipo PM, cuando se presentan como homocigotos o heterocigotos compuestos. Estos alelos son de gran importancia clínica, ya que a menudo causan alteración en el aclaramiento del fármaco y en la respuesta farmacológica. Entre las variantes más importantes destacan: CYP2D6 \* 2, \* 3, \* 4, \* 5, \* 10, \* 17 y \* 41. Por otro lado, el gen CYP2D6 está sujeto a variaciones del número de copias, que se asocian a menudo con el fenotipo de metabolizadores ultrarrápidos (UM) (Arribas, 2010, p. 43).

El impacto funcional de los alelos CYP2D6 puede ser sustrato-dependiente. Por ejemplo, CYP2D6\*17 es generalmente considerado como un alelo con la función reducida, y muestra una variabilidad notable en su actividad hacia sustratos tales como el dextrometorfano, la risperidona, la codeína y el haloperidol (Arribas, 2010, p. 43).

La consecuencia clínica del polimorfismo del CYP2D6 puede ser la aparición de reacciones adversas a los medicamentos o de disminución de la respuesta. Hasta la fecha, el impacto clínico de la presencia de los alelos CYP2D6 no ha llegado a ser evaluado, de forma sistemática, para los fármacos de mayor importancia clínica que se metabolizan principalmente por el CYP2D6; sin embargo, las pruebas de genotipo CYP2D6 no se realizan rutinariamente en la práctica clínica, y son necesarios más estudios prospectivos sobre el impacto clínico del CYP2D6 en grandes cohortes de sujetos (Arribas, 2010, p. 46).

### ***Familia CYP3.***

Esta subfamilia interviene en el metabolismo de aproximadamente 100 medicamentos de los 200 más utilizados a nivel mundial. Dicho metabolismo puede ser la vía preferente, pero en ocasiones es una vía alternativa a la principal, que tiene lugar a través de otro CYP, y no siempre los metabolitos formados por ambas vías son iguales (Sabater, 2010, p. 86).

Las isoenzimas de la subfamilia P-450 3A (CYP3A) son las enzimas que predominan en la fase I del metabolismo de fármacos en el hombre; además, estas isoenzimas también metabolizan

otros compuestos como hormonas esteroideas, toxinas y carcinógenos (Gervasini et al., 2009, p. 390).

Esta subfamilia se compone de al menos 3 genes diferentes: CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7; CYP3A43 también se ha identificado recientemente, aunque su importancia metabólica es, por ahora, más que discutible. De estas enzimas, CYP3A4 es la principal, representando el 30% del total del citocromo P-450 en el hígado, CYP3A5 presenta una actividad catalítica muy similar, mientras que CYP3A7 es la forma enzimática presente en el feto (Gervasini et al., 2009, p. 390).

#### *CYP3A4.*

La actividad de CYP3A presenta una alta variabilidad interindividual entre la población; dicha variabilidad pudiera tener una base genética; sin embargo, la importancia clínica de las variantes encontradas (CYP3A4\*1B y CYP3A5\*3 principalmente), aunque en un principio se conectara alguna de ellas a ciertos estadios en el cáncer de próstata, está todavía por demostrar de forma consistente. De hecho, un reciente estudio no encuentra una correlación significativa entre los diferentes genotipos y el fenotipo total de CYP3A (Gervasini et al., 2009, p. 391).

Otra causa de la antes mencionada variabilidad interindividual es que la actividad de esta enzima es altamente modulable, ya sea por otros fármacos (inductores o inhibidores), enfermedades, la dieta o factores ambientales (Gervasini et al., 2009, p. 391).

#### *CYP4F2.*

El citocromo 4F2 es una oxidasa de la vitamina K1, el cual se encarga del metabolismo de la vitamina K, demostrando, así mismo, un impacto en los requerimientos de la dosis estable en los anticoagulantes orales. La variante genética CYP24F2 V433M (rs2108622; Val433Met, 1347 C>T) resulta en una capacidad reducida del metabolismo de la vitamina K, resultando en un incremento en los requerimientos de la dosis estable (Flores, 2014, p. 21).

Los pacientes homocigotos para esta variante, alrededor del 8% en la población blanca, requieren alrededor de 1 mg/día más warfarina que los que no tienen dicho alelo, que constituyen aproximadamente el 50% de la citada población (Arribas, 2010, p. 51).

Se ha comprobado que pacientes homocigotos para el alelo T requerían aproximadamente 1mg/día más de warfarina que los pacientes homocigotos para el alelo C, y que el polimorfismo explica el 2-7% de la variación en la dosis de warfarina (Peña, 2015, p. 26).

### ***Vitamina K epóxido reductasa, VKORC1.***

La warfarina y el acenocumarol inhiben esta enzima, codificada por el gen VKORC1, y en esa forma impide la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la vitamina K reducida (Arribas, 2010, p. 58).

El genotipo VKORC1 explica el 23% de la varianza en la respuesta de la terapia anticoagulante con warfarina y otras cumarinas (Flores, 2014, p. 20).

### **Variabilidad interindividual**

Un hecho conocido es que la administración de un mismo medicamento a diferentes pacientes generará una respuesta distinta en cada uno de ellos, pudiendo existir en una misma población desde pacientes con el máximo beneficio sin presentar toxicidad hasta pacientes sin ningún beneficio y máxima toxicidad (Arribas, 2010, p. 18).

La variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica puede atribuirse a la expresión de la variabilidad biológica interindividual; puede ser debida a causas farmacocinéticas (en la absorción, distribución, metabolización y excreción), que puede determinar diferentes intensidades y duraciones de la respuesta, o a causas farmacodinámicas, en la interacción fármaco-receptor (Ortiz y Tabakn, 2012, p. 617).

Cada uno de estos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos puede ser diferente de un individuo a otro a causa de determinantes genéticos, ambientales o patológicos, y depende también de la gravedad o intensidad de la enfermedad o síntoma que se desea tratar. También se dice que esta variabilidad se debe a acciones conductuales, como el cumplimiento o la adherencia al tratamiento, e incluso ineficiencias del sistema, como son los errores de medicamentos (Arribas, 2010, p. 18).

La demostración de que la genética juega un papel en la respuesta a fármacos ha avanzado en forma vertiginosa en dos sentidos (Isaza, Sepúlveda y Henao, 2009, p. 329):

- *Heterogeneidad genética de los pacientes:*

Dentro de la gran identidad de especie, cada ser humano es genéticamente único y está dotado de variantes genéticas que lo diferencian de los demás. La impronta genética de cada individuo determina la forma como se relaciona con los fármacos: la velocidad y la magnitud con

que los absorbe, distribuye y elimina, así como la intensidad y el tipo de respuesta de su organismo al medicamento. Podría decirse que la sumatoria de las variantes genéticas es lo que hace a cada individuo un ser único e irrepetible. Desde el punto de vista evolutivo, tales diferencias son una seguridad biológica, porque funcionan como reserva de supervivencia, en la medida que facilitan la adaptación de la especie en su conjunto a un entorno cambiante. Si la comunidad se expone a un agente agresor de gran impacto, sobreviven los individuos genéticamente resistentes; recordemos las grandes epidemias de la Edad Media, las cuales desaparecerían tan fácil como irrumpían, cuando mataban a los susceptibles y sobrevivían los resistentes.

- *Heterogeneidad genética de la enfermedad:*

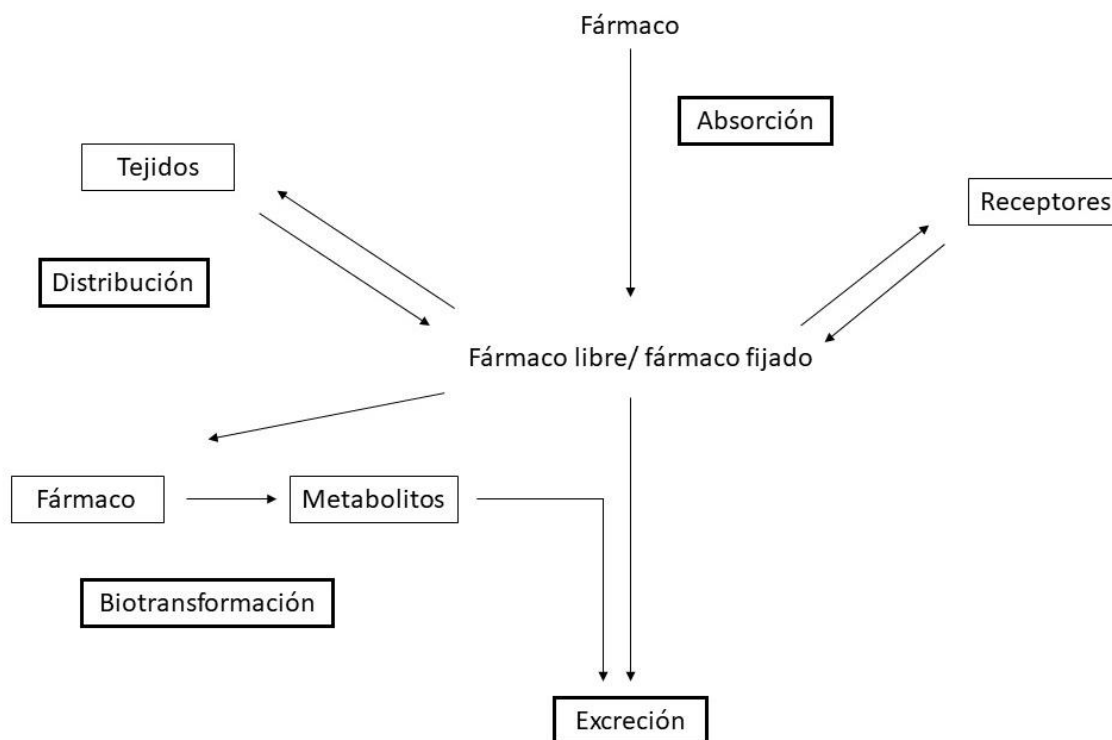
Cada vez es mayor la evidencia con respecto a:

a. Que prácticamente todas las enfermedades caracterizadas actualmente como entidades únicas realmente son conjuntos de subtipos de la enfermedad que comparten rasgos clínicos, paraclínicos y hasta histopatológicos, pero que se diferencian a nivel molecular, dependiendo de los genes que se expresan o dejan de expresar en cada subtipo. De la enfermedad conceptualizada a nivel de células, órganos y sistemas, se ha pasado a la enfermedad caracterizada en términos de moléculas y genes, y es el patrón genético expresado el que determina en últimas el éxito o el fracaso de un tratamiento. A modo de ejemplo, las pacientes her-2 positivas representan una subcategoría (en términos de pronóstico y respuesta al tratamiento) de las pacientes con un diagnóstico más amplio llamado *cáncer de mama*.

b. Que prácticamente todas las enfermedades comunes son de naturaleza multifactorial, fruto de la concurrencia de factores genéticos y ambientales, con importancia relativa de cada uno de ellos, de tal forma que en algunas enfermedades los factores externos parecen más importantes, mientras en otras priman los factores internos.

### **Farmacocinética**

La farmacocinética es una disciplina que estudia la relación entre la dosis administrada de un fármaco y el curso temporal de la concentración de este, en los líquidos corporales; está determinada por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Mendoza, 2008, p. 112).

**Figura 10. Procesos farmacocinéticos**

**Nota: Mendoza, 2008, p. 113.**

### **Absorción**

Es el proceso farmacocinético mediante el cual un fármaco, administrado por cualquier vía accede a la circulación sistémica, para lo cual el fármaco debe liberarse de su forma farmacéutica, disolverse en el medio y finalmente llegar a circulación (Salazar, Peralta y Pastor, 2009).

El camino a seguir hasta llegar al torrente circulatorio depende de la vía de administración que se utilice, de manera que, cuando esta no es intravascular, el fármaco debe atravesar una o más membranas biológicas; es decir, debe absorberse para poder alcanzar la biofase y ejercer su acción farmacológica (Doménech, Martínez y Plá, 1998, p. 77).

Los productos terapéuticos se pueden administrar en la circulación sistémica a través de diferentes rutas. En general, estos incluyen las rutas de administración oral y parenteral (intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea). La tabla 4 indica los principales estratos y lugares de absorción en función de la vía de administración del fármaco. (Tsaion y Kates, 2011)

**Tabla 4. Vía de administración y lugares de absorción de los fármacos**

<b>Tipo de estrato</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Lugar de absorción</b>
—	Parenteral intravenosa	Ninguno
Subcelular	Parenteral extravascular	Endotelios capilares
Unicelular	Oral	Epitelios gástrico, intestinal y cólico
	Sublingual y bucal	
	Nasal	Epitelios bucales
	Ocular	Epitelio nasal
	Transpulmonar	Epitelio de la conjuntiva y de la cornea
	Rectal	Epitelio del tracto respiratorio y de los alveolos
Pluricelular	Percutánea	Epitelio rectal

Fuente: Doménech et al., 1998, p. 78.

#### **Administración oral.**

La administración oral es la forma más conveniente y menos costosa de administrar un medicamento; además, es la vía más utilizada. Después de la disolución del fármaco, el medicamento debe pasar intacto a través de la cavidad oral, el estómago y el epitelio intestinal al sistema de la vena porta y luego, a través del hígado, antes de ser transportado a través del torrente sanguíneo a su sitio de acción. Varios factores tales como el área superficial, la estabilidad, el flujo sanguíneo intestinal, el estado físico del fármaco, la solubilidad, la disolución del fármaco, y la concentración del fármaco luminal también influyen en la absorción oral; asimismo, el intestino y el hígado pueden metabolizar muchas drogas, disminuyendo la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo. (Tsaion y Kates, 2011)

#### **Liberación.**

La liberación de un fármaco tras su administración por vía oral representa un factor limitante para su absorción gastrointestinal (Doménech et al., 1998, p. 241).

Cuando un fármaco se halla en una forma farmacéutica tal como una cápsula o comprimido, en primer lugar, debe producirse una desagregación en gránulos o agregados; posteriormente una disgregación en partículas finas, seguido de la disolución del fármaco y su difusión hacia la membrana de absorción. Cabe señalar que la disolución del fármaco tiene lugar desde el instante en que la forma farmacéutica entra en contacto con los líquidos gastrointestinales, variando su velocidad de disolución por distintos factores y, en particular, según el tamaño de las partículas obtenidas (Doménech, et al., 1998, p. 244).

#### **Administración parenteral.**

La administración parenteral incluye otras rutas que no son a través del tracto gastrointestinal, tales como intravenosa, subcutánea, intraperitoneal e intramuscular. Estas rutas pasan por alto una serie de barreras fisiológicas presentes en la vía oral, y pueden ser particularmente útiles para la administración de fármacos bioterapéuticos, pero también pueden proporcionar un acceso sistémico rápido cuando se estudian los efectos biológicos de moléculas pequeñas. (Tsaïoun y Kates, 2011).

#### **Otras rutas de administración.**

Alternativamente, los medicamentos pueden administrarse a través de varias otras vías de administración que incluyen pulmonar, nasal, sublingual, ocular, rectal, vaginal y transdérmica. Estas rutas pueden usarse cuando se necesita un fármaco, por ejemplo, para producir una absorción rápida o un efecto terapéutico local. (Tsaïoun y Kates, 2011).

#### **Distribución**

Después de la absorción, los fármacos se distribuyen por los tejidos mediante la circulación sistémica (Salazar et al., 2009). Dicho proceso está condicionado tanto por las características fisicoquímicas del principio activo como por diferentes factores fisiológicos y/o patológicos relacionados con el individuo que recibe el fármaco. Entre los factores fisiológicos cabe citar la edad, el sexo, y el peso corporal. En cuanto a los estados patológicos, todos aquellos que modifican el flujo sanguíneo a los diferentes tejidos corporales, alteran la permeabilidad de las membranas biológicas o provocan cambios en la relación de volúmenes entre los distintos componentes acuosos y no acuosos del organismo (Doménech et al., 1998, p. 441).

La distribución del fármaco se entiende como el movimiento reversible del compuesto de un compartimento a otro dentro del cuerpo (órganos, tejidos y fluidos). (Tsaïoun y Kates, 2011).

### **Volumen de distribución.**

El *volumen de distribución* se puede definir como el volumen hipotético de líquido en el que sería necesario disolver la cantidad total de fármaco que llega al organismo, para conseguir en él una concentración de fármaco igual a la del plasma sanguíneo. Para obtener este valor, se supone que existe una distribución uniforme del fármaco en todo el organismo; por lo tanto, es un volumen ficticio en el que teóricamente se reparte de forma homogénea el fármaco con la misma concentración que se detecta analíticamente en el plasma (Velásquez et al., 2008, p. 14).

### ***Factores que modifican la distribución.***

La distribución de los fármacos depende esencialmente de cinco factores que son: propiedades fisicoquímicas, fijación a las proteínas plasmáticas, flujo sanguíneo a los tejidos, permeabilidad de las membranas y afinidad del fármaco por los tejidos (Doménech et al., 1998, pp. 452-453).

### ***Unión a proteínas.***

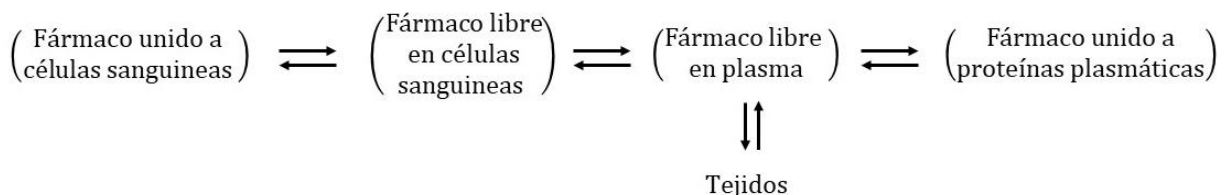
La unión de fármacos a las proteínas plasmáticas puede tener una gran influencia en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ya que solamente la fracción libre de fármaco se encuentra en disposición de acceder a los receptores y, por lo tanto, ser eficaz (Doménech et al., 1998, p. 467).

En cuanto a la farmacocinética, la unión a proteínas puede condicionar la distribución y eliminación de un fármaco; por ejemplo, fármacos con un elevado grado de fijación a proteínas plasmáticas, como la warfarina o el ácido valproico, suelen tener un volumen de distribución relativamente pequeño, ya que quedan confinados en el compartimento vascular. En cambio, fármacos que no se unen a proteínas plasmáticas o lo hacen en baja proporción presentan valores elevados de volumen de distribución (Doménech et al., 1998, p. 467).

### ***Fijación a proteínas plasmáticas.***

Una vez que el fármaco llega a circulación sistémica, se produce una distribución de este en las células sanguíneas, proteínas y agua plasmáticas. Solamente la fracción libre de fármaco se encontrará en disposición de abandonar el espacio vascular para difundir al espacio extravascular y alcanzar los distintos órganos y tejidos, donde se fijará con mayor o menor intensidad a las proteínas u otros componentes tisulares, como se puede observar en la figura 11 (Doménech et al., 1998, p. 468).

**Figura 11. Distribución de un fármaco en el organismo**



**Nota: Doménech et al., 1998, p. 468.**

La interacción más importante, en el torrente sanguíneo, se produce a nivel de proteínas plasmáticas, las cuales pueden fijar moléculas de fármacos, principalmente mediante uniones físicas reversibles, tales como puentes de hidrógeno o fuerzas de Van de Waals. Los aminoácidos que componen las proteínas tienen grupos carboxilo, hidroxilo y otros, responsables de la interacción reversible con fármacos (Doménech et al., 1998, p. 468).

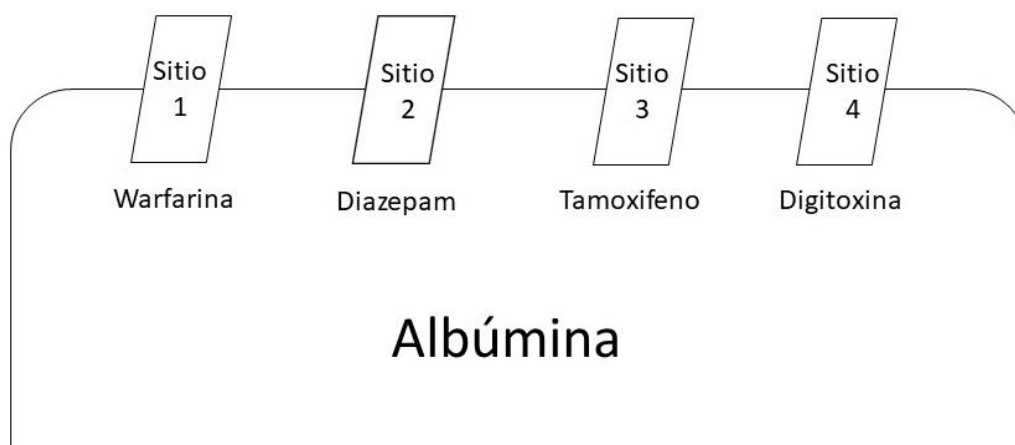
El plasma humano contiene más de 60 proteínas, de las cuales las más importantes desde el punto de vista de la fijación de fármacos son (Doménech et al., 1998, p. 468):

- a) La albúmina: es la proteína más abundante y mayormente la responsable de la fijación de fármacos. A pesar de su elevado peso molecular, 69.000 dalton, ella no se encuentra exclusivamente en el plasma, que contiene el 40% de total de esta proteína, sino que presenta una extensa distribución extravascular. Aunque la albúmina fija gran variedad de fármacos, desempeña un papel fundamental en la fijación de fármacos neutros y ácidos débiles. Se han descrito cuatro sitios de unión en la molécula de la albúmina plasmática, los cuales se representan en la figura 12, de los cuales los dos primeros son los más importantes.
- b) La  $\alpha$ -1-glicoproteína: es la proteína plasmática más pequeña. Es una glicoproteína ácida con un peso molecular de 41.000 dalton. Su concentración aumenta cuando existe un proceso inflamatorio, maligno o estrés, y disminuye en caso de trastornos hepáticos o renales. Fija principios activos básicos como la imipramida, lidocaína, propranolol u quinidina.
- c) Lipoproteínas: son moléculas de gran tamaño, cuyo peso molecular puede sobrepasar los 2.500.000 dalton. Su concentración plasmática varía dependiendo del sexo, edad, dieta y procesos patológicos, entre otros factores. Fijan principalmente fármacos

liposolubles con un elevado volumen de distribución y principalmente de naturaleza básica.

