

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

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

**Título de la investigación:**

Análisis de la influencia de las variantes alélicas del Gen CYP2C9 sobre el metabolismo de la Warfarina para el establecimiento de una terapia personalizada en pacientes de 65 a 90 años anticoagulados en un periodo de mayo a diciembre del 2024

**Nombre de la estudiante:**

Valeria Peña Castro

**Tutora:**

Clemencia Cruz Dyachkov

**Sede San José**

**Julio, 2024**

## I. Resumen

Con el fin de describir la influencia de los polimorfismos del gen CYP2C9 sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Warfarina en pacientes entre los 65 a 90 años se realizó una revisión bibliográfica comparando distintos estudios realizados en pacientes de diferentes poblaciones. Los resultados muestran como la presencia de las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 llegan a afectar en gran medida la seguridad del tratamiento que se va a administrar, debido a que la capacidad de metabolización se ve disminuida, al igual que afecta de manera indirecta la eficacia del mismo, aparte de que la frecuencia con la que estos aparecen va a depender significativamente de la población de la cual proviene el paciente a tratar.

En segundo lugar, se buscó evaluar distintas estrategias posológicas óptimas para ajustar la dosis de Warfarina en pacientes que presentaron variantes del gen CYP2C9, tomando en cuenta que la dosis estándar de la Warfarina es de 5 mg/día. Por medio de la revisión de la literatura existente del tema se logra observar que en pacientes geriátricos hay que tener cuidado con respecto a las dosis que se van a administrar por distintos problemas relacionados a la edad y así evitar o minimizar los riesgos asociados al tratamiento. En particular los portadores del alelo CYP2C9\*2 van a requerir una reducción de aproximadamente un 17% de la dosis estándar, mientras que aquellos pacientes que presenten la variante CYP2C9\*3 va a requerir una disminución de 37% debido a su marcada disminución en la capacidad de metabolizar la Warfarina.

Finalmente se tenía como objetivo comparar lo mencionado en la literatura sobre la interacción molecular entre la Warfarina y la enzima CYP2C9 en condiciones óptimas y en presencia de las variantes genéticas, específicamente el alelo CYP2C9\*3, esto por medio de métodos de anclaje molecular. Los modelos demostraron que las variantes afectan indirectamente la interacción de la S-Warfarina con la enzima CYP2C9, esto debido al cambio que se presenta de Ile359Leu, provocando una pérdida de interacciones que hacen posible el proceso de oxidación del medicamento, lo cual va a provocar una disminución en la velocidad con la cual se realiza el metabolismo de la Warfarina, esto respalda los hallazgos clínicos sobre la necesidad de ajustes en la dosis de los pacientes que presentan dichas variantes.

## II. Agradecimientos

Primeramente, agradezco a Dios por guiarme de manera correcta para poder lograr este sueño y haberme acompañada en cada momento de la carrera.

Gracias a mi madre por siempre apoyarme en cada momento de la carrera, por su paciencia al escucharme hablando sobre temas de la universidad y por siempre estar ahí cuando más la necesitaba; por enseñarme que nunca tenemos que olvidar de dónde venimos ni a donde queremos llegar, aunque todo se ponga de cabeza. Por velar siempre por mí, desde que estuviera comiendo cuando me tocaba estar todo el día en la U hasta esperarme todas las noches a que llegara a casa.

Gracias a mi padre, por siempre demostrarme de lo que soy capaz, nunca dudar sobre lo que estaba haciendo o del por qué elegí esta carrera, por ayudarme en el proceso de poder seguir estudiando, gracias por estar pendiente de cómo me sentía en el transcurso de este proceso y estar interesado en lo que estaba realizando.

Gracias a mis abuelos, por preocuparse por mí en cada momento, por cada comentario y felicitación, por confiar siempre en mí y en mi capacidad, de nunca dudar en que iba a llegar a hasta este punto y convertirme en la persona que quiero ser.

Gracias a mi tutora por todo el tiempo que me brindó, por acompañarme y guiarme en este proceso y a mis profesores a lo largo de la carrera.

Gracias a mis amigos, por siempre estar ahí, por nunca dejar que me rindiera, por siempre hacerme reír y hacer esta etapa de mi vida fuera maravillosa, por escucharme llorar, reír y repetir la materia 150 veces.

### III. Dedicatoria

Quiero dedicar este proyecto primeramente a Dios por guiarme en esta etapa de mi vida, por darme la oportunidad de vivir esta experiencia y por el crecimiento personal que he tenido durante este proceso.

Especialmente a mis padres que siempre estuvieron presentes en este proceso, por ayudarme económica y emocionalmente a lo largo de la carrera, gracias porque por ellos pude concluir con esta período de mi vida.

## IV. Tabla de contenido

1. Introducción .....	11
1.1. Planteamiento del problema .....	13
1.2. Objetivos.....	15
1.2.1. Objetivo general.....	15
1.2.2. Objetivos específicos .....	15
1.3. Justificación.....	16
1.4. Antecedentes.....	20
1.4.1. Antecedentes internacionales.....	20
1.4.2. Antecedentes nacionales .....	24
2. Marco teórico .....	27
2.1. Adulto mayor.....	27
2.1.1. Fisiología del adulto mayor .....	29
2.1.2. Enfermedades del adulto mayor.....	31
2.1.3. Respuesta farmacocinética del adulto mayor.....	35
2.1.4. Adhesión al tratamiento .....	37
2.2. Polimorfismos genéticos .....	38
2.2.1. Tipos de polimorfismo.....	39
2.2.2. Mecanismos de detección y análisis .....	41
2.2.3. Influencia en las enfermedades .....	43
2.2.4. Importancia en medicina de precisión .....	44
2.3. Gen CYP2C9 y su enzima CYP2C9 .....	45
2.3.1. Polimorfismos del gen CYP2C9.....	49
2.3.2. Influencia de la enzima CYP2C9 en eficacia y seguridad de Warfarina.....	51
2.3.3. Afectación en el metabolismo de Warfarina.....	52
2.4. Warfarina.....	54
2.4.1. Historia y desarrollo.....	54
2.4.2. Mecanismo de Acción .....	55
2.4.3. Farmacocinética y farmacodinamia .....	56
2.4.4. Indicaciones terapéuticas .....	59
2.4.5. Interacciones, efectos adversos y complicaciones .....	60

2.4.6. Poblaciones especiales y farmacogenética .....	63
3. Marco metodológico .....	66
3.1. Enfoque metodológico.....	66
3.2. Tipo de investigación .....	67
3.3. Fuentes de información .....	67
3.4. Criterios de búsqueda .....	68
3.5. Criterios de inclusión y exclusión .....	70
4. Análisis de resultados.....	73
5. Conclusiones .....	125
6. Recomendaciones.....	126

## V. Lista de tablas

Tabla 1. Cambios biológicos del adulto mayor .....	30
Tabla 2. Enfermedades crónicas presentes en el adulto mayor .....	33
Tabla 3. Ejemplos de medicamentos para los cuales en la enzima CYP2C9 es responsable de más de 25% del aclaramiento metabólico .....	49
Tabla 4. Dosis requeridas de medicamento para cada alelo del gen CYP2C9.....	52
Tabla 5. Farmacocinética de Acenocumarol, Fenprocumón y Warfarina.....	58
Tabla 6. Medicamentos que interaccionan con la Warfarina .....	62
Tabla 7. Criterios de búsqueda .....	68
Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión .....	70
Tabla 9. Resumen de hallazgos .....	86

## VI. Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Estructura química de la Warfarina.....	55
Ilustración 2. Ciclo de la vitamina K.....	56
Ilustración 3. Frecuencia con la que se presentan las variantes alélicas.....	85
Ilustración 4. Clasificación de las variantes alélicas según su afectación en la capacidad de metabolizar fármacos.....	86
Ilustración 5. Comparación de las dosis de Warfarina según las variantes alélicas del gen CYP2C9 en pacientes anticoagulados.....	93
Ilustración 6. Comparación de dosis de Warfarina en pacientes portadores y no portadores de las variantes CYP2C9*2 y CYP2C9*3 .....	95
Ilustración 7. Esquema de dosificación basado en factores genéticos del paciente .....	101
Ilustración 8. Imagen en 2D de el enantiómero S-Warfarina.....	103
Ilustración 9. Grupo hemo presente en la proteína CYP2C9 .....	104
Ilustración 10. Reacción de Fenton .....	106
Ilustración 11. PDB 1OG5, correspondiente a la enzima CYP2C9 .....	107
Ilustración 12. Interacciones clave de los aminoácidos de S-Warfarina en el sitio activo del CYP2C9.....	108
Ilustración 13. Interacción indirecta entre grupo hemo y S-Warfarina en el sitio activo del CYP2C9.....	110
Ilustración 14. Interacciones clave de los aminoácidos con la S-Warfarina en el sitio activo del CYP2C9.....	111
Ilustración 15. Interacciones clave entre los aminoácidos y la S-Warfarina en la variante mutada CYP2C9*3.....	114
Ilustración 16. Interacción de arginina 97 y prolina 367 con S-Warfarina en el sitio activo de CYP2C9.....	117
Ilustración 17. Interacción de arginina 97 y prolina 367 con S-Warfarina en la variante mutada CYP2C9*3.....	118
Ilustración 18. Distancias entre la prolina 367 y la S-Warfarina en pacientes sin presencia de CYP2C9.....	121
Ilustración 19. Distancias entre la prolina 367 y la S-Warfarina en pacientes con presencia de CYP2C9*3.....	122

## Lista de abreviaturas

FDA	Food and Drug Administration
TRT	Tiempo de rango terapéutico
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
AVK	Antivitamina K
RAM	Reacción adversa a medicamento
INR	Índice internacional normalizado
PCR	Reacción de cadena polimerasa
Pro	Prolina
Arg	Arginina
Ile	Isoleucina
Leu	Leucina
SNP	Polimorfismo nucleótido simple
FA	Fibrilación auricular
RFLPS	Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción
STR	Polimorfismo de secuencias cortas repetitivas
VO	Vía oral
IM	Vía intramuscular
SC	Vía subcutánea
VNTR	Número variable de repeticiones en tándem
TVT	Trombosis venosa profunda
PDB	Protein Data Bank

## **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1. Introducción

La búsqueda de estrategias terapéuticas con anticoagulantes de manera individualizada se encuentra influenciada por factores como el envejecimiento, el surgimiento de patologías, especificidad metabólica y los problemas relacionados con la medicación específicamente con Warfarina<sup>1</sup>. Sobre este contexto, la presente investigación busca enfocarse en la exploración de la influencia de las variantes alélicas del Gen CYP2C9 en el metabolismo de la Warfarina, con el propósito de establecer pautas para la individualización de la terapia en pacientes con edad avanzada que utilizan Warfarina para tratar distintas patologías que requieren un anticoagulante.

En las últimas décadas, la farmacogenética ha sobresalido como una herramienta sumamente útil para personalizar la terapia médica. La farmacogenética estudia la posible influencia que presentan las variaciones genéticas, o sea, las secuencias de ADN en la respuesta de un fármaco en específico, actualmente, no se sabe cuántos genes están implicados en este proceso desde el momento en el que se administra el fármaco y se pone en contacto con el organismo humano, sin embargo, se tiene conocimiento de que el perfil genético de las personas no cambia durante toda su vida, a diferencia de variables clínicas, medioambientales y otras que afectan el funcionamiento del fármaco<sup>2</sup>.