- d) Globulinas: las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  globulinas constituyen un grupo importante de proteínas con capacidad para fijar fármacos.

**Figura 12. Sitios de unión de los fármacos en la molécula de la albúmina plasmática**



**Nota:** Doménech et al., 1998, p. 469.

### **Metabolismo**

El metabolismo constituye uno de los mecanismos básicos de eliminación de fármacos del organismo. Para eliminarlos, el organismo cuenta con sistemas de biotransformación, a través de los cuales convierte sustancias endógenas y exógenas en metabolitos polares e hidrosolubles y, por lo tanto, puede excretarlos disueltos en la orina. La biotransformación no solo convierte las sustancias en metabolitos inactivos, sino que en ocasiones el metabolito puede tener mayor, igual o menos actividad; estos también pueden ser responsables de efectos tóxicos (Salazar et al., 2009).

Por definición, la biotransformación denota cualquier alteración en la estructura química del fármaco, y en consecuencia debe ser considerada como un mecanismo de eliminación de este, que para muchos fármacos es significativamente el más importante (Doménech et al., 1998, p. 502).

Se debe mencionar el caso de los profármacos, compuestos que necesitan de una transformación metabólica para tener actividad, siendo inactivas en su estructura química original. (Talevi, Quiroga, Ruiz, 2016).

**Metabolismo hepático.**

La biotransformación hepática juega un papel fundamental en la inactivación y subsiguiente eliminación de fármacos (Doménech et al., 1998, p. 502).

***Reacciones metabólicas.***

Las reacciones implicadas en la biotransformación de fármacos pueden clasificarse en función del mecanismo bioquímico subyacente. Así, existen dos grandes grupos: las reacciones en fase I, presintéticas o de conversión de grupos funcionales, que incluyen procesos de oxidación, reducción e hidrolisis y las reacciones en fase II, sintéticas o de derivatización de grupos funcionales que suponen procesos de conjugación. Generalmente la biotransformación de fármacos implica sucesivos pasos con participación de ambos tipos de reacciones (Doménech et al., 1998, p. 504).

***Oxidación.***

Es la reacción metabólica más importante, especialmente la producida por el sistema oxidativo denominado *sistema de monooxigenasa* u *oxidadas de función mixta*. Este sistema es, por mucho, el más relevante en el metabolismo de fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar, como por el número de fármacos que lo utilizan. Dicho sistema consiste en dos enzimas: citocromo P-450, y requiere NADPH y oxígeno molecular para su funcionamiento (Doménech et al., 1998, p. 505).

***Reducción e hidrolisis.***

Las reacciones metabólicas de reducción e hidrolisis son infrecuentes en la biotransformación de fármacos. Los procesos de reducción se llevan a cabo en la fracción microsómica hepática, en otros tejidos y por las bacterias intestinales; las reacciones que se producen pueden ser nitrorreducción, azorreducción e incluso reducción de aldehídos o alcoholes. Las reacciones de hidrolisis son producidas por hidrolasas que se encuentran ampliamente distribuidas en el plasma y los tejidos. Según el carácter del enlace hidrolizado pueden ser esterazas, amidasas, glucosidasas o peptidasas (Doménech et al., 1998, p. 508).

El hígado es el órgano que expresa mayores niveles de enzimas que catalizan reacciones de biotransformación. Sin embargo, algunas enzimas metabólicas se expresan extensamente en otros órganos (incluso, en ocasiones, alcanzando mayores niveles de expresión que en el hígado), como el intestino delgado, los pulmones y los riñones (Talevi et al., 2016).

### *Reacciones de conjugación.*

Existen varios tipos de moléculas pequeñas, presentes en el organismo, capaces de conjugarse con fármacos o sus metabolitos. Estas reacciones de conjugación son debidas a enzimas denominadas *transferasas*, siendo la formación de glucurónidos, el proceso de conjugación, o la reacción en fase II, más habitual en el metabolismo de fármacos (Doménech et al., 1998, p. 508).

Estas reacciones producen la conjugación del fármaco con compuestos endógenos (ácido glucurónico, aminoácidos, sulfatos, grupos acetilo o metilo), que dan lugar a una molécula de mayor tamaño, más polar y fácil de excretar (Salazar et al., 2009).

### *Efecto de primer paso.*

Se denomina *efecto de primer paso* a la pérdida de fármaco antes de su acceso a la circulación sistémica, y debido a su primera exposición al sistema responsable de su biotransformación. Un fármaco puede sufrir uno o varios efectos de primer paso, o bien acceder inalterado a la circulación sistémica, según la vía de administración utilizada (Doménech et al., 1998, p. 511).

Tras la administración oral, los fármacos deben pasar secuencialmente a través del tracto gastrointestinal, penetrar en el enterocito y después, a través del hígado, acceder a la circulación sistémica. En consecuencia, y puesto que tanto el tracto gastrointestinal como el hígado son sistemas de biotransformación de fármacos, la vía oral determina la posibilidad de existencia, tanto de un efecto de primer paso gastrointestinal como hepático (Doménech et al., 1998, p. 511).

La principal implicación clínica, derivada de la existencia de un importante efecto de primer paso por vía oral (superior al 50%), es la necesidad de administrar dosis mucho más altas por esta vía, con respecto a la administración intravenosa, si se desean alcanzar concentraciones séricas equivalentes. Algunas vías de administración como la tópica, sublingual o por inhalación evitan el efecto de primer paso de naturaleza intestinal y hepática, pero no otros posibles a nivel cutáneo o pulmonar. Además de su repercusión posológica, la existencia de un efecto de primer paso supone diferencias en el perfil de la curva concentraciones-tiempo de metabolitos dependientes de la vía de administración. Debe señalarse que, las variaciones en la relación de concentraciones fármaco/metabolito, en función de la vía de administración para fármacos, sujetos a efecto de primer paso, pueden dar lugar a diferencias en la respuesta si los metabolitos formados contribuyen a los efectos farmacológicos observados (Doménech et al., 1998, p. 516).

### *Tipos de metabolitos.*

Los metabolitos constituyen las sustancias originadas como consecuencia de los procesos de biotransformación que sufre un fármaco por los sistemas enzimáticos del organismo. Su clasificación se efectúa habitualmente en función de su actividad farmacológica y de sus características cinéticas. Los metabolitos importantes farmacodinámicamente son aquellos que pueden contribuir significativamente a los efectos terapéuticos o tóxicos del fármaco; desde el punto de vista farmacocinético, los metabolitos importantes son aquellos cuyas concentraciones son similares o superiores a las de su fármaco precursor, o que representan individualmente más del 30% de la eliminación global del fármaco (Doménech et al., 1998, p. 518).

Aunque generalmente los metabolitos se consideran productos de desecho, con una actividad farmacológica mínima o nula, en algunos casos desempeñan un importante papel en los efectos observados tras la administración del fármaco. Los metabolitos pueden carecer de actividad farmacológica por sí mismos (metabolitos inactivos), o bien poseer una actividad cualitativa y cuantitativamente similar o distinta a la del fármaco original (metabolitos activos); algunos metabolitos, activos o inactivos, presentan una acción tóxica. Por otra parte, aquellos fármacos cuya actividad terapéutica se debe a un proceso de biotransformación se denominan *profármacos*. (Tsaïoun y Kates, 2011).

Finalmente, debe señalarse que la ausencia de actividad farmacológica de los metabolitos no implica siempre la falta de influencia sobre la actividad del fármaco, ya que pueden modificar su comportamiento cinético (Doménech et al., 1998, pp. 518-519).

### **Factores que modifican el metabolismo.**

La biotransformación es el proceso cinético que más sometido se encuentra a la acción modificadora de factores muy diversos, los cuales pueden agruparse en tres tipos: factores genéticos, fisiológicos, y ambientales o externos, como se puede observar en la figura 5 (Doménech et al., 1998, p. 532).

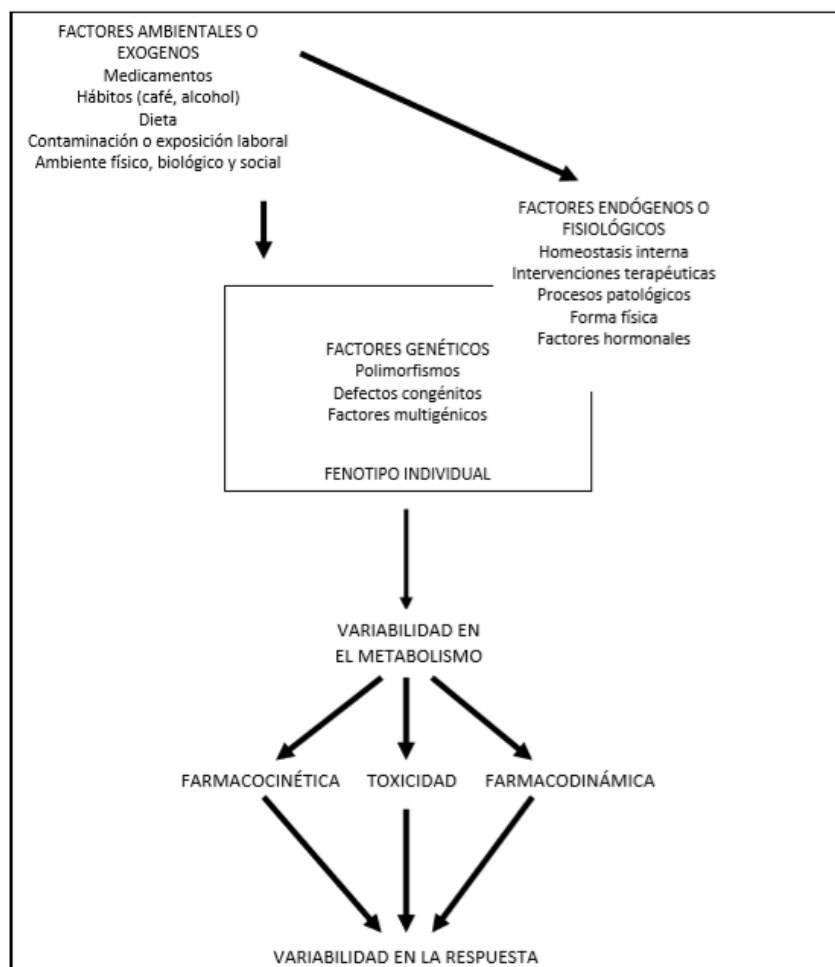
### ***Factores genéticos.***

De los factores que influyen en el metabolismo de los fármacos, los de tipo genético son de especial importancia, debido a que determinan las diferencias últimas o finales entre individuos (Doménech et al., 1998, p. 533).

Muchos genes que codifican las enzimas responsables del metabolismo de fármacos muestran polimorfismo; es decir, se manifiestan o existen en diferentes formas como resultado de una mutación genética. Algunos polimorfismos no son tan importantes, ya que la enzima resultante es funcional e incluso estructuralmente normal, pero otros producen enzimas inactivas o con funcionamiento anormal. En este caso, los individuos afectados pueden mostrar una menor capacidad para metabolizar aquellos fármacos o sustratos que dependen de dicha enzima, para su eliminación del organismo (metabolizadores deficientes) (Doménech et al., 1998, p. 533).

Los individuos homocigotos, que heredan los dos alelos correctos de sus progenitores, y los heterocigotos, que heredan uno de ellos, producen un ARN mensajero que origina una enzima funcional para un determinado sustrato, lo que le confiere el fenotipo de metabolizador eficiente. Por el contrario, los individuos homocigotos con respecto al alelo mutante producen un ARN mensajero inestable, que no puede originar una enzima funcional, y el defecto se manifiesta en forma de fenotipo metabolizador deficiente, con elevado cociente metabólico (fármaco/metabolito) (Doménech et al., 1998, p. 553).

**Figura 13. Representación esquemática de las condiciones de la variabilidad en el metabolismo**



**Nota:** Doménech et al., 1998, p. 532.

Las consecuencias farmacocinéticas y clínicas del polimorfismo genético pueden ser diversas y, obviamente, van a depender de la contribución de la vía metabólica implicada en la eliminación total del fármaco, así como de la formación de dicha vía de metabolitos activos o tóxicos. En los individuos que son metabolizadores deficientes, el efecto de primer paso se verá disminuido y, en consecuencia, la mayor biodisponibilidad y el descenso en el aclaramiento, determinan concentraciones más altas y mayor acumulación del fármaco, con el consiguiente riesgo de efectos farmacológicos o tóxicos aumentados. Por el contrario, puede existir un riesgo de fracaso terapéutico si el polimorfismo afecta una vía necesaria para originar la sustancia farmacológicamente activa (Doménech et al., 1998, p. 534).

Los sujetos con capacidad metabólica eficiente en determinadas circunstancias, como dosis altas, coadministración de dos fármacos que utilizan la misma vía o tratamiento con un inhibidor específico, pueden comportarse como metabolizadores deficientes. Finalmente, es importante señalar que las diferencias observadas en la distribución de los fenotipos, entre las distintas razas, implican también respuestas diferentes a los fármacos en función de la raza o grupo étnico (Doménech et al., 1998, p. 534).

***Factores fisiológicos o endógenos.***

Ciertas características del individuo pueden condicionar la capacidad de metabolización de los fármacos. Así, la edad es uno de los factores que claramente influyen en el metabolismo, siendo sus manifestaciones más evidentes en las edades extremas de la vida. En general, la mayor parte de los sistemas enzimáticos responsables de la biotransformación de fármacos están presentes en el nacimiento, aunque su capacidad se encuentra disminuida con respecto a los adultos, aumentando a lo largo de la infancia. En los ancianos, la capacidad metabólica está generalmente reducida, lo que es debido en parte a la disminución de la masa y flujos hepáticos. No obstante, al igual que en los niños, se observa un patrón irregular, tanto con respecto a los tipos de reacciones (algunas se ven afectadas y otras no) como con respecto a los fármacos (Doménech et al., 1998, p. 536).

Cada vez son mayores los datos que encuentran diferencias en el metabolismo de fármacos dependientes del sexo, que no son debidas o explicadas solamente por las diferencias hormonales entre hombres y mujeres; mientras determinados fármacos metabolizados muestran un menor aclaramiento en las mujeres, otros son eliminados más rápidamente (Doménech et al., 1998, p. 536).

Entre los factores del tipo endógeno que afectan al metabolismo de fármacos, los debidos a procesos patológicos que afectan el hígado son especialmente importantes, dado su papel fundamental en los procesos de biotransformación. Los procesos hepáticos crónicos, como la cirrosis o hepatitis, disminuyen la capacidad funcional de los hepatocitos o el aporte de sangre, afectando más que otros procesos a la capacidad de metabolización de fármacos; sin embargo, el efecto varía dependiendo de la severidad o gravedad del proceso. La capacidad de metabolización se ve especialmente disminuida en aquellos fármacos con elevado aclaramiento y sujetos a efecto de primer paso (Doménech et al., 1998, p. 537).

***Factores ambientales o externos.***

La exposición crónica a determinados factores ambientales, o a medicamentos, puede influir en la actividad de las diferentes enzimas que intervienen en la biotransformación de sustancias exógenas al organismo. Ejemplos significativos de estos factores externos con influencia sobre el metabolismo de fármacos son en el consumo de tabaco o alcohol, la exposición a determinadas sustancias químicas por motivos de trabajo, la dieta y, sobre todo, la administración de determinados fármacos (Doménech et al., 1998, p. 537).

Otros factores de menor significación, pero que podrían contribuir a explicar cierta variabilidad residual en el metabolismo, serían el consumo de vegetales de la familia de las crucíferas, el balance de fluidos y electrolitos, la ingestión de cafeína, los distintos tipos de dieta (rica en grasas, rica en proteínas o macrobióticas), la composición de la flora intestinal, e incluso la hora del día. Las consecuencias sobre el metabolismo de fármacos pueden ser dos: estimulación de la capacidad metabólica (inducción) o bien inhibición del metabolismo (Doménech et al., 1998, p. 537).

***Estimulación del metabolismo de fármacos: inducción enzimática.***

Se denomina *inducción enzimática* al incremento en la actividad metabolizadora como consecuencia de una estimulación específica de la síntesis de ciertos sistemas enzimáticos. Las enzimas cuya síntesis es inducible son el citocromo P-450, glucuroniltransferasas y glutatión-transferasas. El fenómeno de inducción se aprecia preferentemente en el hígado, pero también puede ocurrir en otros tejidos. Las sustancias químicas capaces de originar inducción enzimática son numerosas, pero esta inducción es selectiva, de manera que diferentes isoenzimas son inducidas por inductores específicos (Doménech et al., 1998, p. 538).

En el caso del citocromo P-450, hay 5 tipos de inductores, dependiendo de la forma enzimática que resulta preferentemente afectada (Doménech et al., 1998, p. 538):

- a) Hidrocarburos aromáticos policíclicos; por ejemplo, tabaco u omeprazol.
- b) Fenobarbital o tipo barbitúrico, como fenobarbital o fenitoína.
- c) Tipo etanol.
- d) Tipo esteroides; por ejemplo, dexametasona, rifampicina.
- e) Tipo poliferadores de peroxisomas, como el clofibrato.

La mayoría de los inductores, y especialmente los tres primeros tipos, son capaces de estimular su propio metabolismo, además de inducir el de otros fármacos. Ya que el citocromo P-450 se caracteriza por poca especificidad de sustrato, un inductor puede provocar un aumento en el metabolismo de varias sustancias y, a su vez, una reacción puede ser inducida por más de un inductor. (Doménech et al., 1998, p. 539).

Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática son diversas. La manifestación clínica más probable es la pérdida de eficacia del fármaco cuyo metabolismo es inducido, así como el riesgo de toxicidad subsiguiente a la suspensión o retirada del inductor. Ya que la inducción enzimática expone al paciente a mayores cantidades de metabolitos, el perfil farmacológico del fármaco inducido puede modificarse notablemente, en el caso de que dichos metabolitos sean activos o tóxicos (Doménech et al., 1998, p. 539).

#### *Inhibición metabólica.*

Las enzimas implicadas en la biotransformación de fármacos pueden ser inhibidas por diversas sustancias, incluidos otros fármacos (Doménech et al., 1998, p. 539).

#### *Inhibición competitiva.*

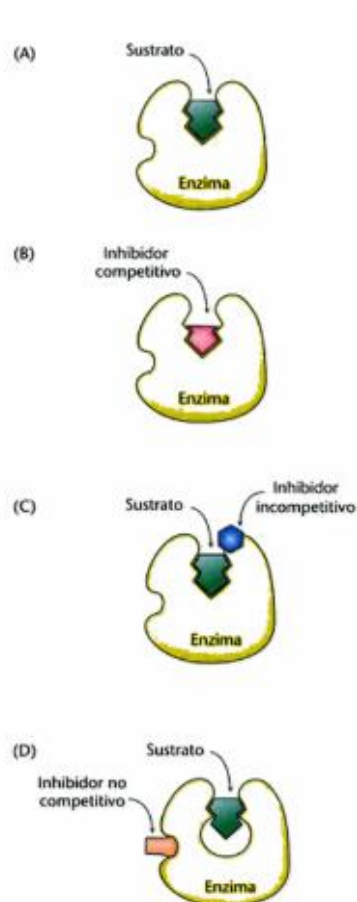
El agente inhibidor reduce la metabolización del sustrato, porque es un cosustrato para la enzima, o bien un compuesto que ocupa los centros activos de la enzima, aunque no llega a ser metabolizado por esta. Este tipo de inhibición puede ser superado aumentando la concentración de sustrato (Doménech et al., 1998, p. 540).

#### *Inhibición no competitiva.*

El inhibidor forma un complejo con la enzima que hace imposible (parcial o totalmente) la interacción entre esta y su sustrato. La formación del complejo puede ser reversible o irreversible, pero en todo caso la inhibición no es superable aumentando la concentración del sustrato.

La manifestación clínica más frecuente de la inhibición del metabolismo es la aparición de efectos tóxicos. No obstante, también puede originarse una disminución de la eficacia de aquellos fármacos cuya actividad resida en sus metabolitos. Por lo general, la inhibición metabólica determina cambios más importantes en las concentraciones séricas de un fármaco que la inducción (Doménech et al., 1998, p. 542).

**Figura 14. Representación de los tipos de inhibición enzimática**



Nota: Berg, Tymoczko y Stryer, 2007, p. 255.

### Citocromo P-450

El término *citocromo P-450* se refiere a una superfamilia de enzimas (monoxigenasas) que son consideradas las más relevantes de entre las que catalizan reacciones de fase I, participando en la biotransformación de un 75-85% de los fármacos existentes (Salazar et al., 2009).

Desde el punto de vista farmacológico, el citocromo P-450 (CYP450) constituye el más importante sistema enzimático involucrado en las reacciones de metabolización de fase I o de oxidación, y está localizado en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias. Está compuesto por dos componentes proteicos: una proteína que contiene hierro denominada *citocromo P-450* y una flavoproteína denominada *citocromo P-450 reductasa* (Salazar et al., 2009).

Existen numerosas isoformas del CYP450, que se identifican mediante un número que representa la familia génica, una letra mayúscula que identifica la subfamilia y un número adicional

arbitrario que designa la enzima individual. Entre las isoenzimas más importantes para el metabolismo de los fármacos están la CYP2C9, CYP1A2, y las subfamilias CYP2C y CYP3A, además de la existencia de distintas isoformas del CYP450, y también hay diferencias interindividuales en los efectos de algunos fármacos metabolizados por este complejo (Salazar et al., 2009).

### **Excreción**

La excreción puede definirse como el proceso o conjunto de procesos por medio de los cuales un fármaco o sus metabolitos son expulsados al exterior del organismo (Doménech et al., 1998, p. 553).

El principal órgano responsable de la excreción de los fármacos es el riñón. El sistema biliar también contribuye a la eliminación de los fármacos y, en menor medida, pueden eliminarse a través de los pulmones, el sudor, la saliva o la leche materna (Salazar et al., 2009).

Algunos factores, como la edad, el sexo, la dieta, algunos estados patológicos, por ejemplo, la insuficiencia renal, fallo cardiaco y la obesidad pueden modificar la excreción renal, teniendo una notable importancia terapéutica (Doménech et al., 1998, p. 565).

### **Warfarina**

La warfarina es usada para el tratamiento de fenómenos trombóticos desde 1960; es un derivado sintético de la cumarina que, al antagonizar en forma competitiva la vitamina K e inhibir la síntesis de la enzima epóxido reductasa, lo hace también con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, entre ellos los factores II, VII, IX, y X (Yurgaky y Rodríguez, 2009, p. 107).

Las cumarinas (warfarina, acenocumarol, femprocumon) son mezclas racémicas de enantiómeros S y R. La S-warfarina es de tres a cinco veces más potente que la R-warfarina. El S enantiómero de la warfarina se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP2C9 del citocromo P-450 (Sosa y Tabaré, 2004, p. 9).

### **Mecanismo de acción**

Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K. El hígado sintetiza principalmente los factores de la coagulación II, VII, XI y X y las proteínas anticoagulantes C y S, y son biológicamente inactivos, hasta que se carboxilan 9 a 13 de los residuos glutamato aminoterminales para formar residuos Gla que se unen al calcio; esta reacción de la proteína

precursora de descarboxilación necesita de CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> y vitamina K reducida, y es catalizada por la glutamylcarboxilasa  $\gamma$ . La carboxilación está acoplada directamente a la oxidación de la vitamina K, a su epóxido correspondiente (Brunton, Chabner y Knollman, 2006, pp. 860-861).

Es necesario regenerar la vitamina K reducida del epóxido, para carboxilación sostenida y síntesis de proteínas biológicamente competentes. La enzima que cataliza tal reacción, la vitamina K epóxido reductasa (VKOR), es inhibida por dosis terapéuticas de warfarina. También puede convertirse en la vitamina K (pero no la vitamina K epóxido) (Brunton et al., 2006, p. 861).

Las dosis terapéuticas de warfarina disminuyen 30 al 50% de la cantidad total de cada factor de coagulación que depende de vitamina K, sintetizado por el hígado. Los antagonistas de vitamina K no ejercen efecto alguno en la actividad de moléculas carboxiladas totalmente en la circulación y, de este modo, el lapso necesario para que la actividad de cada factor en el plasma alcance un nuevo estado de equilibrio dinámico después de que la terapia se inicia o ajusta, depende de la rapidez de eliminación propia de cada persona. Las semividas aproximadas en horas son las siguiente: factor VII, 6; factor IX, 24; factor X, 36; factor II, 50; proteína C, 8, y proteína S, 30. Ante la semivida larga de algunos de los factores de la coagulación, y en particular el factor II, durante varios días no se manifiesta plenamente el efecto antitrombótico de la warfarina, aunque el tiempo de protombina puede prolongarse poco después de administrar tal anticoagulante, y eso se debe a la disminución más rápida de factores con una semivida más breve, en particular el factor VII (Brunton et al., 2006, p. 861).

### **Dosis**

La dosis usual de warfarina para el adulto es de 2 a 5 mg/día durante dos a cuatro días, y a ellos seguirán 1 a 10 mg/día, tal como lo señalen las mediciones del índice internacional normalizado (INR, international normalized ratio), valor derivado del tiempo de protombina del paciente. La warfarina comúnmente se administra de forma oral, y la edad guarda relación con una mayor sensibilidad a ella. También se puede aplicar por vía intravenosa sin modificar las dosis orales. La inyección intramuscular no es recomendable, por el peligro de que se forme un hematoma (Brunton et al., 2006, p. 862).

### **Absorción**

La biodisponibilidad de la warfarina es casi completa por vía oral, intravenosa o rectal. Los preparados comerciales en comprimidos varían en la rapidez de disolución, y ello origina algunos

cambios en la rapidez y la magnitud de absorción. El alimento presente en el aparato gastrointestinal también puede disminuir la rapidez de absorción. En término de una hora de haber sido ingerida, por lo común se detecta la warfarina en el plasma, y las concentraciones alcanzan su máximo en un lapso de 2 a 8 horas (Brunton et al., 2006, p. 862).

### **Distribución**

La warfarina se liga de manera casi completa (99%) a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina, y se distribuye con rapidez en un volumen que equivale al espacio de la albúmina (0.14 L/Kg) (Brunton et al., 2006, p. 862).

### **Biotransformación y eliminación**

La warfarina es administrada en la forma de mezcla racémica del fármaco S-y R-. La primera (S-) es tres a cinco veces más potente que la segunda (R-), y es metabolizada principalmente por el CYP2C9. Los metabolitos inactivos de la warfarina se excretan en orina y heces. La semivida del fármaco varía de 25 a 60 horas, con una media aproximada de 40 horas, y la duración de acción es de dos a cinco días (Brunton et al., 2006, p. 862).

### **Indicaciones**

Profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosa y su extensión, y embolismo pulmonar; profilaxis y/o tratamiento de complicaciones tromboembólicas asociadas a fibrilación auricular y/o reemplazo de válvula cardíaca; reducción del riesgo de muerte en infarto de miocardio recurrente y eventos tromboembólicos, como accidente cerebrovascular o embolia sistémica post infarto de miocardio (Sosa et al., 2014).

### **Contraindicaciones y precauciones**

Contraindicada en casos de hipersensibilidad a la warfarina, tendencia hemorrágica, deficiencia de vitamina K, intervenciones quirúrgicas o traumatismos recientes, úlcera péptica, hemofilia, anemia, amenaza de aborto, hipertensión, pericarditis, endocarditis bacteriana, insuficiencia hepática o renal grave, anestesia regional o lumbar y durante el embarazo. Diversos medicamentos pueden modificar su efecto anticoagulante, entre ellos antibióticos, salicilatos, sulfonamidas, hipoglucemiantes orales, alcohol y cimetidina que lo aumentan; mientras que los barbitúricos, anticonceptivos orales, griseofulvina y fenitoína lo disminuyen. La administración simultánea de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fibrinolíticos aumenta el riesgo de hemorragia. La anticoagulación excesiva se puede controlar con la interrupción del fármaco y, si es necesario, con la administración de fitonadiona (Rodríguez, 2013).

## **Reacciones adversas**

El riesgo más importante y frecuente es la hemorragia, que puede ocurrir virtualmente en cualquier sitio. Los signos, síntomas y gravedad de la hemorragia varían con la localización y el grado de la hemorragia. No se ha establecido la frecuencia de efectos adversos; se ha informado de algunos casos de reacciones adversas de naturaleza idiosincrásica (Rodríguez, 2013).

### **Hemorragia.**

La hemorragia es el efecto tóxico mayor de la warfarina, y el riesgo de que surja aumenta con la intensidad y la duración de la terapia anticoagulante, el uso de otros fármacos que interfieren en la hemostasia, y con la presencia de alguna fuente anatómica posible de alguna posible de pérdida sanguínea. Los episodios especialmente graves abarcan sitios en que la lesión irreversible puede ser consecuencia de compresión de estructuras vitales (como intracraneales, pericárdicas, vainas nerviosas o medula espinal) o de pérdida masiva interna de sangre, que tal vez no se diagnostique oportunamente (como vías gastrointestinales, intraperitoneal o retroperitoneal) (Brunton et al. 2006, p. 864).

La incidencia publicada de graves episodios hemorrágicos varía considerablemente, pero en términos generales, es menor de 3% por año en individuos tratados con un INR prefijado de 2 a 3. El peligro de hemorragia intracraneal aumenta impresionantemente si el INR es mayor de 4, en especial en ancianos. Los factores más comunes vinculados con el incremento transitorio de INR hasta una cifra mayor de 6 fueron el uso de nuevos fármacos que potencian la warfarina, cánceres en etapa avanzada, cuadros diarreicos recientes, menor ingestión de la warfarina o ingestión de una dosis mayor de la recetada (Brunton et al., 2006, p. 864).

Si el INR rebasa los límites terapéuticos, pero es menor de 5 y el paciente no sangra o no necesita algún método quirúrgico, es posible interrumpir temporalmente el uso de warfarina e iniciarlo de nuevo con dosis menores, una vez que INR está dentro de los límites mencionados. Si el INR es de 5 o mayor, se puede administrar por vía oral vitamina K<sub>1</sub> (fitonadiona) en dosis de 1 a 2.5 mg (en caso de que INR esté entre 5 y 9 puntos) o 3 a 5 mg para INR mayor de 9. Las dosis anteriores de vitamina K<sub>1</sub> oral, por lo común, hacen que INR disminuya sustancialmente en un plazo de 24 a 48 horas sin que el enfermo se torne resistente a la administración posterior de warfarina. Si se necesita una corrección más rápida del INR, se requieren dosis mayores de warfarina o la administración parenteral. (Brunton et al., 2006, p. 864).

El efecto de la vitamina K<sub>1</sub> tarda en manifestarse cuando menos varias horas, porque la anulación del estado de anticoagulación obliga a la síntesis de los factores de coagulación totalmente carboxilados. Si se necesita la competencia hemostática inmediata por hemorragia grave o una dosis excesiva y profunda de warfarina (INR mayor de 20), es posible transfundir plasma fresco congelado adicionado de 10 mg de vitamina K<sub>1</sub> en goteo intravenoso lento, para así restaurar en concentraciones adecuadas los factores de coagulación que dependen de dicha vitamina. La administración de vitamina K<sub>1</sub> por vía intravenosa conlleva el riesgo de reacciones anafilactoides, y hay que usarla con gran cautela y en administración lenta. Los pacientes que reciben dosis grandes de vitamina K<sub>1</sub> pueden no responder a la warfarina durante varios días, pero si necesitan continuar con la anticoagulación, cabe recurrir a la heparina (Brunton et al., 2006, p. 864).

### ***Hemorragia Intracraneal.***

La hemorragia intracerebral (HIC) es la formación de una colección de sangre dentro del parénquima cerebral, producida por una rotura vascular espontánea, no traumática. Puede estar contenida totalmente en el interior del tejido cerebral, o abrirse al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo, pero el epicentro es siempre el tejido nervioso (Muñoz, Gállego y Herrera, 2008, p. 48).

Se clasifican como primarias o secundarias según la causa del sangrado. Las primarias son las más frecuentes (78-88%) y son debidas a la rotura de cualquier vaso de la red vascular normal del encéfalo, cuya pared se ha debilitado por procesos degenerativos secundarios habitualmente a hipertensión arterial (HTA) o una angiopatía amiloide. Las secundarias se asocian a tumores, malformaciones arteriovenosas (MAV), alteraciones en la coagulación, abuso de drogas o sangrados en el interior de una isquemia; están producidas por la rotura de vasos congénitamente anormales, neoformados o con inflamación de su pared, o por alteraciones en el sistema de coagulación. Son menos frecuentes, pero es necesario identificarlas, puesto que requieren un tratamiento específico (Muñoz et al., 2008, p. 48).

La HIC por el uso de warfarina es especialmente importante. En primer lugar, por su creciente incidencia, dado que el amplio uso de los anticoagulantes orales en el anciano ha llevado a un incremento en la hemorragia asociada a dicumarínicos. Además, estas hemorragias conllevan un peor pronóstico. Se estima que la mitad de los pacientes que sufren esta complicación mueren en el plazo de 30 días. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la hemorragia espontánea, el

periodo de sangrado activo se prolonga durante más tiempo, con hemorragias que se expanden lentamente a lo largo de 12 a 24 horas (Muñoz et al., 2008, p. 52).

Es un hecho comprobado que el riesgo de la hemorragia asociada a warfarina está directamente asociado al grado de prolongación del INR. Sin embargo, también es cierto que la mayoría ocurre dentro del rango terapéutico (INR 2-3)<sup>47</sup>. Esto sugiere que el propio tratamiento anticoagulante no es el responsable directo de la aparición de hematomas, sino más bien de su mantenimiento y progresión (Muñoz et al., 2008, p. 53).

### ***Hemorragia Gastrointestinal.***

También llamada *hemorragia digestiva*; se clasifica en:

#### ***Hemorragia digestiva alta.***

La hemorragia digestiva alta (HDA) es la pérdida sanguínea provocada por una lesión situada en el tracto gastrointestinal, en un punto localizado por encima del ángulo de Treitz. Representa una de las condiciones clínicas más prevalentes en los Servicios de Urgencia hospitalaria y de Gastroenterología, con una incidencia que varía, según el área estudiada, entre 48 y 160 casos por 100.000 habitantes y año. (Villanueva, García y Hervás, 2016, p. 55).

Se manifiesta habitualmente en forma de hematemesis o deposiciones melénicas. Se denomina *hematemesis* al vómito de sangre fresca, coágulos sanguíneos o restos hemáticos oscuros (“poso de café”) y melena a la emisión de heces de color negro intenso y brillante, blandas y muy malolientes (Villanueva, García y Hervás, 2016, p. 55).

#### ***Hemorragia digestiva baja.***

La hemorragia digestiva baja (HDB) se define anatómicamente como aquella que se origina en un punto del tubo digestivo distal al ángulo de Treitz. También puede ser denominada *sangrado intestinal*, al abarcar tanto el intestino delgado como el grueso. En el 75-80% de los casos tiene su origen en el colon y recto, y se estima que en un 15% se localiza en el intestino delgado. Aproximadamente en un 10% de casos no se consigue establecer el diagnóstico de certeza (Villanueva, García y Hervás, 2016, p. 76).

Se ha propuesto la división de esta entidad en dos, en función de las exploraciones endoscópicas utilizadas. Así, la HDB quedaría definida como aquella al alcance de la colonoscopia; es decir, recto, colon e íleon distal, y se añadiría el término de *hemorragia digestiva media* para la originada en el intestino delgado, cuyo diagnóstico se basa en los estudios de cápsula endoscópica

y enteroscopia. El espectro de presentación clínica y gravedad comprende desde el leve sangrado hemorroidal hasta la hemorragia masiva por lesiones vasculares (Villanueva, García y Hervás, 2016, p. 76).

### ***Epistaxis.***

La palabra *epistaxis* se define como la salida de sangre al exterior por vía anterior o posterior, de origen endonasal, retronasal o extranasal, causada por la ruptura de los elementos vasculares que garantizan la irrigación de las fosas nasales, senos paranasales y la nasofaringe. Tiene una prevalencia de 15% en la población general, y en la mayoría de los casos se presenta en escasa cuantía y se resuelve de manera espontánea; sin embargo, en ocasiones estos episodios pueden alcanzar mayor gravedad, poniendo en riesgo la vida del paciente. Las causas comunes de epistaxis se pueden dividir en locales y sistémicas (Calderón, Mairena y Mata, 2014, p. 220).

### ***Locales.***

Pueden ser idiopáticas, por traumatismos (hurgado, rascado de fosas nasales, perforación septal), infecciosas (resfriado común, rinitis, sinusitis, tuberculosis, fiebre reumática, sífilis), por factores ambientales (sequedad ambiental, humedad, altura, exposición excesiva al calor, irritantes ambientales, inhalación de sustancias), cuerpo extraño, tumores (neoplasias, pólipos y angiofibroma juvenil, papiloma invertido, esteseoneuroblastoma, lesiones metastásicas, hemangiomas, telangiectasia hemorrágica hereditaria, entre otros) (Calderón et al., 2014, p. 220).

### ***Sistémicas.***

Debido a fármacos (abuso de descongestionantes, ingestión de ácido acetil salicílico, anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios), enfermedades infecciosas (gripe, escarlatina, fiebre tifoidea), embarazo, enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, arteriosclerosis, enfermedades hematológicas (coagulopatías, leucemias, trombocitopenia, anemia aplásica), enfermedades endocrinas (diabetes mellitus, feocromocitoma , enfermedades renales (uremia, nefritis), hepatopatía y abuso de alcohol, déficit de vitamina K, escorbuto, intoxicaciones, entre otras) (Calderón et al., 2014, pp. 220-221).

### ***Hemorragia Retroperitoneal Espontánea.***

La causa más frecuente de HRE en el adulto es la rotura de un aneurisma de la aorta, pero el origen de esta puede situarse en cualquiera de los órganos o vasos sanguíneos que existen en el retroperitoneo, debido a factores locales o sistémicos. La HRE puede ser de origen renal, debido a tumores renales o aneurismas de la arterial renal, o puede ser de origen suprarrenal, generalmente

ocasionada por glándulas adrenales con lesiones focales, incluyéndose entre ellas quistes y tumores malignos y benignos. Otras causas de HRE pueden ser poliarteritis nodosa, pancreatitis aguda, tumores retroperitoneales primarios o metastásicos, discrasias sanguíneas, terapia con anticoagulantes (Piñar, 2016, pp. 131-132).

La sintomatología de estos pacientes dependerá de la intensidad y la duración de la hemorragia. En los casos en los que la hemorragia sea masiva y se produzca de forma brusca, se presentarán los pacientes generalmente con la triada descrita por Lenk, que consiste en dolor lumbar, tumoración en el flanco y datos clínicos de hipovolemia. En otras ocasiones los síntomas se desarrollan gradualmente durante varios días antes de que el paciente consulte, presentando dolor en el flanco o en el abdomen, pudiéndose acompañar de distensión abdominal, náuseas y vómitos, disminución de la peristalsis y signos de irritación peritoneal, en los casos en los que el hematoma retroperitoneal se perfora en la cavidad peritoneal (Piñar, 2016, pp. 132-133).

### **Defectos congénitos.**

La administración de warfarina a la embarazada origina defectos congénitos y aborto. La ingestión de warfarina durante el primer trimestre, por la madre, puede ocasionar un síndrome caracterizado por hipoplasia nasal y calcificaciones epifisarias puntiformes, que recuerdan la condrodisplasia punteada. Se han señalado anomalías del sistema nervioso central después de exposición al anticoagulante, en el segundo y tercer trimestres. Se observa a veces hemorragia fetal o neonatal, incluso si las cifras del tiempo de protombina de la embarazada están dentro de los límites terapéuticos (Brunton et al., 2006, p. 864).

### **Necrosis cutánea.**

La necrosis cutánea inducida por warfarina es una complicación rara, caracterizada por la aparición de lesiones en la piel 3 a 10 días después de comenzar el tratamiento. De manera típica, dichas lesiones aparecen en las extremidades, pero también pueden situarse en tejido adiposo, el pene y la mama de la mujer. Se caracterizan por trombosis extensa de vasos finos y puede propagarse rápidamente, y a veces llega a la necrosis y obliga a desbridamiento desfigurante o en ocasiones amputación. La proteína C tiene una semivida más breve que la de los otros factores de coagulación que dependen la vitamina K (excepto el factor VII), razón por la cual su actividad funcional disminuye con mayor rapidez, en respuesta a la primera dosis del antagonista de vitamina K. Se ha planteado que la necrosis de la piel es una manifestación de desequilibrio temporal entre la proteína C anticoagulante y uno o más factores procoagulantes, y se intensifica en demasía en

sujetos que muestran deficiencia parcial de las proteínas C o S. En personas con hipovitaminosis K se observan a veces lesiones morfológicamente similares (Brunton et al., 2006, p. 864).

### **Otras reacciones adversas.**

Se ha observado que después de tres a ocho semanas de haber comenzado la administración de warfarina surgen zonas azulosas, a veces dolorosas, reversibles de las superficies plantares y las caras laterales de los dedos del pie, que palidecen con la presión y desaparecen con la elevación de las piernas (síndrome del dedo morado del pie), y como causa se ha dicho que dependen de los émbolos de colesterol liberados de placas ateromatosas. Otras reacciones poco frecuentes incluyen alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náuseas, diarrea, cólicos abdominales y anorexia (Brunton et al., 2006, p. 864).

### **Interacciones**

El desplazamiento de la unión de la warfarina a las proteínas plasmáticas por parte de otros fármacos hace que haya más warfarina libre y, por lo tanto, aumenta su acción anticoagulante. Lo mismo puede ocurrir si los anticoagulantes son administrados con otros fármacos que también actúan en procesos involucrados en la coagulación, tales como antiagregantes plaquetarios (Sosa et al., 2014).