Actualmente, la farmacogenética es un método de práctica clínica aprobado por la FDA, se realiza la implementación de etiquetas con información de los biomarcadores y la manera de empleo correcto, con el fin de realizar ajustes en las concentraciones de los medicamentos de una forma conveniente<sup>2</sup>. Al igual que la farmacogenética, la terapia personalizada también conocida como medicina de precisión, logra tener un enfoque avanzado en el tratamiento de distintas enfermedades, ya que toma en cuenta factores individuales del paciente y su estilo de vida. La gran mayoría de los medicamentos en sus dosis habituales no logran tener el mismo efecto en todos los pacientes tratados, siendo de un 30 a 60% la cantidad de pacientes que responden al tratamiento de forma esperada<sup>3</sup>.

Con el transcurso de los años, se han documentado casos de reacciones desproporcionadas, desconocidas o hasta falta de eficacia de medicamentos, las cuales se

deben en su mayoría a patrones hereditarios individuales de cada paciente. Últimamente, se ha prestado mucho cuidado a los polimorfismos genéticos comunes que pueden llegar a afectar el metabolismo de medicamentos, involucrando a muchos pacientes. Dentro de lo que se estudia en la farmacogenética, se encuentran enzimas que metabolizan los fármacos, proteínas transportadoras de fármacos, receptores de fármacos entre otros parámetros importantes<sup>4</sup>.

Uno de los medicamentos más problemáticos es la Warfarina, desde su descubrimiento a mediados del siglo XX ha sido utilizada como un anticoagulante oral bastante efectivo, además es uno de los medicamentos anticoagulantes más utilizados en Costa Rica para el tratamiento y prevención de eventos tromboembólicos, sin embargo, su dosificación exacta es muy importante debido a que presenta un margen terapéutico bastante estrecho y se debe tomar en cuenta la variabilidad interindividual en la respuesta de este tipo de tratamiento. Entre los factores que influyen en variabilidad se encuentran tanto factores clínicos como genéticos. El Gen CYP2C9 que codifica una enzima del citocromo P450 involucrada en el metabolismo de la Warfarina desempeña un rol crucial en esta variabilidad<sup>5</sup>.

Las variantes alélicas del Gen CYP2C9, específicamente CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3, han sido identificadas como fundamentales en la disminución de la actividad enzimática durante el proceso metabólico de la Warfarina, lo que llega a provocar una eliminación más lenta y por lo tanto un mayor riesgo de existencia de efectos adversos, como lo son las hemorragias, hematomas, sangrado menstrual abundante, entre otros. La prevalencia y en dado caso influencia de estas variables pueden ser significativas en mayor proporción en personas adultas mayores por los cambios fisiológicos que se presentan en su organismo que adicionalmente influenciaron la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos<sup>5</sup>.

El envejecimiento de la población viene de la mano con la existencia de pluripatologías, por consiguiente, un mayor requerimiento de tratamientos farmacológicos, lo que contribuye a la posible implementación de terapias personalizadas. Los pacientes geriátricos se vuelven más vulnerables a ciertas patologías y cambios fisiológicos, lo que puede influir en las dosis establecidas de cada tratamiento<sup>6</sup>. Por lo tanto, es de suma importancia ampliar el conocimiento sobre estrategias que permitan lograr una dosificación óptima para esta población en específico.

## 1.1. Planteamiento del problema

En la actualidad la Warfarina es uno de los medicamentos que se ven más afectados por los cambios genéticos de los pacientes, lo cual se logra evidenciar en la gran variabilidad que puede existir en sus dosis, y la posibilidad de que una mala dosificación pueda causar que los efectos adversos sean graves o, en dado caso, la razón de que el paciente deje de administrar el medicamento y su situación empeore.<sup>7</sup>

Dentro de las poblaciones más frecuentes que presentan estos problemas de dosificación se encuentran los adultos mayores dentro de los 65 a 90 años de edad, quienes, por cambios fisiológicos, suelen presentar modificaciones más drásticas en el metabolismo y eliminación de los fármacos, en resumen, su farmacocinética en sí. Este factor al igual que los cambios genéticos, son gran parte del problema que se presenta a la hora de dosificar la Warfarina en este tipo de población<sup>8</sup>.

El problema central de esta tesis se basa en lograr comprender cómo las variantes alélicas del Gen CYP2C9 afectan el metabolismo de la Warfarina en pacientes adultos mayores, aunque se ha investigado, la información disponible está escasamente interpretada y no concluyente, lo cual dificulta el desarrollo de estrategias de dosificación individualizada. Por lo tanto, es crucial abordar esta fisura de conocimiento y de esta forma poder desarrollar pautas específicas del tratamiento con la Warfarina.

La variabilidad genética es gran parte del problema en el que se centra esta investigación, debido a que puede cambiar la respuesta de los pacientes medicados con Warfarina, el ajuste de la dosis es indispensable para prevenir problemas relacionados, por lo que se debe estudiar individualmente a los pacientes.

La falta de conocimiento en la actualidad sobre la farmacogenética y los beneficios que esta puede brindar a los tratamientos es parte de la problemática existente en este tema; causa una gran limitación al realizar diagnósticos y establecer tratamientos, las variaciones alélicas pueden ser responsables de fallos terapéuticos o problemas relacionados con medicamentos y su consecuente toxicidad. A su vez, se da un gran vacío en el conocimiento que tiene el paciente sobre las variantes que provocan desafíos para su medicación y, por ende, una falta

de confianza con el médico tratante porque el medicamento "no está funcionando" o está provocando efectos no deseados, debido a que estos cambios genéticos aumentan la toxicidad de la Warfarina en el cuerpo.