La lista de medicamentos y otros factores que pudieran modificar la acción de la warfarina es prodigiosa y cada vez más amplia. Cualquier sustancia o cuadro es potencialmente peligroso si altera: la captación o el metabolismo del anticoagulante oral o de la vitamina K, la síntesis, función o eliminación de cualquier factor de la célula que participa en la hemostasia o fibrinólisis, y la integridad de cualquier superficie epitelial (Brunton et al., 2006, p. 863).

Es necesario orientar a los pacientes para que le señalen al médico la adición o eliminación de cualquier fármaco, incluidos los que se adquieren sin prescripción médica y los complementos de la alimentación. Algunos de los factores descritos con mayor frecuencia, que disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales y que pueden acortar el tiempo de protombina son (Brunton, et al., 2006, p.863):

- Menor absorción del fármaco, causada por la unión a la colestiramina en el tubo digestivo.
- Incremento del volumen de distribución y acortamiento de la semivida a consecuencia de hipoproteinemia, como el síndrome nefrótico.

- Mayor eliminación metabólica del fármaco como consecuencia de inducción de enzimas hepáticas, en particular CYP2C9 por barbitúricos, carbamazepina o rifampicina.
- Ingestión de grandes cantidades de alimentos con abundante vitamina K o complementos.
- Mayores niveles de factores de coagulación durante el embarazo.

Entre las interacciones citadas más frecuentemente que aumentan el peligro de hemorragia están (Brunton et al., 2006, p. 863):

- La disminución del metabolismo por inhibición de la enzima CYP2C9, por parte de la amiodarona, antimicóticos, azólicos, cimetidina, clopidogrel, clotrimoxazol, disulfiram, fluoxetina, isoniazida, metronizadol, sulfpirazona, y el desplazamiento de los sitios de unión a proteínas causada por los diuréticos con acción en asa de Henle o ácido valproico.
- La deficiencia relativa de vitamina K puede ser consecuencia de alimentación inadecuada (como sería después de algunas operaciones, en sujetos que reciben soluciones parenterales), en particular si se acompañan de eliminación de la microbiota intestinal por parte de antimicrobianos. Las bacterias intestinales sintetizan vitamina K y constituyen fuente importante de ella; en consecuencia, los antibióticos prolongan excesivamente el tiempo de protombina en pacientes controlados de manera adecuada, que reciben warfarina. Las cefalosporinas, además de disminuir la microbiota intestinal, contienen cadenas laterales heterocíclicas que también inhiben algunas fases del ciclo de la vitamina K.
- Las concentraciones pequeñas de factores de la coagulación pueden ser consecuencia de deficiencia de la función hepática, insuficiencia cardíaca congestiva o estados hipermetabólicos como el hipertiroidismo; en términos generales, los cuadros mencionados intensifican la prolongación del tiempo de protombina. Interacciones graves que no alteran dicho tiempo incluyen inhibición de la función plaquetaria por parte de fármacos como el ácido acetilsalicílico, y gastritis o úlceras francas inducidas por antiinflamatorios.
- Los fármacos a veces tienen varios efectos; por ejemplo, el clofibrato incrementa el recambio de factores de coagulación e inhibe la función plaquetaria.
- Los ancianos son más sensibles a los anticoagulantes orales.

**Tabla 5. Interacciones comunes de warfarina**

<b>Incremento de la actividad anticoagulante</b>	<b>Disminución de la actividad anticoagulante</b>
Acetaminofén	Azatioprina
Alopurinol	Antitiroideos
Clopidogrel	Carbamazepina
Diclofenaco	Rifampicina
Metronidazol	Vitamina K
Macrólidos	Haloperidol
Hormona tiroidea	Anticonceptivos orales
Ciprofloxacino	
Cefalosporinas	

Nota: Yurgaky y Rodríguez, 2009, p. 108.

### **Resistencia a la warfarina**

Algunas personas necesitan más de 20 mg de warfarina por día para lograr un INR en nivel terapéutico. A menudo reciben vitamina K en exceso de la alimentación o de complementos parenterales; otras causas de resistencia aparente a la warfarina son el incumplimiento de órdenes médicas y errores de laboratorio. Se sabe de algunos casos publicados de pacientes con resistencia hereditaria a la warfarina, en quienes las concentraciones plasmáticas extraordinariamente grandes de anticoagulantes se vincularon con depresión mínima de la biosíntesis del factor de coagulación que depende de vitamina K; las mutaciones del gen VKORC1 se identificaron en algunos de estos pacientes (Brunton et al., 2006, p. 864).

### **Sensibilidad a la warfarina**

En promedio, el 10% de los pacientes necesita menos de 1.5 mg de warfarina al día para alcanzar INP de 2 a 3 puntos; ellos suelen tener alelos variantes de CYP2C9 o haplotipos variantes de VKORC1 que modifican la farmacocinética o la farmacodinámica de la warfarina, respectivamente (Brunton et al., 2006, p. 864).

### **Coeficiente internacional normalizado (INR)**

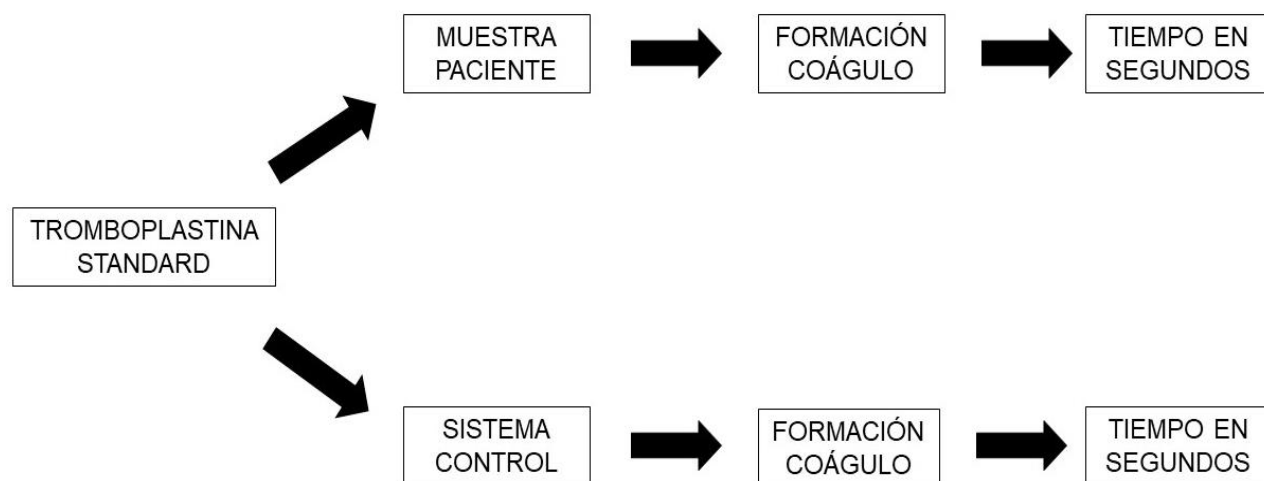
El coeficiente internacional normalizado (international normalized ratio, INR por sus siglas en inglés) es la principal herramienta de evaluación de los pacientes sometidos a terapia anticoagulante oral; surgió por la necesidad de estandarizar los diferentes tipos de tromboplastinas, independientemente de su origen (Mulet, Ramírez, Abreu, Pérez, y Pérez, 2012, p. 184).

Para entender el INR se deben recordar algunos elementos de la coagulación, tales como: la protombina, que es una proteína plasmática producida en el hígado y forma parte de la cascada de la coagulación; el tiempo de protombina (TP) evalúa la función de la vía extrínseca y común de la coagulación (factores VII, V, X, II, I y XIII) mediante la medición en segundos de la formación de un coágulo con la muestra sanguínea de un determinado paciente. Este examen se logra en el laboratorio adicionando tromboplastina (factor tisular) al plasma, y comparando este mismo procedimiento con un suero control normal (véase la figura 15) (Mulet et al., 2012, p. 185).

En épocas pasadas se publicaban los resultados con el uso de una simple razón de las dos cifras de TP. Sin embargo, dicha razón varía ampliamente con base en el reactivo de tromboplastina del instrumento utilizado para iniciar y detectar la formación de coágulos. El TP se prolonga cuando disminuyen los niveles funcionales de fibrinógeno, factor V, o los factores II, VII, X que dependen de la vitamina K. Las mediciones del tiempo de protombina se convierten en mediciones de INR gracias a la ecuación siguiente (Brunton et al., 2006, p. 865):

$$INR = \left( \frac{PT_{pt}}{PT_{ref}} \right)^{ISI}$$

El valor índice internacional de sensibilidad (ISI), de una tromboplastina dada, se determina analizando plasma normal y plasma del paciente tratado con warfarina con esa tromboplastina; a la vez, estas muestras son sometidas a la preparación de referencia internacional para la tromboplastina; los valores del tiempo de protrombina obtenido con las dos tromboplastinas son graficados en una hoja logarítmica, trazando la línea de regresión ortogonal; la pendiente de esa línea, multiplicada por el valor del ISI de la tromboplastina de referencia, representa el valor ISI de la tromboplastina por estudiar (véase la figura 16) (Mulet et al., 2012, p. 185).

**Figura 15. Determinación del tiempo de protombina**

CIFRAS NORMALES: NO MÁS DE CUATRO SEGUNDOS EL CONTROL  
 CIFRAS DE ANTICOAGULACION DESEADAS: DOS Y MEDIA VECES EL CONTROL

**Nota: Mulet et al., 2012, p. 185.**

Este valor ISI, que suministra el fabricante del reactivo para el estudio, denota la sensibilidad relativa del tiempo de protombina, ante disminuciones de factores de la coagulación que dependen de vitamina K, en comparación con un reactivo de tromboplastina humana estándar de la Organización Mundial de la Salud. Los reactivos con menores valores de ISI son más sensibles a los efectos de los antagonistas de vitamina K (es decir, el tiempo de protombina se prolonga en mayor magnitud en comparación con el que se obtiene con un reactivo menos sensible que tiene ISI más grande) (Brunton et al., 2006, p. 865).

Como se observa en la figura 16, el valor de ISI va desde 1.0 hasta 2.0, y la operación final es multiplicar por este valor; de ahí se deduce que la anticoagulación deseada se puede duplicar o ser la mitad si no se tiene en cuenta este rango; por esto la importancia de utilizar el INR en los pacientes con tratamiento de anticoagulación oral y no el tiempo de protombina, el cual no nos muestra el nivel exacto de anticoagulación en el paciente (Mulet et al., 2012, p. 186).

Así, por ejemplo, sustituyendo en la fórmula (Mulet et al., 2012, p. 186):

$$INR = \left(\frac{64}{22}\right)^{1,2} = 3,4$$

Esto significa un tiempo de coagulación 3,4 veces más prolongado que el estándar; cuanto más prolongado es el tiempo de coagulación del paciente, más elevado es el INR. Un nivel de INR elevado, ejemplo INR = 5, indica que existe una alta posibilidad de sangrado, si el INR = 0,5 entonces hay una alta probabilidad de tener un coágulo. El rango normal para una persona sana es desde 0,9 hasta 1,3; en personas con tratamiento a base de warfarina sería de 2,0 a 3,0; el INR puede ser elevado a cifras más altas mediante el tratamiento con anticoagulantes orales en situaciones particulares según criterio médico; los rangos terapéuticos representan los intervalos en los que el tratamiento anticoagulante es eficaz sin un excesivo riesgo de sangrado (véase la tabla 6) (Mulet et al., 2012, p. 186).

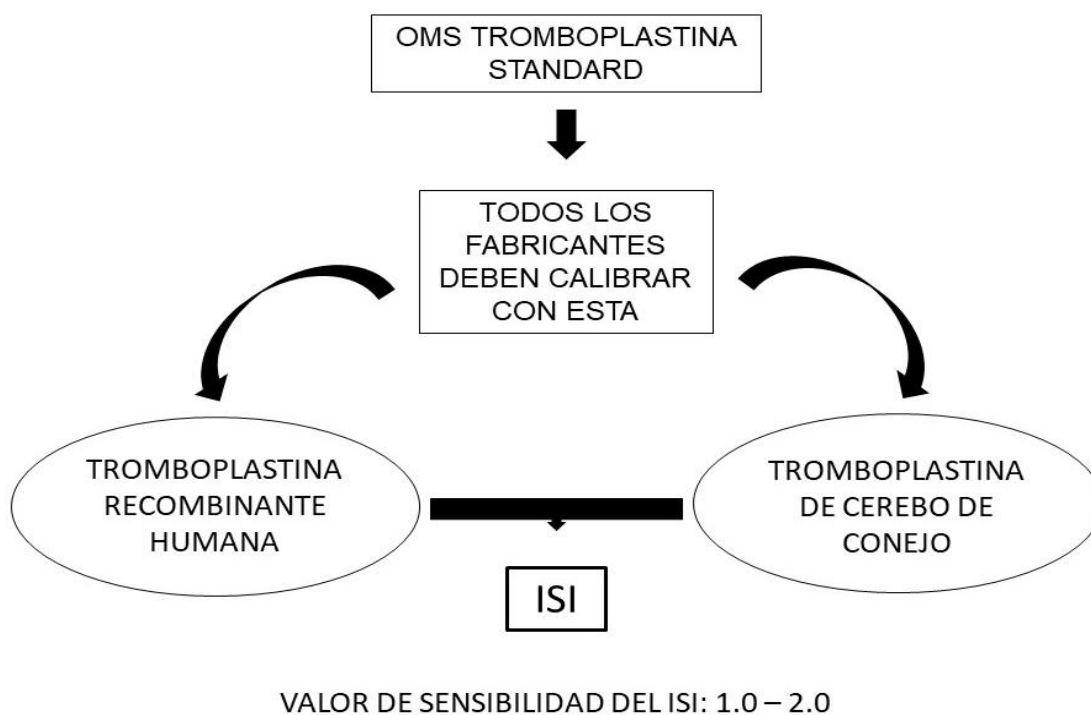
**Tabla 6. Rangos recomendados de INR**

<b>Condición</b>	<b>Rango INR</b>
Reemplazo valvular aórtico	2,0 - 3,0
Valvular mitral en pacientes con bajo riesgo de sangrado	2,5 – 3,5
Tromboembolismo venoso	2,0 - 3,0
Síndrome antifosfolípido para pacientes de bajo riesgo	2,0 - 3,0
SAF Para pacientes con riesgo de sangrado	2,5 – 3,5
Fibrilación auricular	2,0 - 3,0

**Nota: Yurgaky y Rodríguez, 2009, p. 108.**

El INR es la unidad recomendada a nivel mundial para medir el estado de anticoagulación deseada; hace que las medidas de la coagulación sean ampliamente comparables, a pesar de la cantidad de tromboplastinas distintas que se utilizan, y en la actualidad el valor que normalmente se mide es el del INR (Mulet et al., 2012, p. 186).

**Figura 16. Índice de sensibilidad internacional**



**Nota:** Mulet, et al., 2012, p. 186.

### **Vitamina K**

Las vitaminas son sustancias orgánicas presentes en pequeñas cantidades en los alimentos, cuyo objetivo es su participación en variadas reacciones metabólicas controladas por enzimas y coenzimas. El organismo humano promueve la síntesis de algunas vitaminas; sin embargo, es necesario su ingesta alimenticia (Freire y Klack, 2006, p. 398).

La vitamina K es una vitamina liposoluble. Originalmente identificada por su papel en el proceso de la formación de coágulos sanguíneos, es esencial para el funcionamiento de varias proteínas involucradas en los procesos fisiológicos que abarca, pero no se limita a la regulación de la coagulación (Booth, 2014).

Las formas de la vitamina K que se originan de forma natural incluyen un cierto número de vitáremos conocidos como vitamina K<sub>1</sub> y vitamina K<sub>2</sub>. La vitamina K<sub>1</sub> o filoquinona es sintetizada por plantas, y es la forma predominante en la dieta; la vitamina K<sub>2</sub>, conocida como *menaquinonas*, las cuales son sintetizadas por la microbiota intestinal humana y se encuentran en alimentos fermentados y productos de origen animal. Además, el compuesto sintético conocido

como *menadiona* (vitamina K<sub>3</sub>) es una provitamina que necesita ser convertida a menaquinona-4 (MK-4) para ser activa. La estructura química de las diferentes formas de la vitamina K se puede observar en la figura 7 (Booth, 2014).

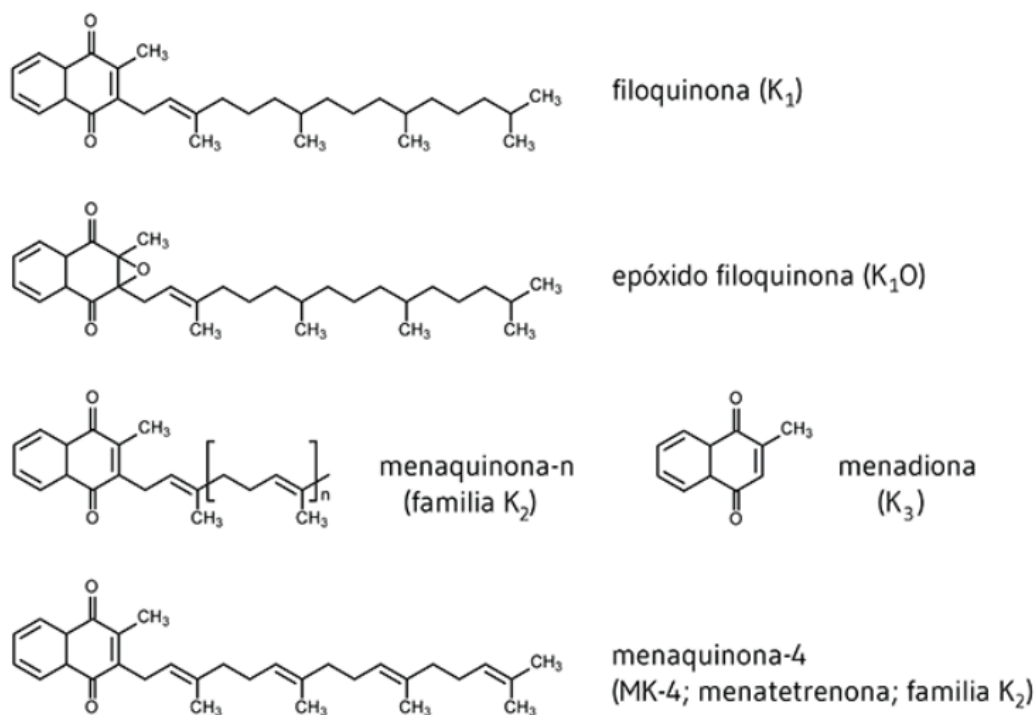
### Función

La vitamina K actúa como cofactor para la carboxilación de residuos específicos de ácido glutámico para formar el ácido gamma-carboxiglutámico (Gla), aminoácido presente en los factores de coagulación (factores II, VII, IX, IX y X) y que liga el calcio, pudiendo, además, regular la disposición de este en la matriz ósea, como parte de la osteocalcina (proteína del hueso).

### Coagulación.

En cuanto a la coagulación sanguínea, produce la transformación del fibrinógeno en fibrina insoluble, con la interferencia de una enzima proteolítica (trombina), que se origina de la protrombina (factor II), a través de los factores dependientes de la vitamina K: la pro-convertina (factor VII), el factor anti-hemofílico B (factor IX) y el factor Stuart (factor X) (Freire y Klack, 2006, p. 399).

**Figura 17. Estructura química de los tipos de vitamina K**



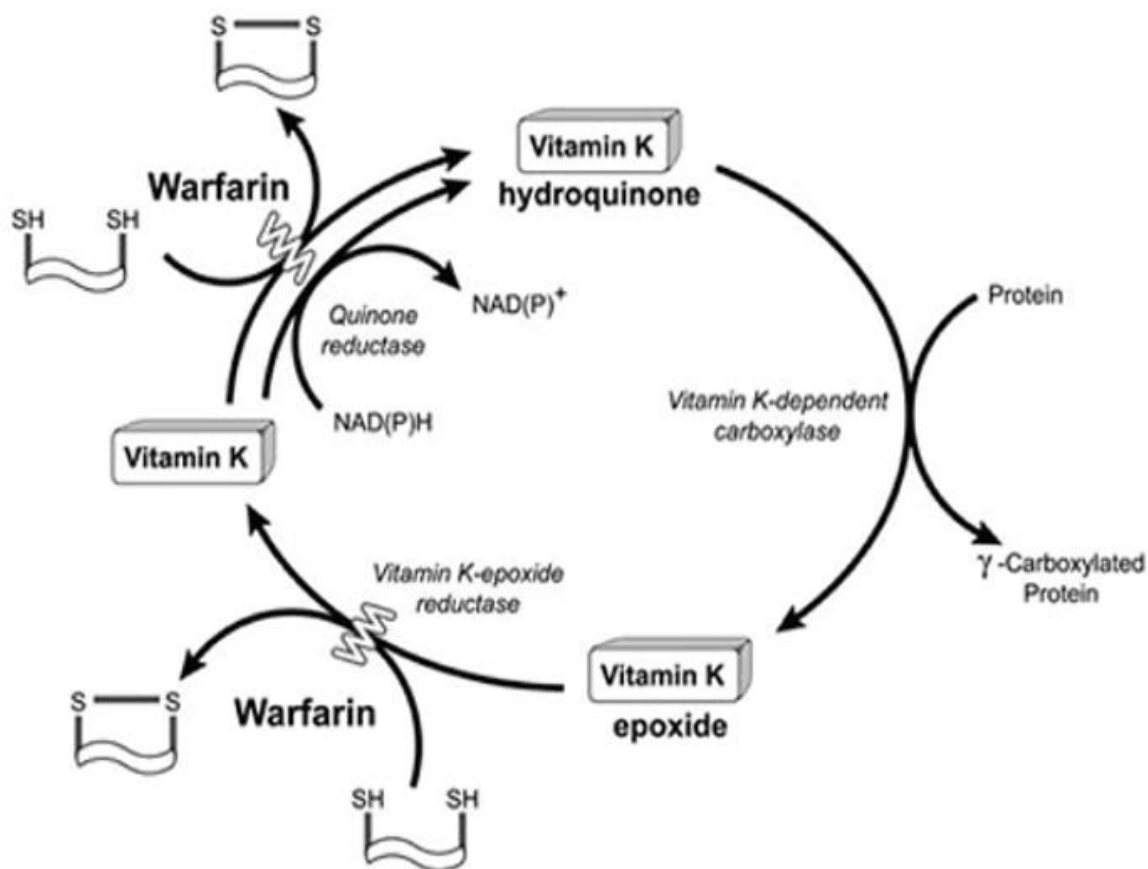
**Nota: Booth, (2014).**

### Ciclo de la vitamina K-epóxido reductasa

Para que los factores II, VII, IX, X, proteínas C y S se vuelven activos, es necesario que ocurra la gama carboxilación del ácido glutámico, posibilitando la adhesión de estas proteínas a los fosfolípidos de superficie, acelerando el proceso de coagulación (Freire y Klack, 2006, p. 403).

La enzima VKORC1 reduce la vitamina K, la cual actúa como cofactor en la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, proceso en el que la vitamina K es nuevamente oxidada. En el siguiente ciclo la VKORC1 regenera vitamina K reducida (Isaza et al., 2010, p. 34).

Figura 18. Ciclo de la vitamina K



Nota: Booth, (2014).

## **Hemostasia**

La hemostasia es el fenómeno fisiológico que detiene el sangrado, siendo un mecanismo de defensa que, junto con la respuesta inflamatoria y de reparación, ayudan a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular. (Gálvez y Cortes, 2011, p. 163).

Los objetivos de los diversos procesos hemostáticos son (Gálvez et al., 2011, p. 163):

- Mantener la composición y fluidez de la sangre dentro de los vasos sanguíneos.
- Sellar los derrames en los vasos sanguíneos y detener la pérdida de sangre.
- Restaurar la estructura vascular normal o repararla mediante tejido cicatricial.

En condiciones normales, la sangre circula en fase líquida en todo el organismo. Después de una lesión vascular, la sangre se coagula sólo en el sitio de la lesión para sellar únicamente el área lesionada. La transformación de sangre líquida en coágulo sólido está regulada por el sistema hemostático y depende de una interacción compleja entre la sangre y la pared vascular. (Gálvez et al., 2011, p. 163).

Por una parte, tenemos el sistema de la coagulación que, junto con sus mecanismos de retroalimentación, asegura la eficacia hemostática, y por otro lado se encuentra el sistema fibrinolítico, que actúa como regulador del sistema de la coagulación eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia. El sistema tiene mecanismos de seguridad: cada componente es inactivo y se tiene que activar; la mayoría de los componentes forman complejos con la superficie de las membranas que están localizados sólo en la región del vaso lesionado y, finalmente, existen los inhibidores del proceso para evitar una activación de la coagulación y fibrinólisis más allá de la lesión. La hemostasia resultante depende del equilibrio entre ambos sistemas. (Gálvez et al., 2011, p. 163).

Las plaquetas o trombocitos son los elementos más decisivos para la hemostasia y coagulación, pues intervienen más que ningún otro elemento en la cohibición de las hemorragias. Se ha dicho de ellas que son las unidades fisiológicas más activas que se conocen en la menor superficie.

### **Fisiología de la hemostasia**

Ante una lesión vascular, se producen sucesivamente tres fases (Gálvez et al., 2011, pp. 164-165):

a) Fase vascular. Tiene lugar una vez que se ha solucionado la continuidad de la pared de un vaso, en décimas de segundos se inicia una respuesta vasoconstrictora. Esta respuesta vasoconstrictora cumple dos finalidades en la hemostasia:

- Disminuir la pérdida de sangre con el cierre del vaso lesionado.
- Iniciar la segunda fase, plaquetaria, facilitando la adhesión de las plaquetas.

b) Fase plaquetaria. En esta fase se realiza la constitución del trombo o clavo plaquetario, al mismo tiempo que en la agregación plaquetaria tiene lugar la concentración de una gran cantidad de factores necesarios para la tercera fase de la coagulación plasmática

c) Fase de la coagulación plasmática. En este estadio del proceso de la hemostasia se distinguen, a su vez, dos períodos: primero, la formación del coágulo y, posteriormente, su lisis.

El sistema de la coagulación es normalmente inactivo, pero se activa en pocos segundos después de la lesión. El estímulo que desencadenará el proceso de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio, provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. La respuesta hemostásica incluye tres procesos: la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis. (Gálvez et al., 2011, p. 164).

### **Hemostasia primaria**

Se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión, interaccionando las plaquetas 6 Hemostasia y la pared vascular, con la finalidad de que se forme un agregado o trombo plaquetario y se detenga la salida de la sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Cuando la pared de un vaso sanguíneo sufre una lesión se produce una vasoconstricción refleja, mediada por el sistema nervioso simpático y por factores humorales, que tiende a impedir la extravasación de sangre. En la formación del trombo plaquetario se distinguen dos etapas: la adhesión y la agregación plaquetaria. (Flores et al., 2014, p. 382).

#### **Adhesión plaquetaria.**

El proceso de adhesión comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos en las estructuras de la pared lesionada. (Flores et al., 2014, p. 383).

La pared de los vasos sanguíneos está constituida por varias capas que, de dentro hacia fuera, son: capa endotelial (en contacto directo con la sangre), capa subendotelial (rica en colágeno

y proteínas adhesivas), capa media o muscular y adventicia (capa de tejido conectivo). (Flores et al., 2014, p. 383).

Las lesiones de la pared vascular suponen la destrucción de la capa endotelial y, como consecuencia, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han quedado desnudas. En los segundos siguientes a la lesión, las plaquetas se adhieren a las fibrillas de colágeno del subendotelio vascular a través de un receptor de la colágena específico para las plaquetas y presente en su estructura terciaria. Esta interacción está estabilizada por el factor de von Willebrand, que es una glicoproteína adhesiva que permite a las plaquetas permanecer unidas a la pared del vaso a pesar de las elevadas fuerzas tangenciales que se generan en el interior de la luz vascular. (Flores et al., 2014, p. 383).

Por otro lado, el receptor plaquetario glicoproteína IIb/ IIIa también participa en la adhesión plaquetaria, sobre todo en condiciones de alta velocidad de cizalladura local, ligándose al factor von Willebrand. Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y plaquetas adicionales aportadas por el flujo sanguíneo se unen, formando las masas de agregados plaquetarios. (Flores et al., 2014, p. 384).

### **Agregación plaquetaria.**

La unión de las plaquetas entre sí y de las ya fijadas al subendotelio determina la formación de agregados plaquetarios. La agregación plaquetaria se debe esencialmente al ADP y otras sustancias liberadas de los gránulos de las propias plaquetas. Al mismo tiempo las plaquetas generan una sustancia de alto poder vasoconstrictor, el tromboxano A<sub>2</sub>, el cual, a su vez, favorece la agregación plaquetaria. Todo este proceso conduce a la formación del trombo plaquetario. En una primera fase, el trombo plaquetario es inestable y se estabilizará con la formación de la trombina, resultado de la coagulación, que induce la agregación irreversible de las plaquetas. (Flores et al., 2014, p. 384).

El fenómeno de la agregación plaquetaria requiere la integridad de las glicoproteínas del grupo IIb - IIIa, que se unen al fibrinógeno, dando así origen a puentes interplaquetarios. Tras la adhesión plaquetaria, las plaquetas secretan el contenido de sus gránulos intracitoplasmáticos: los densos contienen adenosindifosfato (ADP), adenosintrifosfato (ATP) y serotonina, los gránulos alfa liberan factor plaquetario 3, beta-tromboglobulina y factor mitógeno, que favorecen la agregación plaquetaria. (Flores et al., 2014, p. 384).

## **Coagulación o hemostasia secundaria**

La coagulación es la interacción de las proteínas plasmáticas o factores de coagulación entre sí, que se activan en una serie de reacciones en cascada conduciendo a la formación de fibrina. La fibrina formará una malla definitiva que reforzará al trombo plaquetario construyendo finalmente un coágulo o trombo definitivo. Intervienen en el proceso una serie de proteínas procoagulantes (los doce factores de coagulación responsables de la formación de fibrina) y proteínas anticoagulantes (regulan y controlan la coagulación evitando que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada. Los más importantes son: antitrombina III, proteína C y proteína S). (Flores et al., 2014, p. 385).

### **Factores de la coagulación.**

Se dividen en tres grupos funcionales mencionados a continuación (Flores et al., 2014, p. 386):

#### ***Factores vitamina K dependientes.***

La activación de estos factores depende de un adecuado suplemento de vitamina K, la cual viene de la dieta y, una pequeña proporción, de la síntesis bacteriana en el tracto gastro-intestinal. Los factores X, IX, II y VII sintetizados en ausencia de esta vitamina, son los llamados PIVKAS (proteínas inducidas por ausencia o antagonistas de la vitamina K). Estas proteínas son inactivadas y, para ser biológicamente activas, necesitan la «carboxilación» de los ácidos glutámicos residuales. Los antagonistas de la vitamina K inhiben esta carboxilación y el resultado es un impedimento en la unión a los fosfolípidos en presencia de calcio.

#### ***Cofactores (factor V y factor VIII).***

Estos factores se encuentran circulando en el plasma como precursores de cofactores, biológicamente inactivos. Siguiendo la activación, el factor V activado sirve como cofactor no enzimático para el factor X activado en el complejo «protrombinasa», y el factor VIII como cofactor en la activación del factor X mediatizada por el factor IX activado.

#### ***Activación del sistema “contacto”.***

Estos factores están implicados en la activación del sistema intrínseco de coagulación, cuando el plasma sanguíneo se pone en contacto con superficies o sustancias cargadas negativamente. El factor XI, XII y prekalicreína son zimógenos de serina-proteasas. El kininógeno es un cofactor no enzimático para estas reacciones.

Las reacciones de contacto, además de estar implicadas en la coagulación, se unen a otros sistemas proteolíticos plasmáticos:

- La kalikreína es capaz de liberar «kininas» vasoactivas desde el kininógeno.
- Activa el plasminógeno.
- Activa el C1.

*Fibrinógeno y factor XIII (relacionados con la fibrina).*

Ambos están relacionados con la formación de fibrina por la actuación de la trombina. El Fibrinógeno es uno de los mayores constituyentes del plasma. Circula entre dos fuerzas, la trombina en la formación del coágulo y la plasmina implicada en su disolución.

Cuando la trombina actúa enzimáticamente sobre el fibrinógeno, «divide» una pequeña parte, el llamado fibrinopéptido A y, posteriormente, el fibrinopéptido B. Esto conduce a monómeros de fibrina que inmediatamente se unen formando «polímero». Esa Hemostasia 9 unión se hace más activa bajo la acción del factor XIII, estabilizando el coágulo.

**Figura 19. Factores de la coagulación.**

Factor	Nombre	Forma activa	Características
I	Fibrinógeno	Fibrina	Síntesis hepática. Sensible a la Trombina
II	Protrombina	Trombina	Síntesis hepática. Vitamina K dependiente
III	Tromboplastina (Factor tisular)	Cofactor	
IV	Calcio		
V	Proacelerina	Cofactor	Síntesis hepática. Sensible a la Trombina
VII	Proconvertina	Serinproteasa	Síntesis hepática. Vitamina K dependiente
VIII/VIII:C	Factor antihemofílico/ Factor von Willebrand	Cofactor	Sensible a la Trombina
IX	Factor Christmas	Serinproteasa	Síntesis hepática. Vitamina K dependiente
X	Factor Stuart	Serinproteasa	Síntesis hepática. Vitamina K dependiente
XI		Serinproteasa	Factor de contacto
XII	Factor Hageman	Serinproteasa	Factor de contacto
XIII	Estabilizador de la Fibrina	Transglutaminasa	Sensible a la Trombina
Precalicroína	Factor Fletcher	Serinproteasa	Factor de contacto
Proteína C		Antifibrinolítico	Vitamina K dependiente
Proteína S	Cofactor de Prot C	Antifibrinolítico	Vitamina K dependiente

**Nota:** Flores et al., 2014, p. 383.

**Mecanismo de la coagulación**

El proceso de la coagulación se inicia por la exposición del factor tisular de las células no vasculares que se pone en contacto con la sangre debido a la lesión tisular, formándose el complejo factor hístico-factor VII activado. (Gálvez et al., 2011, pp. 164-165).

El factor hístico-FVIIa, desempeña un papel importante en la inducción de la hemostasia. Una vez iniciada la coagulación a través de esta interacción, el inhibidor de la vía del factor hístico bloquea la vía y diversos elementos de la vía intrínseca, en particular el factor VIII y IX, se convierten en reguladores principales de la formación de trombina. (Gálvez et al., 2011, pp. 164-165).

Se activa la coagulación propagándose los diferentes pasos en la superficie celular en presencia de los cofactores plasmáticos unidos a las células y la reacción culmina con la formación del coagulo de fibrina. Los monocitos y los neutrófilos circulantes interactúan con las plaquetas y las células endoteliales, iniciándose una serie de uniones que producirán una interacción estable de los leucocitos y plaquetas en el coágulo. Los neutrófilos y los monocitos participan en la reacción inflamatoria local y los monocitos son inducidos a expresar el factor tisular, contribuyendo a la trombogénesis y al primer nivel de curación de la herida. (Gálvez et al., 2011, pp. 164-165).

Aunque la descripción del mecanismo de la coagulación se divide en diferentes fases, todas están estrechamente relacionadas entre sí; es decir, las plaquetas activadas aceleran la coagulación plasmática y los productos de activación de la coagulación, como la trombina, inducen la activación plaquetar. (Gálvez et al., 2011, pp. 164-165).

Existen dos vías distintas para la activación de la coagulación, la vía intrínseca y la vía extrínseca, cuya fase final es común. (Gálvez et al., 2011, pp. 164-165).

**Vía intrínseca.**

La vía intrínseca (fase de contacto) es un mecanismo alternativo de activación del sistema de coagulación. Se inicia con la activación del factor XII (o de Hageman) producida por su contacto con una superficie vascular desprovista del endotelio. Este contacto provoca un cambio conformacional en el factor XII, de modo que se hace más sensible a la activación proteolítica de la calicreína, la cual convierte al factor XII en XII activado (XIIa). Esta conversión es acelerada por la presencia del cininógeno de elevado peso molecular. La calicreína, a su vez, deriva de la precalicreína por efecto del propio factor XII activado. (Gálvez et al., 2011, pp. 166-167).

El factor XIIIa reacciona con el factor XI para producir el factor XI activado (XIa). En presencia del calcio, el factor XIa activa a su vez el factor IX y lo transforma en factor IXa, el cual forma un complejo con el fosfolípido plaquetario (llamado factor 3 plaquetario), el calcio y el factor VIII, capaz de activar el factor X y transformarlo en factor Xa. (Gálvez et al., 2011, pp. 166-167).

La función fisiológica de esta vía no está completamente aclarada, debido a que no es importante en la coagulación iniciada por una lesión. Las deficiencias de proteínas de este sistema no están asociadas a problemas hemorrágicos, excepto en el caso del déficit del factor XI, el cual su defecto produce problemas de sangrado moderado. (Gálvez et al., 2011, pp. 166-167).

### **Vía extrínseca.**

La principal vía de la coagulación sanguínea in vivo en respuesta a una lesión es el sistema de la vía extrínseca, en la cual el factor tisular es el iniciador primario de la coagulación sanguínea. (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

El factor tisular es una proteína integral de membrana que no está estructuralmente relacionada con el resto de las proteínas de la coagulación. De esta manera, el factor tisular permanece localizado en la membrana celular en la cual es sintetizado. (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

Cuando se produce una lesión en la pared del vaso sanguíneo, ésta permite la exposición del factor tisular a la sangre. Entonces el factor VII se une al factor tisular y se activa rápidamente (VIIa). Ambos activan al factor X y al factor IX, pasando a factor Xa y factor IXa, respectivamente. El factor Xa es inhibido por el inhibidor de la vía del factor tisular o por la antitrombina, si la exposición del factor tisular no es masiva. Sin embargo, el factor Xa que permanece en la superficie celular puede combinarse con el factor Va Hemostasia 11 para llegar a producir pequeñas cantidades de trombina. (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

También se activan otros factores (Va, VIIIa, XIa) que van a ser necesarios en las reacciones de la coagulación. Pequeñas cantidades de trombina generadas o residuales amplifican la señal de inicio procoagulante al potenciar la adhesión plaquetar, la activación de las plaquetas y la activación de los factores V, VIII y XI. (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

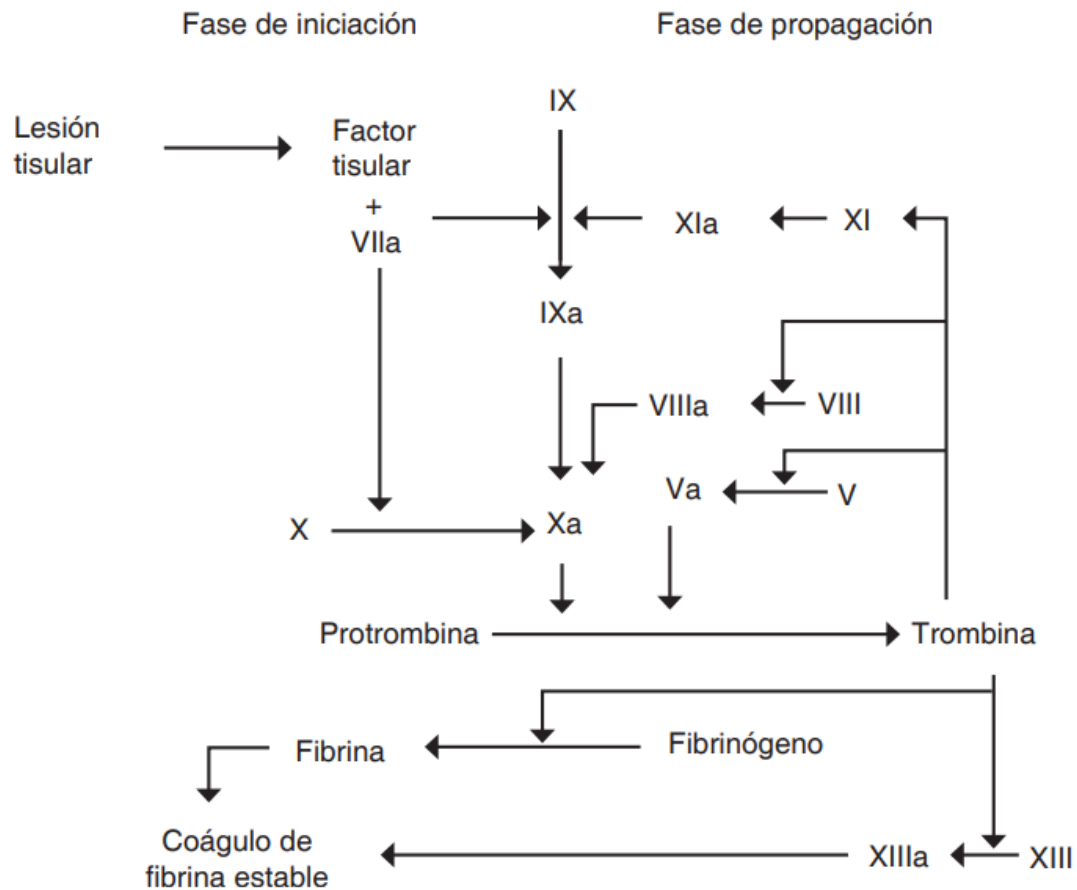
### **Vía común.**

La vía común de la cascada de la coagulación se inicia por la activación del factor X mediante el factor IXa, que es capaz de catalizar la conversión del factor Xa en presencia de su cofactor, el factor VIIIa, de fosfolípidos y de iones  $\text{Ca}^{2+}$ . (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

De manera similar, el factor Xa y el factor Va forman el complejo protrombinasa sobre una superficie fosfolípídica en presencia de los iones  $\text{Ca}^{2+}$ . Este complejo cataliza la reacción de la protrombina a su forma activa, la trombina (factor IIa). El factor VIII se encuentra en la sangre formando un complejo no covalente con el factor Von Willebrand, que estabiliza su actividad coagulante y le ayuda así a localizarlo en los lugares de adhesión plaquetaria. (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

La fase final de la cascada de la coagulación es la formación de trombina, la cual convierte el fibrinógeno, una proteína soluble, en fibrina que polimeriza formando una malla, el trombo. El fibrinógeno está formado por tres parejas de cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. La trombina hidroliza la molécula de fibrinógeno en las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , liberándose los monómeros de fibrina al lisar los fibrinopéptidos A y B. De esta manera se forman los monómeros de fibrina y la formación espontánea de polímeros de fibrina, inicialmente unidos por interacciones no covalentes que pasan a covalentes por acción del factor XIII o factor estabilizante de la fibrina. (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

El factor XIII es activado (factor XIIIa) por la trombina y produce la formación de uniones covalentes del coágulo de fibrina, que incrementa su resistencia química, mecánica y a la fibrinólisis. El resultado final del proceso es una malla de fibrina hemostática y relativamente estable. En toda esta fase final de la coagulación existe una serie de activadores por retroalimentación positiva, tales como el de la trombina sobre el factor XI, el factor V y el factor VIII. (Gálvez et al., 2011, pp. 167-168).