Según Pantaleón *et al.* "El uso de estos medicamentos en el adulto mayor de 60 años, conlleva siempre el temor de un incremento en el riesgo hemorrágico, lo cual habitualmente ocasiona cierto prejuicio y no se prescribe". Por tanto, se puede considerar una razón para obtener más información sobre los cuidados que se deben tener con esta población referente a los medicamentos y dosis que se les deben administrar para que este cumpla con su objetivo terapéutico y a la vez sea seguro para el paciente<sup>9</sup>.

Existen muchos factores que pueden causar que el resultado de un tratamiento en el adulto mayor no sea el esperado, por ejemplo, los factores farmacológicos y no farmacológicos, gran parte de la población correspondiente a los adultos mayores hospitalizados presentan efectos adversos por la medicación administrada, tomando en cuenta los factores no farmacológicos, el adulto mayor tiende a omitir datos importantes al presentarse en centros hospitalarios, como síntomas que aparecen durante o antes de su medicación<sup>6</sup>.

Otro aspecto a tomar en cuenta es que el adulto pluripatológico va a necesitar más medicamentos, algunos van a ser prescritos por algún médico y otros por automedicación lo cual se denomina polifarmacia, esto dificulta mucho realizar un diagnóstico y a su vez causa problemas relacionados con interacciones. Aparte de eso se debe tomar en cuenta que las personas de edad avanzada tienden a presentar problemas de la memoria, visión y movilidad, por lo cual, tener una buena adherencia al tratamiento es bastante complicado, puede incurrir en errores de medicación, puede olvidarse del horario en las que se las debe tomar o incluso por su movilidad limitada puede no tomarlas porque se le complica mucho<sup>6</sup>.

El fallo constante en la dosificación de medicamentos y la prominente aparición de efectos adversos en los pacientes son causantes del abandono de tratamiento por parte del paciente, por lo que destaca la relevancia de intervenir e investigar esta problemática a profundidad. Se trata, entonces, de encontrar una respuesta a la pregunta principal de la investigación: ¿Cómo influyen las variantes alélicas del Gen CYP2C9 el metabolismo de la Warfarina para el establecimiento de una terapia personalizada en pacientes anticoagulados de 65 a 90 años?

## **1.2. Objetivos**

### **1.2.1. Objetivo general**

Analizar la influencia de la variabilidad del gen CYP2C9 en el metabolismo de la Warfarina utilizada en la terapia personalizada en pacientes de 65 a 90 años anticoagulados.

### **1.2.2. Objetivos específicos**

Describir la actividad de los polimorfismos del gen CYP2C9 en la eficacia y seguridad de la terapia con Warfarina en pacientes de 65 a 90 años.

Distinguir la estrategia posológica óptima para establecer un tratamiento con Warfarina en pacientes de 65 a 90 años caracterizados con variantes alélicas del CYP2C9.

Revisar la literatura científica existente sobre la interacción molecular entre la Warfarina y la enzima CYP2C9 bajo condiciones óptimas, enfocándose en las modificaciones de los residuos ubicados en el sitio activo provocadas por variaciones alélicas en pacientes de 65 a 90 años, para su representación mediante métodos de anclaje molecular *in silico*.

### **1.3. Justificación**

La investigación sobre la posible influencia de las distintas variantes alélicas del Gen CYP2C9 sobre el metabolismo de la Warfarina y su afectación a la terapia personalizada en pacientes geriátricos específicamente de 65 a 90 años de edad anticoagulados, es de suma importancia por el tipo de población a estudiar. Se toma en cuenta que estos pacientes tienden a presentar gran cantidad de problemas en su medicación, como por ejemplo, podrían presentar problemas por la acumulación de fármaco o pérdida de efecto del mismo en el organismo humano por los posibles efectos adversos que se puedan presentar durante la administración del medicamento.

El conocer cuál variante del gen afecta la farmacocinética del medicamento, cómo funciona dicho gen en el cuerpo humano y qué influencia tiene en la eficacia y seguridad de los medicamentos -en este caso los anticoagulantes- podría beneficiar los tratamientos de pacientes anticoagulados y otras patologías. Esto sería un gran avance y una posible solución a problemas de adhesión al tratamiento y variación de dosis de los medicamentos, por lo cual es un tema que debería tomarse en cuenta a la hora de administrar un medicamento o examinar a un paciente o patología que esté presentando anomalías durante la medicación.

Aunque existen avances en los descubrimientos de la farmacogenética aún existen barreras que complican la obtención de nuevas prácticas en la atención al paciente, incluyendo el poco de conocimiento y falta de capacitaciones hacia los profesionales de salud encargados de brindar información y medicamentos de una forma correcta. Esto puede causar un gran vacío de conocimiento sobre el por qué un tratamiento no funciona de manera adecuada o causa efectos que provocan que el paciente no se apegue al mismo. El desafío actual de la terapia personalizada es lograr definir los distintos perfiles genéticos individuales y poblacionales para predecir la respuesta que va a tener un medicamento en el cuerpo humano.