**Figura 20. Cascada de la coagulación**

Nota: Flores et al., 2014, p. 384.

### Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente y segundo ritmo más habitual después del ritmo sinusal. Por esto su correcto diagnóstico y tratamiento es de gran importancia.

### Epidemiología

La FA es la arritmia más común tratada en la práctica clínica, y la arritmia más común por la cual los pacientes son hospitalizados; aproximadamente el 33% de las hospitalizaciones relacionadas con arritmia son por FA. La FA se asocia con un aumento de aproximadamente cinco veces el riesgo de accidente cerebrovascular y un aumento doble del riesgo de mortalidad por todas las causas; también se relaciona con el desarrollo de insuficiencia cardíaca (Bonow, Mann, Zipes y Libby, 2012, p. 827).

Se estima que al menos el 1% de la población en los Estados Unidos tiene FA. Las estimaciones del número real de individuos con FA en los Estados Unidos varían entre 2,3 y 5 millones en la mayoría de los estudios. La incidencia de FA está relacionada con la edad y el género, con un rango de 0,1% por año antes de la edad de 40 años, más del 1,5% por año en mujeres y más del 2% por año en hombres mayores de 80 años (Bonow et al., 2012, p. 827).

El estudio de Framingham estimó que el riesgo de desarrollar FA en la vida es después de los 40 años, del 26% para los hombres y del 23% para las mujeres. La insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad valvular aórtica y mitral, el agrandamiento de la aurícula izquierda, la hipertensión y la edad avanzada son factores de riesgo independientes para el desarrollo de la FA; la obesidad y la apnea obstructiva del sueño también son factores de riesgo para la FA (Bonow et al., 2012, p. 827).

### **Clasificación de la Fibrilación Auricular**

La FA que termina espontáneamente en 7 días se denomina *paroxística*, y a la que está presente continuamente durante más de 7 días se le llama *persistente*; la FA persistente durante más de un año es llamada *de larga duración*, mientras que la FA de larga duración refractaria a la cardioversión se denomina *permanente*. Sin embargo, la FA permanente no necesariamente es permanente, porque puede eliminarse con éxito mediante la ablación quirúrgica o con catéter (Bonow et al., 2012, p. 825).

Algunos pacientes con FA paroxística ocasionalmente pueden tener episodios que son persistentes, y viceversa. La forma predominante de FA determina cómo debe categorizarse (Bonow et al., 2012, p. 825).

Un factor que casusa confusión en la clasificación de la FA es la cardioversión y la terapia con medicamentos antiarrítmicos. Por ejemplo, si un paciente se somete a una cardioversión transtorácica 24 horas después del inicio de la FA, se desconoce si la FA hubiera persistido durante más de 7 días. Además, la terapia con medicamentos antiarrítmicos puede cambiar la FA persistente a la FA paroxística (Bonow et al., 2012, p. 825).

La FA solitaria se refiere a la FA que se presenta en pacientes menores de 60 años que no tienen hipertensión ni evidencia de enfermedad estructural. Esta designación es clínicamente

relevante, porque los pacientes con FA solitaria tienen un menor riesgo de complicaciones tromboembólicas, eliminando la necesidad de anticoagulación con warfarina. Asimismo, la ausencia de cardiopatía estructural permite el uso seguro de fármacos antiarrítmicos en pacientes con FA solitaria (Bonow et al., 2012, p. 825).

La FA paroxística también puede clasificarse clínicamente según el entorno autonómico en el que ocurre con mayor frecuencia. Aproximadamente el 25% de los pacientes con FA paroxística tienen "FA vagotónica", en la que la FA se inicia al establecer un tono vagal alto, generalmente en la noche cuando el paciente está relajado o durante el sueño. Al menos en teoría, los medicamentos que tienen un efecto vagotónico pueden agravar la FA vagotónica, y los medicamentos que tienen un efecto vagolítico pueden ser particularmente apropiados para la terapia profiláctica. La FA adrenérgica se produce en aproximadamente del 10% al 15% de los pacientes con FA paroxística, en el contexto de un tono simpático alto; por ejemplo, durante un esfuerzo intenso (Bonow et al., 2012, p. 825).

### **Mecanismo de la fibrilación auricular**

Los mecanismos responsables de la FA son complejos. Los eventos de activación pueden diferir de los mecanismos de mantenimiento. Además, los fenotipos clínicos de la paroxística, persistente y persistente de larga duración tienen diferentes características electrofisiológicas, debido a la remodelación y diferentes moduladores clínicos que afectan el sustrato, como la insuficiencia cardíaca, la isquemia auricular, las influencias simpátovagales, la inflamación y la fibrosis (Bonow et al., 2012, p. 827).

Probablemente hay dos mecanismos electrofisiológicos de la FA: uno o más focos automáticos, desencadenados o microrreentrantes, llamados *impulsores*, que se activan a velocidades rápidas y causan actividad similar a la fibrilación y múltiples circuitos de reentrada que serpentean a lo largo de las aurículas, aniquilando y reformando ondas que perpetúan la fibrilación. En muchos estudios, la aurícula izquierda contiene el sitio de descarga de frecuencia dominante, con un gradiente de izquierda a derecha. Ambos mecanismos pueden estar presentes simultáneamente. Las descargas rápidas de las venas pulmonares son los desencadenantes más comunes de la FA y también pueden desempeñar un papel perpetuante, más en la FA paroxística que en la FA persistente. Esta es la razón por la que el aislamiento de la vena pulmonar es particularmente eficaz para la eliminación de la FA paroxística. En la FA persistente, los cambios

en el sustrato auricular, incluida la fibrosis intersticial que contribuye a la conducción lenta, discontinua y anisotrópica, pueden dar lugar a complejos electrogramas auriculares fraccionados. Por lo tanto, el aislamiento de la vena pulmonar rara vez es suficiente para eliminar la FA persistente, y la ablación adicional de la aurícula auricular (Bonow et al., 2012, p. 827).

### **Causas de la Fibrilación Auricular**

La mayoría de los pacientes con FA tienen hipertensión o alguna otra forma de cardiopatía estructural. Además de la cardiopatía hipertensiva, las anomalías cardíacas más comunes asociadas con la FA son la cardiopatía isquémica, la enfermedad de la válvula mitral, la miocardiopatía hipertrófica y la cardiomiopatía dilatada. Las causas menos frecuentes de FA son las cardiomiopatías restrictivas, como la amiloidosis, la pericarditis constrictiva y los tumores cardíacos. La hipertensión pulmonar grave a menudo se asocia con FA (Bonow et al., 2012, p. 827).

La obesidad y la apnea obstructiva del sueño están asociadas entre sí, y se ha descubierto que ambas aumentan independientemente el riesgo de FA. Los datos disponibles sugieren que la dilatación auricular y el aumento de los factores inflamatorios sistémicos son responsables de la relación entre la obesidad y la FA. Los mecanismos posibles de la FA en pacientes con apnea del sueño incluyen hipoxia, aumento del tono autónomo e hipertensión (Bonow et al., 2012, p. 827).

La FA puede deberse a causas que son temporales o reversibles. Las causas temporales más comunes son la ingesta excesiva de alcohol, cirugía a corazón abierto o torácica, infarto de miocardio, pericarditis, miocarditis y embolia pulmonar. La causa corregible más común es el hipertiroidismo (Bonow et al., 2012, p. 827).

### **Características clínicas**

Los síntomas de la FA varían ampliamente entre los pacientes, y van desde ninguno hasta los síntomas graves y funcionalmente incapacitantes. Los síntomas más comunes de la FA son palpitaciones, fatiga, disnea, intolerancia al esfuerzo y mareo. La poliuria puede ocurrir debido a la liberación de la hormona natriurética auricular. Muchos pacientes con FA paroxística sintomática también tienen episodios asintomáticos, y algunos pacientes con FA persistente tienen síntomas solo de forma intermitente, lo que dificulta la evaluación precisa de la frecuencia y la duración de la FA en función de los síntomas (Bonow et al., 2012, pp. 827-828).

Se estima que aproximadamente el 25% de los pacientes con FA son asintomáticos, más comúnmente pacientes ancianos y pacientes con FA persistente. Dichos pacientes a veces se clasifican erróneamente como con FA asintomática, a pesar de tener síntomas de fatiga o intolerancia al esfuerzo, debido a que la fatiga es un síntoma inespecífico, y es posible que no se deba claramente a la FA persistente (Bonow et al., 2012, p. 828).

El síncope es un síntoma infrecuente de la FA, más a menudo causado por una larga pausa sinusal en la terminación de la FA en un paciente con el síndrome del seno enfermo. Con menos frecuencia, el síncope se produce durante la FA con una frecuencia ventricular rápida, ya sea por un síncope neurocardiogénico (vasodepresor), que se desencadena por la taquicardia, o por una caída severa de la presión arterial, debido a una reducción repentina del gasto cardíaco. Es más probable que esto último ocurra en pacientes con cardiopatías estructurales, como la miocardiopatía hipertrófica y la estenosis aórtica (Bonow et al., 2012, p. 828).

El sello distintivo de la FA en el examen físico es un pulso irregular. Los intervalos cortos de R-R durante la FA no permiten un tiempo adecuado para el llenado diastólico del ventrículo izquierdo, lo que da como resultado un bajo volumen de golpe y la ausencia de pulso periférico palpable. Esto resulta en un déficit de pulso, durante el cual el pulso periférico no es tan rápido como la frecuencia apical. Otras manifestaciones de la FA en el examen físico son las pulsaciones venosas yugulares irregulares y la intensidad variable del primer ruido cardíaco (Bonow et al., 2012, p. 828).

### CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se detallará la manera en la que desarrollará el presente trabajo, así como el método, las fuentes de información y las categorías de análisis utilizadas. Se mencionarán los temas que se tomaron en cuenta para la búsqueda de información; además, se hará una descripción breve de los artículos científicos seleccionados como fuente de información. Posteriormente, se mencionarán y definirán las categorías de análisis elegidas para el desarrollo de la investigación.

#### Método

La presente investigación consiste en una investigación documental, la cual tiene un alcance descriptivo, ya que, según Hernández, Fernández y Baptista (2014), en este tipo de investigación “la meta del investigador consiste en describir fenómenos, situaciones, contextos y sucesos; esto es, detallar cómo son y se manifiestan” (p. 92).

Se seleccionaron un total de 13 artículos, en inglés y español; no se consideraron artículos en otros idiomas, con un máximo de 10 años de antigüedad. Se incluyeron todos los artículos que hablaran sobre farmacogenética, farmacogenómica, variabilidad genética, warfarina, respuesta farmacológica, metabolismo de fármacos, fibrilación auricular, anticoagulación, riesgo de sangrado, genotipos, citocromo, alelos, eventos hemorrágicos mayores; se excluyeron todos aquellos artículos que no abarquen el tema de investigación y tuvieran una antigüedad mayor a 10 años.

#### Fuentes de información

En este apartado se analizarán los artículos científicos, tesis y revisiones bibliográficas tomadas en cuenta para la realización de esta investigación.

**Tabla 7. Fuentes de información**

Año	Autor	Título	País	Resumen
-----	-------	--------	------	---------

2008	Kimmel, S.	Warfarin therapy: in need of improvement after all these year.	Estados Unidos	Se revisaron los factores responsables de la variación en la respuesta a la warfarina, incluyendo los factores clínicos, ambientales y genéticos.
2009	Caldwell, M., Awad, T., Johnson, J., et al.	CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose	Canadá	Se describió una nueva variante que influye en el requerimiento de dosis de warfarina, mediante la selección de variantes de ADN en genes que intervienen en el metabolismo utilizando el panel de enzimas Affymetrix; se logró asociar la variante CYP4F2 con la dosis de warfarina en tres grupos diferentes.
2009	Gulseth, M., Grice, G., y Dager, W.	Pharmacogenomics of warfarin: Uncovering a piece of the warfarin mystery	Canadá	Se estudió la farmacogenómica de la warfarina, lográndose reconocer las diferencias de genotipo que influyen en la respuesta farmacológica de los pacientes, donde se incluyen las variantes en el gen que codifica la isoenzima 2C9 (CYP2C9) del citocromo P-450, la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de la warfarina.
2010	Palacio, L., Falla, D., Tobon, I., et al.	Pharmacogenetic Impact of VKORC1 and CYP2C9 Allelic Variants on Warfarin Dose Requirements in a	Colombia	Se analizó la genética de los factores bioambientales que influyen en las respuestas de dosis de warfarina en individuos

		Hispanic Population Isolate		de un aislado genético de ascendencia hispana.
2010	Lazo, A., y Kovacs, M.	Predicting warfarin dose	Canadá	En este artículo se examinó el conocimiento actual sobre los determinantes de los requisitos de dosis de warfarina y su aplicación a la práctica clínica.
2010	Isaza, C., Beltrán, L., Henao, J., et al,	Factores genéticos y ambientales asociados con la respuesta a warfarina en pacientes colombianos	Colombia	El estudio determinó las variables demográficas, clínicas y genéticas que influyen sobre las dosis de mantenimiento de warfarina; se asociaron factores de edad, medicación simultánea con inhibidores o inductores enzimáticos, los alelos rs1799853 (*2) y rs1057910 (*3) del gen CYP2C9, así como rs9923231 del gen VKORC1.
2012	Ma, C., Zhang., Y., Xu, Q., et al.	Influence of warfarin dose-associated genotypes on the risk of hemorrhagic complications in Chinese patients on warfarin	China	Se evaluó el efecto de los genotipos asociados a la dosis de warfarina, CYP2C9 * 3, VKORC1 -1639 G / A y CYP4F2 1347 C / T en las complicaciones hemorrágicas en pacientes chinos de Han.
2012	Arrieta, E., Alvarado, P., Baudrit, O., et al.	Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica, Costa Rica.	Costa Rica	Se investigó sobre los aspectos más importantes de la farmacogenética actual; además, conocer las perspectivas de su aplicación clínica en Costa Rica. Se detalla cómo los polimorfismos como el del citocromo P-450 afectan la

				respuesta farmacológica de los fármacos en los que están implicadas.
2013	Perera, M., Cavallari, L., Limdi, N., et al.	Genetic variants associated with warfarin dose in AfricanAmerican individuals: a genome-wide association study	Estados Unidos	Su objetivo era identificar variantes adicionales que contribuyeran a los requerimientos de dosis de warfarina en afroamericanos, y se encontró un nuevo polimorfismo de nucleótido único en el grupo CYP2C en el cromosoma 10, demostrándose que la dosis requerida de warfarina se ve afectada por otros factores diferentes a los ya conocidos.
2014	Lee, J., Aminkeng, F., Bhavsar, A., et al.	The emerging era of pharmacogenomics: current successes, future potential, and challenges	Canadá	Se describen las iniciativas de investigación en curso y los desafíos a medida que se avanza hacia un modelo de medicina personalizada
2015	Céspedes, C.	Farmacogenética del CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en la población costarricense respecto de las Centroamericanas y su relación con la ancestría genómica.	España	Se evaluó la información científica en farmacogenómica y farmacogenética de Costa Rica, en el contexto de Centroamérica y el Caribe, en cuanto a genes de importancia farmacológica entre las poblaciones de Costa Rica y respecto de las iberoamericanas, y se observó la existencia de variabilidad interétnica entre las poblaciones de Costa Rica, y en

				comparación con las poblaciones iberoamericanas.
2016	Akram, L., y Elewa, H.	Predicción de la sensibilidad a la warfarina con base en polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9 en pacientes colombianos	Colombia	Este estudio tuvo como objetivo determinar la exactitud del análisis farmacogenético de los polimorfismos *2 y *3 en el gen CYP2C9 y 1639G>A en el gen VKORC1 para predecir la sensibilidad a la warfarina;
2016	Akram, L., y Elewa, H.	The Impact of Genetic and Non-Genetic Factors on Warfarin Dose Prediction in MENA Region: A Systematic Review	Estados Unidos	Se exploró la prevalencia de variantes de CYP2C9 y VKORC1 en poblaciones de la región del Medio Oriente y el Norte de África (MENA), y el efecto de estas variantes, junto con otros factores no genéticos, en la predicción de la dosis de warfarina, y se logró identificar que la variable genética más común en MENA fue el VKORC1 (-1639G> A); las variantes en el CYP2C9 fueron menos comunes, siendo mayor para el CYP2C9*2.
2016	Zhang, H., Ma, K., Liu, W., et al.	Impact of CYP2C19 gene polymorphism on warfarin maintenance doses in patients with non-valvular atrial fibrillation	China	Su objetivo fue determinar el impacto del polimorfismo del gen CYP2C19 en las dosis de mantenimiento con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular, para el progreso en la superación de los obstáculos que enfrenta la farmacogenética de warfarina

2018	Calderón, G.	Impacto de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico del paciente, para optimizar la dosificación que permita alcanzar concentraciones plasmáticas ideales, Costa Rica.	Costa Rica	Se analizó el impacto de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico de los pacientes, así como la optimización de la dosificación mediante la revisión de encuestas realizadas por médicos y estudios farmacogenéticos
------	--------------	--	------------	--

### Categorías de Análisis

**Tabla 8. Categorías de análisis**

<b>Objetivo</b>	<b>Categoría</b>	<b>Definición conceptual</b>
Identificar las variables genéticas vinculadas con el metabolismo en pacientes tratados con warfarina.	Variable genética.	Diversidad en las frecuencias de los genes; estas diferencias pueden ser entre individuos o entre poblaciones (Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, 2016).
Relacionar las variables genéticas con las implicaciones en el metabolismo de la warfarina.	Metabolismo de fármacos.	Cambios bioquímicos que las sustancias extrañas sufren en el organismo para poder eliminarse mejor. (Velázquez, 2008, p. 37).
Demostrar la influencia en la determinación de las variaciones genéticas en la respuesta farmacológica de pacientes con fibrilación auricular y en la optimización terapéutica.	Respuesta farmacológica.	Respuesta que genera la administración de un medicamento en un individuo, ya sea que logre o no el efecto deseado. (Elaboración propia).

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo se discutirán los resultados obtenidos durante el proceso de investigación, basados en los objetivos descritos en el capítulo 1.

### Identificación de las variables genéticas vinculadas con el metabolismo de la warfarina

#### CYP2C9

**Tabla 9: Frecuencia de los genotipos del CYP2C9 en la población caucásica**

Genotipo	Autores		
	Oner et al., 2008 (%)	Molden, Okkenhaug y Ekker, 2010 (%)	Tomek et al., 2013 (%)
*1/*1(wt)	123 (60)	173(66.3)	128(66)
*1/*2	38(18)	51(19.6)	36(18.6)
*1/*4	3(1.5)	NR	NR
*1/*3	28(13.7)	29(10)	22(11.3)
*2/*2	3(1.5)	5(1.9)	1(0.5)
*2/*3	8(3.9)	2(0,8)	6(3.1)
*3/*3	2(1.0)	1(0.3)	1(0.5)

NR= no se reportó, Wt= genotipo natural.

**Nota: Molden, et al, 2010, p.528; Oner, et al, 2008, p.891; Tomek, et al, 2013, p.188**

Los estudios mencionados en la tabla 9, acerca de la influencia de las variables genéticas del CYP2C9, fueron realizados en población caucásica, en Turquía, República Checa y Noruega respectivamente, tomando en cuenta los alelos CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 y CYP2C9\*4.

El estudio realizado por Oner et al., en el 2008, incluyó 205 pacientes turcos, en quienes se reportaron 7 genotipos para el CYP2C9; Molden, et al., 2010, realizaron su estudio en una población total de 261 pacientes; y Tomek, et al., 2013 en una población de 194 pacientes.

El genotipo \*1/\*1 es denominado “wild type (wt)” o “genotipo natural”, y como puede observarse, está presente en la mayoría (aproximadamente 60%) de la población caucásica en los

tres estudios. La población restante (40%) está repartida entre los genotipos heterocigotos \*1/\*2, \*1/\*4, \*1/\*3, y \*2/\*3 y los homocigotos \*2/\*2 y \*3/\*3, siendo más frecuente el genotipo \*1/\*2.

Es notorio que la frecuencia de los genotipos reportados en la tabla 8 es muy similar en los tres estudios, con excepción del genotipo \*1/\*4 que no fue encontrado en la población de origen checo y noruego. Además, a pesar de la superioridad del genotipo \*1/\*1, es evidente que la distribución de los distintos genotipos es muy variada en esta población.

Por otra parte, en el estudio realizado por Liang et al., 2012, se incluyeron 115 pacientes de la etnia Han, el cual es el grupo étnico más numeroso del mundo y está distribuido en diferentes países de Asia. Este estudio fue enfocado en el alelo \*3 del CYP2C9; se reportó un 92.2% del genotipo natural \*1/\*1, un 7.8% del genotipo \*1/\*3, y para el genotipo \*3/\*3 no se reportó ningún caso.