Al tener un mayor conocimiento sobre información genética individualizada de los pacientes, aparte de factores clínicos y de la vida cotidiana relacionados con la afectación del medicamento en el cuerpo humano, puede lograr que la terapia personalizada dé mejores

resultados disminuyendo así los efectos que se dan por una mala dosificación. De esta manera, se beneficiaría no solo la salud de los adultos mayores anticoagulados, sino que también la de distintos pacientes; esta estrategia se podría aplicar en tratamientos de otras patologías y otro tipo de pacientes, representando un beneficio mayor para la salud pública en general, al igual que un mejor manejo de parte de los profesionales de salud sobre temas de medicamentos y problemas de adhesión a tratamiento.

Actualmente la metodología para dosificar la Warfarina en adultos mayores se basa en hacer una historia clínica detallada para conocer padecimientos del paciente, medicamentos que utiliza para tratar estas comorbilidades y el estado funcional actual del paciente, además de realizar pruebas de laboratorio incluyendo pruebas de función renal y hepática. Para ajustar la dosis se hace un estudio que se basa en realizar monitoreos del Índice Internacional Normalizado (INR) y algoritmos de ajuste que son basados en los resultados del INR y otros factores clínicos. Otro aspecto a considerar son las interacciones medicamentosas y cambios fisiológicos del individuo, ya que logran comprometer el funcionamiento adecuado de la Warfarina en el cuerpo del paciente provocando resultados decadentes<sup>10</sup>.

Como menciona García:

Los anticoagulantes (en especial los antivitamina K o AVK por sus siglas) tienen un manejo muy complejo y un estrecho margen terapéutico, por lo que están frecuentemente implicados en eventos adversos (siendo el sangrado la principal preocupación) son medicamentos que motivan ingresos hospitalarios urgentes o que prolongan la hospitalización, por lo que se requiere un cuidadoso equilibrio entre los riesgos trombóticos y hemorrágicos.<sup>11</sup>

La Warfarina es un medicamento con bastantes desafíos en su dosificación ya que presenta cierta sensibilidad hacia el gen CYP2C9, varios estudios analizados han asociado la presencia de alelos con distintos fenotipos enlazados con el tratamiento de dicho fármaco. Con estos estudios se logra demostrar la existencia de una fuerte relación entre los alelos del gen CYP2C9 con la disminución de la dosis en tratamientos con Warfarina, lo que indica que estas variantes genéticas aumentan la sensibilidad de este medicamento<sup>12</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la población geriátrica es una población susceptible a padecer distintas enfermedades por su edad, entre estas se encuentran las enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas, siendo estas dos las causas más comunes de muerte en adultos mayores, lo que hace que tratamientos anticoagulantes como la Warfarina sean una opción necesaria a tomar en cuenta.<sup>12</sup> Sin embargo, con el envejecimiento se presentan cambios fisiológicos que afectan la eficacia de la Warfarina en el cuerpo y, por consiguiente, proporcionan efectos no deseados. Los pacientes de edad avanzada tienden a presentar mayores cambios a nivel farmacocinético y farmacodinámico, por tanto, el tener conocimiento de cómo tratar estos cambios y cómo se modifican las dosis dependiendo de estas alteraciones, contribuiría a una disminución en la aparición de efectos adversos en estos tratamientos.

Los cambios fisiológicos son parte del proceso biológico del cuerpo, sin embargo, pueden llegar a afectar el efecto del fármaco en el cuerpo. Uno de los cambios que más se evidencia es el metabolismo del adulto mayor, ya que presentan una disminución en la función hepática y reducción del flujo sanguíneo hepático, cambiando así la farmacocinética del medicamento en el cuerpo humano, este cambio es de suma importancia.

Se observan modificaciones farmacocinéticas de la absorción, en cuanto que el adulto mayor presenta un vaciado gástrico retardado, menos superficie de absorción, menos movilidad intestinal entre otros. En temas de distribución del fármaco, se tiene menos albúmina plasmática, menor cantidad de masa magra, entre otros, por lo cual se puede reducir el margen terapéutico y aumentar la posibilidad de riesgo de toxicidad. Con respecto al metabolismo, se debe tomar en cuenta que la función hepática se ve comprometida por varios cambios fisiológicos. Por ejemplo, se da una disminución del tamaño y flujo sanguíneo hepático que afecta la capacidad del hígado de metabolizar los fármacos, aparte de esto se da una reducción de las enzimas del citocromo CYP450 que es de las esenciales del metabolismo de muchos fármacos como la Warfarina y también puede aparecer lo que es una disminución de la masa hepática que provoca una menor capacidad metabólica del hígado<sup>13</sup>

En temas de eliminación se considera que una función renal disminuida afecta bastante este proceso, la Warfarina no se excreta necesariamente a nivel de riñones, sin embargo, los metabolitos sí, aunque se consideran inactivados, su acumulación en el cuerpo puede hacer

que se requiera un ajuste de dosis por riesgo de una sobredosificación en personas que usen de manera prolongada dicho fármaco. De la misma forma, puede causar interacciones con medicamentos que, como se mencionó, es muy común la polimedicación en población geriátrica, algunos de los fármacos administrados pueden llegar a competir por la excreción renal, lo que indirectamente puede llegar a afectar la farmacocinética de la Warfarina<sup>13</sup>.

Esta tesis presenta un gran aporte social ya que el conocimiento contribuiría a una mejora en la eficacia y seguridad de la Warfarina y una consecuente reducción de riesgos y complicaciones como hemorragias y trombosis que se pueden dar durante el tratamiento, ya sea por sobredosificación o por subdosis. Al reducir la aparición de efectos adversos se disminuiría la carga sobre los sistemas de salud públicos y privados del país además de menos gasto de recursos médicos y hospitalarios.

Una mejor comprensión sobre el tema aportaría a una mejor educación de los profesionales de la salud y del paciente en cuanto que el profesional podría conocer cómo manejar este tipo de situaciones y, a su vez, explicar al paciente el porqué de lo que se está manifestando en su organismo y cómo intervenir. Aparte de que se resaltaría la mejora de la educación e información que se les da a los pacientes y familiares sobre el tratamiento y medicamentos administrados para el mismo. La implementación de metodologías innovadoras y llenar vacíos de conocimiento actual sobre las variantes alélicas como el gen CYP2C9 y su afectación, contribuiría a implementar técnicas de genética, farmacología y medicina, fomentando la colaboración de la biomedicina.

A su vez, los hallazgos que se den en esta investigación podrían brindar información para lograr actualizar las guías clínicas y políticas de salud relacionadas con el uso de la Warfarina, el indicio para incluir otras terapias anticoagulantes, manejo de dosis en el adulto mayor, tratamiento de distintas patologías y avances sobre la medicina personalizada. Así se logrará que los profesionales de la salud, como los farmacéuticos, estén capacitados para establecer estrategias de dosificación en conjunto, con el fin de obtener mejores resultados y evitar la falta de adherencia al tratamiento. El farmacéutico podrá promover la seguridad del paciente y aplicar los conocimientos adquiridos en las terapias personalizadas.

## 1.4. Antecedentes

### 1.4.1. Antecedentes internacionales

En Suiza en el año 2024 se realizó un estudio a cargo de Stuby *et al.*<sup>14</sup> titulado "Terapia anticoagulante oral en adultos mayores" en el cual se estudian los efectos de los cambios fisiológicos relacionados con la edad, la seguridad y eficacia de los anticoagulantes orales tomando en cuenta las afecciones presentes en pacientes geriátricos.

Esto se realizó por medio de revisión bibliográfica que incluyó factores como la fragilidad, el metabolismo, riesgos de caída, desnutrición, entre otros. Con esta información se concluye que para poder brindar un buen tratamiento al paciente se debe tener en cuenta las características de estos y con base en eso fomentar la toma de decisiones con respecto a continuar o suspender el tratamiento de anticoagulantes orales<sup>14</sup>.

La farmacogenética, como se señala en el estudio de Stuby *et al.*, juega un papel en el mejoramiento de la terapia personalizada, por consiguiente la investigación presente va a proporcionar una base para la implementación de terapias personalizadas en la población geriátrica anticoagulada.

Wanounou *et al.*<sup>15</sup>, realizaron un estudio con el nombre de "El impacto de la variante alélica CYP2C9\*11 en la farmacocinética de la fenitoína y la (S)-warfarina", situado en Israel en el año 2022, con el fin de conocer la proporción de la disminución que se presenta en la actividad del gen CYP2C9 entre los portadores del alelo CYP2C9\*11.

Esto se logró mediante sustratos prototipos del CYP2C9, fenitoína y Warfarina, con un total de 150 participantes, no fumadores, tenían entre 18 y 50 años, con buena salud. El estudio se evaluó en dos etapas sucesivas con al menos 1 semana de distancia en donde hacían ayunos nocturnos y se les administraron 300 mg de fenitoína y a la semana siguiente 20mg de Warfarina, se recolectaron muestras de orina y sangre para realizar los distintos estudios como análisis genéticos, de p-HPPH en orina y análisis de plasma. Con los resultados de

estos análisis se obtuvo la información necesaria para confirmar que la presencia de la variante CYP2C9\*11 se ve implicada en la disminución de la capacidad metabólica hacia los sustratos administrados, siendo la Warfarina la del cambio más notable al tener una reducción del 50% en comparación con los portadores del gen original.

Dicho antecedente brinda la información necesaria para conocer cómo estudiar las variantes alélicas que influyen en el metabolismo de la Warfarina.

Moraes *et al.*<sup>16</sup>. En su estudio en Brasil en 2020 titulado "Empoderamiento del enfermero a través de la farmacogenética", buscaron la existencia de distintos elementos que demostraran o, en dado caso, justificaran el uso de métodos como la farmacogenética en casos específicos en Brasil.

Se realizó por medio de un estudio cuantitativo, transversal, observacional y descriptivo, con participantes sanos, todos mayores de 40 años y de ambos sexos, dando una muestra total de 67 participantes, a los cuales se les extrajeron 4 ml de sangre que se utilizó para obtener información genética. De lo cual se concluyó que sí existe evidencia clara que la genotipificación de los alelos 2 y 3 es relevante y logra respaldar la aplicación de la farmacogenética en la estructuración y administración de los fármacos, de esta forma la dosis de estos se logra evaluar para disminuir el riesgo de efectos adversos al que está expuesto el paciente.

Dicho estudio proporcionó información de la identificación sobre las variantes genéticas y su afectación al metabolismo de medicamentos como la Warfarina, de tal forma que al poder identificarlas se podría realizar un mejor ajuste de dosis y, por consiguiente, un mejor tratamiento para los pacientes de edad avanzada.

Negaresh *et al.*<sup>17</sup>., en Nicaragua, en el año 2020, realizaron una investigación con el nombre de "Polimorfismos genéticos CYP2C9 y VKORC1-1639 implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de warfarina en población latinoamericana", con el objetivo de conocer la frecuencia con la que se presentaban las variantes alélicas del gen CYP2C9 en una población en específico de Latinoamérica.

Para dicha investigación se realizó una búsqueda bibliográfica en la cual se utilizaron solo artículos científicos en inglés y español que estuvieran entre las fechas de 2001 y 2018,

utilizando bases de datos como Pubmed, SciELO, entre otras y palabras claves como polimorfismo genético, gen CYP2C9, gen VKORC1 y Latinoamérica, se obtuvo información de 402 artículos en total, aparte de esto se realizó un estudio con 2830 pacientes latinoamericanos a los que ya se les administraba Warfarina. Con los resultados de esta investigación se logró concluir que la frecuencia con la que estas variantes se presentan da paso a indicar los genotipos a evaluar en estas poblaciones para administrar algún medicamento como lo es la Warfarina.