Mientras que Tanira et al., 2007, realizaron su estudio en 142 individuos de Omán para los alelos \*1, \*2 y \*3. Se encontraron 80.4% de pacientes para el genotipo natural \*1/\*1, un 12.7% para el \*1/\*2, el genotipo \*1/\*3 tuvo una frecuencia de 5.8%, y para el \*2/\*2 hubo solamente un 1.1% de la población estudiada. Los genotipos \*1/\*4, \*2/\*2 y \*2/\*3 no se detectaron.

Estos datos reflejan que en la población asiática hay mayor predominio del genotipo natural para ambos estudios; a pesar de que se detectaron los genotipos \*1/\*2, \*1/\*3 y \*2/\*2 en esta población, pero en menor medida en comparación con el \*1/\*1.

**Tabla 10. Frecuencia de los genotipos del CYP2C9 en la población hispana**

Genotipo	Autores	
	Esperón et al., 2008 (%)	Cavallari et al., 2011 (%)
*1/*1(wt)	36(50.7)	25(70)
*1/*2	17(23.9)	9(18)
*1/*3	16(22.5)	6(12)
*3/*3	2(2.8)	NR

NR= no se reportó.

**Nota: Cavallari, et al, 2011, p.148; Esperón, et al, 2008, p.270**

Esperón et al., en el 2008, realizaron un estudio en 68 pacientes uruguayos con régimen de anticoagulación crónica; fueron evaluados los alelos \*1, \*2 y \*3 del CYP2C9, para los que se

obtuvo una frecuencia de 77%, 11% y 12% respectivamente. Cavallari et al., en 2011, llevaron a cabo su estudio en 50 pacientes hispanos, en su mayoría mexicanos (89%).

Como se observa en la tabla 9, la frecuencia del genotipo \*1/\*1 fue mayor; sin embargo, se puede notar que sí existe una frecuencia importante de los genotipos \*1/\*2 y \*1/\*3; en cambio, el genotipo \*3/\*3 solo se reportó en la población uruguaya, y su frecuencia en los hispanos fue apenas del 2,8%, en comparación con el 50.7% del genotipo natural.

Con respecto a la población africana, Kudzi et al., en el 2016, estudiaron las diferentes variables genéticas que afectan la dosis de warfarina en 86 pacientes de Ghana, donde el 100% de la población presentó el genotipo natural \*1/\*1. A pesar de que los alelos \*2 y \*3 fueron estudiados, no se logró detectar ningún genotipo en esta población.

## CYP2C19

**Tabla 11. Frecuencia de los alelos CYP219 en la población asiática.**

<b>Alelo</b>	<b>(%)</b>
CYP2C19*1	33,81
CYP2C19*2	47,16
CYP2C19*3	19,03

Nota: Zhang, et al, 2016, p.82

**Tabla 12. Frecuencia de los genotipos de CYP2C19 en la población asiática.**

<b>Genotipo</b>	<b>(%)</b>
*1/*1 (wt)	11,93
*1/*2	24,43
*1/*3	19,32
*2/*2	28,98
*2/*3	11,93
*3/*3	3,41

Nota: Zhang, et al, 2016, p.81

En cuanto al CYP2C19, Zhang, et al., en el 2016, reportaron la frecuencia de los alelos \*1, \*2 y \*3 y de los genotipos en 176 pacientes de la etnia Han China.

Sobre los alelos se encontró que el \*2 tiene una frecuencia de 47%, como puede observarse en la tabla 12; por lo tanto, los genotipos \*1/\*2 y \*2/\*2 muestran mayor porcentaje en su frecuencia, en comparación con el genotipo natural \*1/\*1. Sin embargo, se observa una distribución variada de los diferentes genotipos.

## CYP4F2

Para identificar la frecuencia de los genotipos de CYP4F2 se compararon tres estudios realizados en diferentes poblaciones, caucásicos, africanos y asiáticos, como se muestra en la tabla 12.

**Tabla 13. Frecuencia de los genotipos del CYP4F2 en diferentes poblaciones**

<b>Genotipo</b>	<b>Caucásicos (%)</b>	<b>Africanos (%)</b>	<b>Asiáticos (%)</b>
CC (wt)	30(60)	28(24.1)	149(57.3)
CT	17(34)	80(60)	89(34.2)
TT	3(6.0)	8(6.9)	26(10.0)
<b>Autores</b>	Alexeyevich et al., 2016	Kudzi et al. 2016	Wei et al., 2012

**Nota:** Alexeyevich et al., 2016, p.175; Kudzi et al., 2016, p.511., Wei et al., 2012, p.1086

En el estudio realizado por Alexeyevich, en el 2016, a 50 participantes rusos, se observa cómo, en esta población, hay una frecuencia mayor del genotipo natural CC con respecto a los genotipos CT y TT. De igual manera, Wei et al., en el 2012, llevaron a cabo su estudio en 264 pacientes de la población Han China, resultando ser el alelo natural más predominante.

Para la población africana, Kudzi et al., en el 2016, realizaron un estudio a 116 participantes de la población de Ghana, donde se muestra que el genotipo predominante es el CT con un 60% del total; sin embargo, los porcentajes presentados en la población caucásica y asiática no deben ser despreciados.

De modo que los resultados, mostrados en la tabla 13, evidencian una frecuencia mayor en los pacientes africanos de las variantes en el CYP4F2.

**VKORC1****Tabla14. Frecuencia de las variantes genéticas de la enzima epóxido reductasa de la vitamina K, VKORC1**

<b>Genotipo</b>	<b>Caucásicos (%)</b>	<b>Africanos (%)</b>	<b>Asiáticos (%)</b>	<b>Hispanos (%)</b>
GG (wt)	206(43.0)	84(87.5)	1 (0.38)	25(50)
GA	220(45.9)	12(12.5)	32(12.3)	17(34)
AA	53(11.1)	NR	230(88.5)	8(16)
<b>Autores</b>	Wypasek et al., 2014	Kudzi et al., 2016	Wei et al., 2012	Cavallari et al., 2011

Nota: Alexeyevich et al., 2016, p.175; Cavallari et al., 2011, p.148; Kudzi et al., 2016, p.511., Wei et al., 2012, p.1086

En el estudio realizado en 476 individuos eslavos, por Wypasek et al., en el 2014, se observa que el genotipo natural GG y el GA tienen mayor frecuencia en esta población, con aproximadamente 43% y 45% respectivamente; sin embargo, se evidencia en el estudio realizado por Wei et al., en el 2012, en 264 pacientes del grupo étnico Han China, que para el genotipo natural solo se encontró 1 paciente que representa un 0.38% de la frecuencia en esta población, mientras que el genotipo AA fue el más frecuente (88.5%).

En la población hispana, el estudio de Cavallari et al., realizado en el 2011, en 50 pacientes, muestra un 50% en la frecuencia del genotipo natural GG, y el otro 50% se divide entre los genotipos GA y AA con un mayor porcentaje, 34% para GA.

Acerca de la población africana, se llevó a cabo un estudio en 96 individuos, dando como resultado que el 87.5% de ellos tenían el genotipo natural y un 12.5% el GA; mientras que el genotipo AA no se reportó.

Estos resultados reflejan un mayor predominio de las variantes genéticas para la VKORC1 en la población caucásica y asiática; sin embargo, la presencia de los genotipos GA y GG se encuentra presente en las demás poblaciones, pero con menor frecuencia.

## Relación de las variables genéticas con las implicaciones en el metabolismo de la warfarina

### CYP2C9

**Tabla 15. Implicación de los genotipos del CYP2C9 en el metabolismo de la warfarina**

<b>Genotipo</b>	<b>Metabolismo (Fenotipo)</b>	<b>Dosis (mg/semana)</b>
*1/*1 (wt)	Normal	37.80
*1/*2	Intermedio	29.82
*1/*3	Intermedio	29.82
*2/*2	Pobre	23.37
*2/*3	Pobre	23.37
*3/*3	Pobre	23.37

**Nota:** Oner et al., 2008, p,892

El CYP2C9 es el gen con mayor distribución en las diferentes poblaciones, y se han identificado gran cantidad de variaciones genéticas para este citocromo, pero los alelos \*2 y \*3 parecen ser los más relevantes. El alelo \*1, como se mencionó anteriormente, es el alelo natural, el cual posee una capacidad metabolizadora “normal”, y por este motivo las distintas variaciones de este gen deben ser comparadas con él.

Según los datos presentados en la tabla 15, los genotipos \*1/2 y 1\*3 presentan un metabolismo intermedio; esto puede verse reflejado en la dosis requerida por los individuos portadores de estos genes, que necesitaron 7.98 mg/semana menos que los portadores del \*1/\*1; Peña, 2015, manifiesta que los pacientes que presentan estas variaciones requieren dosis 10-20% y 20-50% menores que los portadores del gen natural, lo cual coincide con la información presentada.

Los pacientes portadores de los genotipos \*2/\*2, \*2/\*3 y \*3/\*3 son metabolizadores pobres; como puede observarse en el estudio realizado por Oner et al., estos pacientes requirieron 14.43 mg/semana menos que los portadores del genotipo natural; esto refleja una mayor sensibilidad hacia la warfarina en los pacientes que presentan estas variaciones, incrementando el riesgo de experimentar reacciones adversas graves.

## CYP2C19

**Tabla 16. Implicación de los genotipos del CYP2C19 en el metabolismo de la warfarina**

<b>Genotipo</b>	<b>Metabolismo (Fenotipo)</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>
*1/*1(wt)	Normal	4,46±0.40
*1/*2	Intermedio	3.62±0.67
*1/*3	Intermedio	3.67±0.78
*2/*2	Pobre	3.24±0.54
*2/*3	Pobre	3.03±0.46
*3/*3	Pobre	2.14±0.06

**Nota:** Zhang, et al, 2016, p.83

El CYP2C19 es responsable del metabolismo de gran cantidad de fármacos que son comúnmente utilizados, entre ellos la warfarina; los alelos \*2 y \*3 son los que han sido mayormente estudiados, y se conoce que su frecuencia es mayor en la población asiática (véase la tabla 11).

Igualmente, se asigna el alelo \*1 como el gen “natural”, el cual tendrá un metabolismo normal. Los genotipos \*1/\*2 y \*1/\*3 presentan un metabolismo intermedio, que no reflejan una gran diferencia en la dosis requerida; sin embargo, sí se ve disminuida.

Los genotipos con un metabolismo pobre para esta variación son el \*2/\*2, \*2/\*3 y el \*3/\*3; la diferencia entre la dosis requerida con respecto al genotipo \*1/\*1 es desde 1 mg/ día hasta 2mg/día aproximadamente, la cual sí es una diferencia importante.

## CYP4F2

Shendre et al., en 2016, realizaron un estudio, en el que comprobó lo mencionado anteriormente, en el que los portadores del genotipo natural (CC) y el genotipo CT requirieron una dosis de 5.7 mg/día; mientras los portadores del genotipo TT necesitaron 6.8 mg/día.

Se ha observado un aumento de la dosis requerida, sobre todo en los portadores del genotipo homocigoto TT. Este citocromo no refleja un fenotipo de metabolismo hacia la warfarina, sino que su presencia en los individuos ocasiona una disminución en el metabolismo de la vitamina K.

Esta disminución ocasiona niveles de vitamina K elevados en el hígado y, por lo tanto, los portadores de las variaciones de este gen, principalmente del genotipo TT, requieren una dosis mayor de warfarina, aproximadamente 1mg/día.

### **VKORC1**

Como se mencionó anteriormente en el marco referencial, la enzima epóxido reductasa VKORC1 es inhibida por la warfarina y, de esta manera, impide la activación de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Las variaciones en este gen se manifiestan en la reducción de la dosis requerida por los individuos portadores de los genotipos de esta.

Li et al., en el 2016, realizaron un estudio en 222 pacientes, donde se observó que para el genotipo natural GG se requiere una dosis para 7.19 mg/día; portadores del genotipo GA necesitan dosis de 3.03 mg/día; mientras que los pacientes con el genotipo AA requieren dosis de 2.52 mg/día. Así, se logra apreciar una disminución marcada de los genotipos GA Y AA.

En los pacientes que presentan estas variaciones genéticas, la cantidad de enzima VKORC1 se encuentra reducida, por esta razón se requieren dosis menores de warfarina para lograr el efecto anticoagulante; de lo contrario al administrar dosis estándares de este medicamento, los pacientes estarían siendo sobre dosificados, con un aumento en el riesgo de desarrollar reacciones adversas, en este caso hemorragias.

## **Respuesta farmacológica**

### **Coefficiente internacional normalizado (INR)**

El coeficiente internacional normalizado representa los intervalos en los que la terapia anticoagulante está siendo eficaz, sin un elevado riesgo de experimentar sangrado, y es por este motivo que se convierte en un parámetro importante para evaluar la respuesta farmacológica de los pacientes al tratamiento con warfarina.

**CYP2C9.****Tabla 17. Frecuencia de los pacientes con INR por encima del rango terapéutico para los genotipos de CYP2C9**

<b>Genotipo</b>	<b>INR&gt;5.0</b>	<b>INR 2.0-3.0</b>
*1/*1 (wt)	78	95
*1/*2	30	21
*2/*2	2	3
*1/*3	19	10
*3/*3	1	-
*2/*3	1	1

**Nota: Molden, et al, 2010, p.528**

Los pacientes con fibrilación auricular deben presentar un INR entre 2.0 y 3.0 para asegurar un estado de anticoagulación seguro; es decir, sin presentar hemorragias o eventos tromboembólicos; un INR por encima de 3.0 representa sobre anticoagulación, con lo cual aumentó el riesgo de presentar sangrado; por el contrario, un INR por debajo de 2.0 aumentará el riesgo de presentar un evento tromboembólico.

Los diferentes genotipos del CYP2C9 tienen influencia en el rango del INR en los individuos; en el estudio realizado por Molden et al. puede observarse la frecuencia de pacientes que presentaron un INR mayor a 5.0, valor que está claramente por encima de 3.0.

Es de esperarse que los portadores de genotipos heterocigotos y homocigotos para los alelos \*2 y \*3 presenten el mayor número de rangos por encima de 5.0; sin embargo, de 131 pacientes 78 portadores del alelo natural estuvieron fuera, y esto también puede deberse a la influencia de otros factores no considerados en este estudio.

Los casos más llamativos son el genotipo \*1/\*2 que presentaron 30 pacientes, y el \*1/\*3 con 19 pacientes por encima de 5.0; de acuerdo con el valor establecido de INR para los pacientes con fibrilación auricular, estos pacientes tienen un riesgo elevado de sufrir hemorragias, se considera que este valor aumenta en 20 veces el riesgo de padecer esta reacción adversa.

**CYP2C19.****Tabla 18. Dosis requerida para lograr un INR dentro del rango terapéutico para los genotipos del CYP2C19**

<b>Genotipo</b>	<b>INR</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>
*1/*1 (wt)	2.50±0.18	4.46±0.40
*1/*2, *1/*3	2.49±0.17	3.64±0.72
*2/*2, *2/*3, *3/*3	2.50±0.19	3.10±0.58

Nota: Zhang, et al, 2016, p.83

Respecto al CYP2C19, se observa la diferencia entre la dosis requerida en los portadores de cada genotipo para estar dentro del rango de INR establecido para los pacientes con fibrilación auricular, de manera que los pacientes con el genotipo natural necesitan una dosis de 4.46 mg/día para conseguir un INR de 2.5, a diferencia de los pacientes portadores de los genotipos \*2/\*2, \*2/\*3 y \*3/\*3, que necesitan una dosis de 3.10 mg/día, alrededor de 1.5 mg menos.

La importancia de estos datos se refleja en que la dosis estándar de warfarina es de 5mg/día, dosis reportada para obtener un valor de INR dentro del rango terapéutico para el genotipo natural, lo que significa que, si se recomienda esta dosis en pacientes con genotipos diferentes al natural, es probable que ellos alcancen valores mayores a 3.0, es decir que su riesgo de padecer hemorragias serias mayor.

**CYP4F2.****Tabla 19. Dosis requerida para lograr un INR dentro del rango terapéutico para los genotipos del CYP4F2**

<b>Genotipo</b>	<b>INR</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>
CC (wt)	2.11±0.14	3.09±0.98
CT/TT	2.15±0.43	4.00±1.51

Nota: Nakamura et al., 2011, p.3

Según Nakamura et al., se calcula que el CYP4F2 representa de 2-4% de la variación individual en la dosis de warfarina. La principal variación responsable de esto es el genotipo TT, para el cual se estima que la dosis requerida en pacientes portadores es de aproximadamente 1mg/día, y esto puede observarse en la tabla 19.

## VKORC1

**Tabla 20. Tiempo medio para el primer INR dentro y fuera del rango terapéutico para la VKORC1**

Genotipo	Tiempo medio para el primer INR dentro de rango terapéutico (Días)	Tiempo medio para el primer INR>4 (Días)
GG (wt)	15	23
GA	11	20
AA	7	17

Nota: Schwarz, et al, 2008.

Un estudio realizado por Schwarz y Stein, 2008, 297 pacientes muestran que los portadores de la variante AA son más propensos a valores de INR fuera del rango terapéutico que los portadores del genotipo natural, como se muestra en la tabla 20. Esto demuestra que los pacientes portadores de los genotipo GA y AA tienen mayor riesgo de sufrir hemorragias, ya que en este caso el valor de INR reportado fue mayor a 4.0.

## Reacciones adversas

### CYP2C9.

**Tabla 21. Frecuencia de sangrados para los genotipos del CYP2C9**

Genotipo	% Sangrado
*1/*1	62
*1/*2	47
*1/*3	67
*3/*3	100

Nota: Esperón, et al, 2008, p.271

En la tabla 21 se observan los resultados del estudio realizado por Esperón et al., en el 2008, a 68 pacientes, donde puede verse que de 35 pacientes portadores del genotipo \*1/\*1, en el

62% presentaron sangrado, de 17 pacientes con el genotipo \*1/\*2 un 47%, para el \*1/\*3 de 16 pacientes un 67% de ellos, mientras que para el \*3/\*3 solo se reportaron 2 pacientes portadores y un 100% de ellos presentó sangrado.

De estos resultados, el que más llama la atención es el genotipo \*3/\*3, ya que, aunque solo fueron reportados 2 portadores, ambos presentaron sangrado; sin embargo, esto podría esperarse, ya que, como se observa en la tabla 15, los individuos portadores de este genotipo son considerados metabolizadores pobres. Además, se ha reportado que la eficiencia del alelo \*3 es de 5% respecto al alelo normal \*1; por lo tanto, los pacientes homocigotos presentan mayor riesgo de sufrir sangrado.

Por otra parte, Tomek et al. realizaron un estudio, en el 2013, que asocia las variantes genéticas del CYP2C9 y VKORC1 con la aparición de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con warfarina, donde clasifican los principales tipos de sangrado reportados por su localización y frecuencia. (véase la tabla 21).

**Tabla 22. Reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el CYP2C9 y VKORC1**

<b>Localización del sangrado</b>	<b>(%)</b>
Intracraneal	45.1
Gastrointestinal	13.7
Epistaxis con necesidad de transfusión	17.6
Urogenital	7.8
Retroperitoneal	5.9
Intraarticular	3.9
Mediastinal	2
Intraocular	2
Muscular con síndrome compartimental y necesidad de cirugía	2

<b>INR al momento del sangrado</b>	
<2.0	13.7
2.0-3.0	29.4
>3.0	56.9

**Nota: Tomek, et al, 2013, p. 187**

Este estudio incluyó 194 pacientes tratados con warfarina para la prevención primaria o secundaria de tromboembolismo en la fibrilación auricular, que fueron seguidos durante 3 años y 9 meses. La mayor parte del sangrado fue intracraneal con una frecuencia de 45%; 13.7% de casos con sangrado gastrointestinal y 17.6% epistaxis con necesidad de transfusión.

A cerca de estos resultados, el sangrado intracraneal es el mas peligroso, ya que es una causa importante de discapacidad y de mortalidad. Las complicaciones del sangrado intracraneal son muchas, y según Ferreira, 2012, están entre los principales factores pronósticos de mortalidad temprana; además, las opciones terapéuticas para hemorragia craneal son muy pocas.

De igual forma, se informó que los pacientes con mayor riesgo de sufrir sangrado son los que presentan variantes genéticas en el CYP2C9, principalmente en el alelo \*3; este dato está en concordancia con el estudio mencionado anteriormente realizado por Esperón et al, en 2008.

Debe destacarse que el INR reportado al momento del sangrado fue en 56.9% de los casos mayor a 3, lo que indica un mayor riesgo de sangrado, ya que su valor en pacientes con fibrilación auricular debe ser entre 2.0 y 3.0.

## **CYP4F2.**

**Tabla 23. Frecuencia de los eventos hemorrágicos mayores por el CYP4F2**

<b>Genotipo</b>	<b>Eventos</b>
CC	92
CT	44
TT	4

**Nota: Shendre, et al, 2016, p.269**

Como se mencionó anteriormente, el genotipo del CYP4F2 se ha asociado con menor riesgo de experimentar hemorragias durante el tratamiento con warfarina, y esto es confirmado por Shendre et al., ya que, en su estudio realizado en 1238 pacientes, se muestra cómo, de 784 pacientes con el genotipo natural CC, 92 sufrieron eventos de hemorragia mayor; de los 390 portadores del genotipo CT, 44 experimentaron algún evento de hemorragia; mientras que de 64 pacientes con el genotipo TT solamente 4 sufrieron eventos de hemorragia mayor.

Según los datos reportados anteriormente sobre el CYP4F2, los pacientes con el genotipo TT requieren dosis de warfarina de 1mg/día mayor que para el genotipo natural para lograr un estado de anticoagulación conveniente por lo que podría deducirse que si esta variable genética no se ha detectado en un individuo que la porta tendría un riesgo mayor a sufrir un evento tromboembólico, sin embargo, no hay datos reportados hasta el momento que respalden esta conclusión. Además, según Shendre et al, el genotipo TT se ha considerado como un factor de protección ante el riesgo de sufrir hemorragias, igualmente este dato debe ser estudiado con mas profundidad.

En total hubo 140 pacientes que presentaron eventos de hemorragia mayor, de los cuales 84 experimentaron hemorragia gastrointestinal, 18 genitourinaria, 6 retroperitoneal, 13 hemorragias intracraneales y 16 presentaron hematomas. No se puede ignorar los casos reportados sobre hemorragias para estos genotipos, no obstante, no se debe olvidar que la warfarina es un medicamento cuya reacción adversa mas frecuente es precisamente la hemorragia y que existen muchos factores además de la presencia de factores genéticos que influyen en riesgo de sufrir sangrados.

Con respecto a la enzima epóxido reductasa VKORC1, a pesar de la relación de las variables genéticas GA Y AA con la disminución en la dosis requerida por los pacientes portadores de estas y los cambios en los valores del INR, no se ha reportado relación entre las mismas y la frecuencia de sufrir reacciones adversas. El estudio realizado por Ma et al., en el 2012, hace referencia a esto, al mencionar que no se pudo encontrar asociación entre las variantes deVKORC1 y complicaciones hemorrágicas.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se indican las conclusiones a las que se llegó durante la realización de la investigación, e igualmente las recomendaciones que surgieron de esta, acerca del impacto de la variabilidad genética en la dosis y respuesta farmacológica de la warfarina.

### Conclusiones

Se identificó que los alelos \*2 y \*3 del CYP2C9 se encuentran mayormente distribuidos en la población de origen caucásico y en la población hispana.

Los genotipos del CYP2C19\*2, relacionados con el metabolismo de la warfarina, han sido identificados en la población asiática.

Se logró identificar el genotipo CT del CYP4F2 en mayor frecuencia para la población africana.

Las variables genéticas de la enzima epóxido reductasa VKORC1, en la población asiática, son los factores genéticos mayormente asociados con la variabilidad en la respuesta farmacológica en estos pacientes.

Los pacientes portadores de las variables homocigotas \*2/\*2 y, principalmente, \*3/\*3 del CYP2C9, denominados *metabolizadores pobres*, requieren una disminución en la dosis de warfarina de hasta el 50% respecto al genotipo natural.

Se observó que los pacientes, con metabolismo pobre para el CYP2C19, requieren dosis inferiores de warfarina de hasta 2mg/día menos que los pacientes con metabolismo normal.

Las variantes genéticas CT y TT del CYP4F2 implican un aumento en la dosis requerida de warfarina, de aproximadamente 1 mg/día con respecto a la variante natural CC.

Se comprobó una disminución de hasta 5mg/día en la dosis de warfarina requerida por los portadores del genotipo GA y AA de la enzima epóxido reductasa VKORC1, respecto al genotipo natural.

Se logró comprobar que la presencia de los alelos \*2 y \*3 del CYP2C9 influyen en el rango deseado del INR en pacientes con fibrilación auricular, para obtener una terapia anticoagulante eficaz, sin presentar reacciones adversas.

Se observó que los portadores de la variante AA de la enzima epóxido reductasa VKORC1 son más propensos a valores de INR fuera del rango terapéutico que los portadores del genotipo natural.

El genotipo \*3/\*3 del CYP2C9 se asocia con un mayor riesgo de sufrir hemorragias durante la terapia con warfarina de 100%, en comparación con el genotipo \*1/\*1.

La variable genética CT del CYP4F2 no se asocia con la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con warfarina.

Se demostró que las variaciones genéticas impactan mayormente en la manifestación de eventos hemorrágicos que tromboembólicos durante el tratamiento con warfarina, en pacientes con fibrilación auricular.

Se concluyó que la identificación de las variables genéticas, implicadas en el metabolismo de la warfarina, afecta la dosis requerida y la respuesta farmacológica en los pacientes con fibrilación auricular, su conocimiento y, sobre todo, su uso en la práctica clínica es de gran importancia para predecir la respuesta de los pacientes ante este medicamento.

### **Recomendaciones**

A la Caja Costarricense del Seguro Social se le recomienda evaluar la posibilidad de implementar estudios farmacogenéticos en pacientes con valores de INR, que hagan sospechar de posibles variaciones genéticas en los que se hayan descartado otros factores que los afectan como la dieta o el consumo de alcohol, ya que de esta manera se podrían evitar futuras reacciones adversas, que en muchos casos podrían ser graves para la salud de estos pacientes.

Al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, incentivar a los profesionales impartiendo charlas o cursos de actualización sobre el impacto de las variables genéticas en el tratamiento farmacológico, con el fin de aumentar su conocimiento en este tema, y que sea

una herramienta para elegir pacientes que requieran estudios farmacogenéticos, y así optimizar la terapia farmacológica.

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, realizar cursos sobre temas de gran importancia como este, que incentiven a los profesionales a informarse y a investigar acerca de ello, con el fin de entender mejor cómo afecta el tratamiento farmacológico y ser un apoyo a otros profesionales de la salud.

A las universidades públicas y privadas crear especialidades para farmacéuticos y médicos en el área de la farmacogenética, ya que esta rama involucra gran cantidad de enfermedades y medicamentos, y podría ser muy beneficioso para la salud de la población costarricense.

## Referencias

- Akram, L., y Elewa, H. (2016). The Impact of Genetic and Non-Genetic Factors on Warfarin Dose Prediction in MENA Region: A Systematic Review. *Plos one*, 11(12), e0168732. Doi:10.1371/journal.pone.0168732.
- Alexeyevich, D., Vladimirovich, A., Evgenyevich, R., y Viktorovna, A. (2016). The impact of CYP4F2, ABCB1, and GGCX polymorphisms on bleeding episodes associated with acenocoumarol in Russian patients with atrial fibrillation. *Drug Metabol Pers Ther*, 31(3), 173–178. DOI: 10.1515/dmpt-2016-0014.
- Arribas, I. (2010). Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. *Academia de farmacia "Reino de Aragón"*. Zaragoza.
- Arrieta, E., Alvarado, P., Baudrit, O., y Salazar, L. (2012). Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta médica costarricense*, 54 (4), 207-216.
- Aruachan, S., Ayala, A., Patiño, D., Ríos, J., García, A., y Cano, C. (2017). Riesgo diferencial de hemorragia intracraneana en pacientes con fibrilación auricular no valvular con el uso de nuevos anticoagulantes orales vs. warfarina. Revisión sistemática de la literatura y análisis de subpoblaciones. *Universitas Médica*, 58(2).
- Banda, S., Torres, E., y Chávez, H. (2010). Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Rev. Fac. Med. UNAM*, 53(2), 55-59. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2010/un102c.pdf>
- Berg, G., Tymoczko, J., y Stryer, L. (2007). *Bioquímica*. España: Editorial Reverté.
- Bonow, R., Mann, D., Zipes, D., y Libby, P. (2012). *Braunwald's Heart Disease*. 9 ed. Filadelfia, Estados Unidos: ELSEVIER.

- Booth, S. (2014). Vitamina K. Oregon State University. Oregon. Recuperado de: <https://ipi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-K#figura-2>.
- Brunton, L., Chabner, B., y Knollman, B. (2006). *Las bases de farmacológicas de la terapéutica. 12 ed.* México, D.F: McGraw Hill.
- Bustamante, J. (2017). *Una nueva clasificación en función de las fuentes de variabilidad en la respuesta a grupos terapéuticos: antipsoriásicos y antiparasitarios (tesis de pregrado)* Universidad de Sevilla, España.
- Calderón, C. (2018). *Impacto de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico del paciente, para optimizar la dosificación que permita alcanzar concentraciones plasmáticas ideales (Tesis de pregrado)*. Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- Calderón, D., Mairena, A., Mata, C. (2014). Epistaxis: Generalidades y Manejo en Atención Primaria de Salud. *Revista Médica de Costa Rica*, 71(610), 219-223. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc142h.pdf>.
- Caldwell, M., Awad, T., Johnson, J., Gage, B., Falkowski, M., Gardina, P., y Burmester, J. (2008). CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood Journal*, 111(8), 4106-4112. Doi: 10.1182/blood-2007-11122010.
- Cavallari, L., Momary, K., Patel, S., Shapiro, S., Nutescu, E., y Viana, M. (2011). Pharmacogenomics of Warfarin dose requirements in Hispanics. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 46, 147–150. DOI: 10.1016/j.bcmed.2010.11.005.
- Céspedes, C. (2015). *Farmacogenética del CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en la población costarricense respecto de las centroamericanas y su relación con la ancestría genómica (Tesis doctoral)*. Universidad de Extremadura, España.

- Cifuentes, R., Murillo, J., y Avella, E. (2016). Predicción de la sensibilidad a la warfarina con base en polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9 en pacientes colombianos. *Biomédica*, 36, 91-100. Doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2795>.
- Doménech, J., Martínez, J., y Pla, J. (1998). *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética*. Madrid, España: Editorial Síntesis S.A.
- Donato, M. (2009). ¿Qué es el citocromo P450 y cómo funciona? Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. *Realigraf* S.A. 29-62. Madrid. DOI: <http://dx.doi.org/ES/monoranf.v0i0.515>
- Esperón, P., Raggio, V., Goyeneche, L., Lorenzo, M., Taub, I., y Stoll, M. (2008). Genotipo de los genes VKORC1 y CYP2C9 en la respuesta individual a la warfarina. *Rev. Med. Urug.*, 24, 267-277. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v24n4/v24n4a06.pdf>.
- Flores, A. (2014). *Identificación de mutaciones en CYP2C9 asociadas con la resistencia a anticoagulantes orales (Tesis de pregrado)*. Universidad Nacional Autónoma de México. México.
- Flores, O., Ramírez, A., Meza, M., y Nava, J. (2014). Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37(2), 382-386. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>.
- Freire, J., y Klack, K. (2006). Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. *Rev Bras Reumatol*, 46(6), 398-40. Recuperado de: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S048250042006000600007&script=sci\\_arttext&tlng=p](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S048250042006000600007&script=sci_arttext&tlng=p).
- Gállego, A., De Sandre, M., Marín, A., Blanco, S., González., M. (2011). Aspectos fundamentales del Citocromo P-450. *ADEMAS Comunicación Gráfica S.A.* Madrid. <https://www.cpm-tejerina.com/wp-content/uploads/2018/03/Citocromo-web-2.pdf>

Gálvez, K., y Cortes, C. (2011). Coagulación y sangrado masivo: nuevos conceptos fisiopatológicos. *Medicina U.P.B*, 30(2), 163-169. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/1590/159022496007.pdf>

Gervasini, G., Carrillo, J., Benítez, J. (2009). Importancia del citocromo P-450 en terapéutica farmacológica. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. *Realigraf S.A.* 387-418. Madrid. Recuperado de: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/526/544>

Gulseth, M., Grice, G., y Dager, W. (2009). Pharmacogenomics of warfarin: Uncovering a piece of the warfarin mystery. *Am J Health-Syst Pharm*, 66. Doi: 10.2146/ajhp080127.

Henríquez, J. (2014). Farmacogenética, hacia una medicina preventiva y personalizada. *Revista electrónica científica y académica de clínica alemana*, 4 (2). 87-89. Recuperado el 23-08-2017 de: <http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/173>.

Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F., y Porras, A. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Hussar, D. (201\*). Composición genética y respuesta a fármacos. (Mensaje en un blog). Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es-cr/hogar/f%C3%A1rmacos/factores-que-influyen-en-la-respuesta-del-organismo-a-los-f%C3%A1rmacos/composici%C3%B3n-gen%C3%A9tica-y-respuesta-a-los-f%C3%A1rmacos>

Ilera, M., Ilera, J., Ilera, J.C. (2000). *Vitaminas y Minerales*. Madrid: Editorial Complutense.

Institutos Nacionales de la Salud, Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano "Glosario Hablado de Términos Genéticos". (2016). Recuperado de: <https://www.genome.gov/glossarys/index.cfm?id=89>.

- Isaza, C., Beltrán, L., Henao, J., Porras, G., Pinzón, A., Vallejos, A., y Machado, J. (2010). Factores genéticos y ambientales asociados con la respuesta a warfarina en pacientes colombianos. *Biomédica*, 30, 410-20.
- Isaza, C., Sepúlveda, J., y Henao, J. (2009). La farmacogenómica en medicina. *Colombia Médica*, 40(3). 327-346.
- Juárez, H., Sandoval, E., Pérez, A. (2009). Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. *Acta Pediátrica de México*, 30(1), 23-30.
- Kimmel, S. (2008). Warfarin therapy: in need of improvement after all these year. *Expert Opin Pharmacother*, 9(5), 677–686. Doi:10.1517/14656566.9.5.677.
- Kudzi, W., Yao, S., Dzudzor, B., Olayemi, E., Tetteh, E., y Harry, R. (2016). Genetic polymorphisms of patients on stable warfarin maintenance therapy in a Ghanaian population. *BMC Res Notes*, 9:507-514. DOI: 10.1186/s13104-016-2306-x.
- Lazo, A., y Kovacs, M. (2010). Predicting warfarin dose. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 16, 426–431. Doi: 10.1097/MCP.0b013e32833b1c6c.
- Lee, J., Aminkeng, F., Bhavsar, A., Shaw, K., Carleton, B., Hayden, M., y Ross, C. (2014). The emerging era of pharmacogenomics: current successes, future potential, and challenges. *Clinical Genetics*, 86, 21-28.
- Li, J., Yang, W., Xie, Z., Yu, K., Chen, Y., y Cui, K. (2016). Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation. *Cardiovascular Disorders*, 18, 96-102. DOI: 10.1186/s12872-018-0837-x.
- Lindpaintner, K. (2002). The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug Discovery. *Nature Reviews*, 1, 463-469.

Lubomirov, R., Telenti, A., y Rotger, M. (2008). Conceptos generales y métodos de estudio en farmacogenética. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26(6),4-9.

Ma, C., Zhang, Y., Xu, Q., Yang, J., Zhang, Y., Lei, G.,...y Tong, G. (2012). Influence of warfarin dose-associated genotypes on the risk of hemorrhagic complications in Chinese patients on warfarin. *Int J Hematol*, 96. 719–728 DOI: 10.1007/s12185-012-1205-8.

Mendoza, N. (2008). *Farmacología Médica*. México: Editorial Médica Panamericana.

Menéndez, M.; Castro, P.; Suazo, I. y Díaz, R. (2016). Farmacogenética en la Enfermedad de Parkinson: Influencia de Polimorfismos Genéticos Sobre los Efectos de la Terapia Dopaminérgica. *IMedPub Journals*, 12 (3). 1-8. DOI: 10.3823/1308.

Molden, E., Okkenhaug, C., y Ekker, E. (2010). Increased frequency of CYP2C9 variant alleles and homozygous VKORC1\*2B carriers in warfarin-treated patients with excessive INR response. *Eur J. Clin Pharmacol*, 66, 525-530. DOI: 10.1007/s00228-010-0813-6.

Mulet, D., Ramírez, C., Abreu, G., Pérez, J., y Pérez, J.A. (2012). Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos*, 10(2). Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2012000300002&script=sci\\_abstract](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2012000300002&script=sci_abstract).

Muñoz, R., Gállego, J., Herrera, M. (2008). Nuevas perspectivas en el manejo de la hemorragia intracraneal. *An. Sist. Sanit. Navar*, 31(1), 47-59. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v31s1/original4.pdf>.

Nakamura, K., Obayashi, K., Araki, T., Aomori, T., Fujita, Y., Okada, Y., Kurabayashi, M., Hasegawa, A., Ohmori, S., Nakamura T., y Yamamoto, K. (2011). CYP4F2 gene

polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01317. x.

Oner, G., Langaee, T., Feng, H., Buyru, N., Ulutin, T., Hatemi, A., Siva, A., Saip, S., y Johnson, J. 2008. VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms are associated with warfarin dose requirements in Turkish patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 64, 889–894. DOI: 10.1007/s00228-008-0507-5.

Ortiz, L., y Tabakn, R. (2012). Farmacogenómica en la práctica clínica. *Rev. med. clín. Condes*, 23(5) 616-621.

Palacio, L., Falla, D., Tobon, I., Mejía, F., Lewis, J., Martínez, A., y Camargo, M. (2010). Pharmacogenetic Impact of VKORC1 and CYP2C9 Allelic Variants on Warfarin Dose Requirements in a Hispanic Population Isolate. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasi*, 16(1), 83-89. Doi:10.1177/1076029608330472.

Peña, G. (2015). *Frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos en los genes CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2 en pacientes colombianos anticoagulados con warfarina (Tesis de postgrado)*. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Colombia.

Perera, M., Cavallari, L., Limdi, N., Gamazon, E., Konkashbaev, A., Daneshjou, R., ... y Johnson, J. (2013). Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. *Lancet*, 382, 790–96.

Peters, E., y McLeod, H. (2008). Ability of whole-genome SNP arrays to capture ‘must have’ pharmacogenomic variants. *Pharmacogenomics. Future science group*, 9(11), 1573-1577.

Piñar, G. (2014). Hemorragia retroperitoneal espontánea. *Revista Médica de Costa Rica*, 73(618), 131-134. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/618/art25.pdf>.

- Quintero, J. (2010). Cincuenta años del uso clínico de la warfarina. *Investigación Clínica*, 51(2), 269-287.
- Quiñones, L., Roco, A., Cayun, J., Escalante, P., Miranda, C., Varela, N., ... y Lares, I. (2017). Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Med Chile*, 145, 483-500.
- Rodríguez, R. (2013) *Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México. (6ª. ed.)
- Sabater, J. y Sabater, G. (2010). *Medicina Personalizada Posgenómica*. Barcelona, España: ELSEVIER MASSON.
- Salazar, M., Peralta, C., y Pastor, F. (2009). *Tratado de psicofarmacología*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Schwarz, I., Stein, M. (2008). Genetic determinants of dose and clinical outcomes in patients receiving oral anticoagulants. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 80(1), 7-12. DOI: 10.1016/j.clpt.2008.04.008.
- Shendre, A., Brown, T., Liu, N., Hill, C., Beasley, M., Nickerson, D., y Limdi, N. (2016). Race-Specific Influence of CYP4F2 on Dose and Risk of Hemorrhage Among Warfarin Users. *Pharmacotherapy Publications*, 36(3), 263-272. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26877068>.
- Sosa, M., y González, T. (2014). Warfarina: co-medicación y posibles interacciones. *Biomedicina*, 6 (2), 6-35.
- Talevi, A., Quiroga, P., y Ruiz, E. (2016). *Procesos biofarmacéuticos*. La Plata: Editorial de la Universidad de la Plata.

- Thompson y Thompson. (2008). *Genética en medicina*. 4 ed. California, Estados Unidos: ELSEVIER MASSON.
- Tomek, A., Matoska, V., Kolarova, T., Neumann, J., Sramek, M., Sarbochova, I., Taborsky, L., Bojar, M., Goetz, P., y Serebruany. (2013). The Bleeding Risk during Warfarin Therapy Is Associated with the Number of Variant Alleles of CYP2C9 and VKORC1 Genes. *Cardiology*, 125, 182–191. DOI: 10.1159/000350407.
- Tsaioun, K., y Kates, Steven. (2011). *ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide*. New Jersey, Estados Unidos: Wiley.
- Velázquez, B., Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J., Moro, M., ... y Portoles, A. (2008). *Farmacología Básica y Clínica*. 18 ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Villanueva, C., García, J., y Hervás, A. (2016). Hemorragia gastrointestinal. En Montoro, M., García, J. *Práctica clínica en gastroenterología y hepatología* (pp. 55-85). Madrid, España, CTO Medicina.
- Wei, M., Ye, F., Xie, D., Zhu, Y., Tao, Y., y Yu, F. (2012). A new algorithm to predict warfarin dose from polymorphisms of CYP4F2, CYP2C9 and VKORC1 and clinical variables: Derivation in Han Chinese patients with non valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost*, 107, 1083-1091. DOI:10.1160/TH11-12-0848.
- Wypasek, E., Branicka, A., Awsiuk, M., Sadowski, J., y Undas, A. (2014). Genetic determinants of acenocoumarol and warfarin maintenance dose requirements in Slavic population: A potential role of CYP4F2 and GGCX polymorphisms. *Thrombosis Research*, 134, 604-609. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.022>.
- Wypasek, E., Branicka, A., Awsiuk, M., Sadowski, J., y Undas, A. (2014). Genetic determinants of acenocoumarol and warfarin maintenance dose requirements in Slavic population: A

potential role of CYP4F2 and GGCX polymorphisms. *Thrombosis Research*, 134, 604–609.  
DOI: 10.1016/j.thromres.2014.06.022.

Yurgaky, J., y Rodríguez, F. (2009). Warfarina: uso contemporáneo. *Revista Med*, 17(1), 107-115.  
Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91020345015>

Zhang, H., Ma, K., Liu, W., Yang, F., Liu, J., y Zhou, H. (2016). Impact of CYP2C19 gene polymorphism on warfarin maintenance doses in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Gene*, 591, 80–84. DOI: 10.1016/j.gene.2016.06.046