Agrawal *et al.*,<sup>18</sup> en su investigación realizada en Chicago, en el año 2020, titulada "Impacto de los fármacos que interactúan con CYP2C9 en la farmacogenómica de la warfarina", trataron de conocer la asociación de medidas a largo plazo de eficacia y estabilidad de la Warfarina con el genotipo CYP2C9/VKORC1.

Esto se realizó con 12 722 participantes iniciales, de los cuales solo 401 cumplían con los criterios. A estos se les consultó sobre la prescripción de Warfarina, mediciones de INR (Índice Internacional Normalizado), tiempo que llevan administrando este medicamento, entre otros datos. Con estos datos obtenidos de los estudios realizados se logró verificar que el Gen CYP2C9/ VKORC1 es un predictor de la variabilidad del INR, al igual que se puede observar que la explosión a fármacos que pueden llegar a presentar alguna interacción con el gen CYP2C9 puede ser más predictiva, lo que logra mostrar que los distintos fenómenos farmacogenómicos que tienen relación con la Warfarina pueden confundirse con administración simultánea de otros medicamentos.

Al analizar las variantes alélicas del gen CYP2C9 y la interacción que se puede dar con otros medicamentos en el metabolismo de la Warfarina se podrían realizar ajustes de dosis y monitoreos de los pacientes para mejorar los resultados de la terapia a administrar.

En Chile, en el año 2018, Quiñones *et al.*,<sup>19</sup> en su trabajo denominado "Farmacogenómica: Aplicaciones Cardiovasculares" querían dar una visión de la farmacogenética en los tratamientos cardiovasculares y la posibilidad de utilizarlos en la consulta clínica.

Para realizar este trabajo revisaron ciertos estudios anteriores sobre el tema. Dentro de estos se encontraron estudios sobre la Warfarina, el Acenocumarol y las estatinas,

específicamente sobre cómo este gen puede llegar a afectarlas. Con la información recolectada lograron concluir que, aunque estos estudios están en etapas iniciales y no tienen resultados precisos, se podría llegar a esperar que más adelante la farmacogenómica en el tratamiento cardiovascular sea muy beneficiosa para el paciente y el tratamiento en sí.

La tesis a desarrollar busca proporcionar bases sólidas para mejorar la terapia personalizada en la población geriátrica anticoagulada, al poder identificar las variantes del Gen CYP2C9 que influyen en el metabolismo se lograría realizar ajustes precisos de las dosis y a su vez una mejor respuesta del tratamiento.

Daly *et al.*<sup>20</sup> en el año 2018 realizaron un estudio en Inglaterra con el nombre de ‘Farmacogenómica de CYP2C9: consideraciones funcionales y clínicas’; el cual tenía como objetivo el comprender la influencia del CYP2C9 en los medicamentos, ya que puede afectar la capacidad para metabolizarlos.

En su estudio implementaron varias metodologías como ensayos bioquímicos, algoritmos computacionales y el escaneo de mutaciones profundas; utilizaron un sistema genotipo-fenotipo acoplado y presión selectiva para lograr hacer una medición de la actividad o en dado caso estabilidad de cada variante estudiada. Con estos resultados se logró ver que este tema no solo ayuda a guiar sobre la toma de decisiones al brindar un recurso sobre la problemática funcional de las variantes del CYP2C9, sino que permite predecir estas variantes.

Al comprender los datos indicados en la investigación de Daly *et al.* se logra conocer el impacto que tienen las variantes en el efecto de diversos medicamentos, lo cual contribuye a un mejor entendimiento de cómo la genética del cuerpo humano logra crear la necesidad de una terapia personalizada.

En Colombia, en el año 2010, Isaza *et al.*<sup>21</sup> realizaron una investigación denominada ‘Farmacogenética’ con el objetivo de poder demostrar el aporte que tienen variantes como la genética, demografía, entre otros, sobre la posología de mantenimiento con Warfarina.

Para esto, realizaron un estudio con 145 adultos de ambos sexos, previo al estudio cada participante registró sus datos y cada uno de ellos estaba dentro del estándar de los genes CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 y PROC. La identificación de los genotipos y la medición de

las concentraciones en sangre se realizaron mediante mini-secuenciación y HPLC, en cada caso. Con los resultados obtenidos concluyeron que al tener en cuenta las variables clínicas y farmacogenéticas puede mejorar el balance entre seguridad y eficacia de la Warfarina. Sin embargo, para implementar un algoritmo de dosificación basado en farmacogenética, es necesario contar con evidencia obtenida a través de ensayos clínicos.

Dicha investigación logra confirmar que el tomar en cuenta variables individuales del ser humano, como su genética, contribuiría a mejores resultados en las terapias de los pacientes tratados con Warfarina, de modo que su ajuste de dosis sea más exacto y fácil de realizar.

#### **1.4.2. Antecedentes nacionales**

Céspedes *et al.*<sup>22</sup>, en su estudio nombrado ‘Relevancia de la ascendencia para la variabilidad de los polimorfismos de las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 en una población multiétnica costarricense’; realizado en Costa Rica en el año 2016, propone describir la diversidad de los polimorfismos de los genes CYP2C9, CYP2C19 Y CYP2D6 en la población de este país.

Para esto se realizó un estudio con 448 personas sanas, se les realizaron muestras de ADN obtenidas del biobanco de ADN de la Facultad de Biología de la Universidad de Costa Rica, las cuales fueron recolectadas y almacenadas después de la aprobación de las juntas revisoras. Como resultado de estos estudios, se observa que no se logra establecer una conexión entre la ancestría y el polimorfismo del gen CYP2C9, por lo cual se necesitan más estudios.

Esta investigación da a conocer los pocos estudios que se han realizado en el país, por lo cual investigar sobre la genética de la población daría pie a Costa Rica a obtener resultados más eficaces y seguros para el paciente, así como pautas para individualizar la terapia proporcionada en los sistemas de salud nacionales.

En el estudio titulado "Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica" realizado en el año 2012 por Arrieta *et al.*<sup>23</sup> sobre la importancia de la farmacogenética y los posibles genes implicados en las modificaciones de la reacción de los fármacos como la presencia de reacciones adversas.

Se realizó por medio de una revisión bibliográfica de literatura relacionada, dentro de esta se encontraron varios genes presentes en la población costarricense que pueden afectar el metabolismo de los fármacos. Con la información que recopilaron se logra demostrar que la terapia farmacológica en Costa Rica se podría beneficiar al realizar un proyecto en donde se tome en cuenta características genéticas de los pacientes para comprender cómo administrar los tratamientos.

Dicho estudio da a entender la importancia que tiene la farmacogenómica en la terapia personalizada, ya que se toman en cuenta características individuales de los pacientes mejorando el efecto de los medicamentos en el cuerpo del ser humano. Para la presente investigación, estos términos son de suma importancia ya que es evidente la falta de estudios por realizar para mejorar el tratamiento que se le brinda a los pacientes.

## **CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO**

## 2. Marco teórico

En esta sección se contextualiza la relevancia de los factores genéticos en la farmacoterapia personalizada en la población geriátrica, refiriéndose específicamente a la Warfarina, para esto se describen conceptos que darán un aporte a la investigación además de lograr un mejor entendimiento del tema a presentar, involucrando la afectación del adulto mayor debido a los cambios que se presentan en su organismo, la importancia de la farmacogenética y los diferentes genes implicados en estos procesos.

### 2.1. Adulto mayor

La población geriátrica cada vez aumenta más en el país, por tanto, es necesario conocer la definición de este concepto. Según el Sistema Costarricense de Información Jurídica el adulto mayor es "Toda persona de sesenta y cinco años o más." <sup>24</sup> (cap. II) y concuerda con la información establecida en la Organización Mundial de la salud. Este concepto suele asociarse con términos como envejecimiento saludable que, de acuerdo con Zarebski en su escrito "Del envejecimiento saludable a la vejez como enfermedad. Desafíos para la Gerontología" es conocido como un

[...] proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez, poniendo así el acento en una perspectiva funcional, desde el enfoque del curso de la vida. A los efectos de determinar las formas de considerar la salud y el funcionamiento en la vejez, el informe define y distingue dos conceptos importantes<sup>25</sup> (pp. 1-2).

El adulto mayor tiende a presentar bastantes transformaciones en cuanto a sus cambios en el proceso biológico denominado envejecimiento que, según Alvarado y Salazar, en su estudio "Análisis del concepto de envejecimiento", citan a la Organización Mundial de la Salud y lo explican:

Proceso fisiológico que comienza en la concepción y ocasiona cambios en las características de las especies durante todo el ciclo de la vida; esos cambios producen una limitación de la adaptabilidad del organismo en relación con el medio. Los ritmos a que estos cambios se producen en los diversos órganos de un mismo individuo o en distintos individuos no son iguales.<sup>26</sup> (p. 57).

Actualmente, este proceso se considera un fenómeno global que puede llegar a causar bastantes consecuencias, no solo en la salud, sino que también pueden ser económicas, sociales y hasta cierto punto políticas. Ante esto la persona adulta mayor ha desarrollado ciertas técnicas que le permiten adaptarse a estos cambios, como la desvinculación social que, según menciona Gómez (citado por Alvarado y Salazar<sup>25</sup>), "constituye una forma de adaptación natural a la vejez. El adulto mayor aumenta su preocupación por sí mismo, disminuyendo el interés emocional por los demás, acepta con agrado su retiro y contribuye voluntariamente a él."<sup>26</sup> (p. 59)

Esta población tiende a ser comparada con las personas jóvenes tanto para temas científicos como sociales a nivel mundial. Esto puede ser por tratamientos de algunas patologías, temas de cuidados que se deben tener en ciertas poblaciones, factores ambientales que pueden estar influidos en la vida cotidiana de estas personas, las capacidades de ambos, entre otras cosas. Gutiérrez, en su artículo para la revista Redalyc denominado "El proceso de envejecimiento humano: algunas implicaciones asistenciales y para la prevención"; indica que no todos los cambios que hay entre poblaciones se deben a la edad, sino a cómo se ven afectadas ambas.

Por ejemplo se menciona que el fenómeno de la exposición diferencial refleja el hecho de que los ancianos se ven con mayor frecuencia expuestos a condiciones ambientales difíciles, frente a las cuales son, además, más vulnerables, tal es el caso de la exposición al frío o a la pobreza<sup>27</sup> (p. 127). Así que se puede deducir que lo denominado supervivencia selectiva conocida como un proceso importante en la biología evolutiva, debido a que describe un proceso por el cual algunas personas de una población en específico tienen un mayor porcentaje de supervivencia en comparación con otros, no se ve reflejado en estos cambios. Uno de los factores que diferencia ambas poblaciones son los cambios fisiológicos que se presentan en el adulto mayor, de los cuales se va a hablar más adelante.

### **2.1.1. Fisiología del adulto mayor**

La fisiología es un término importante ya que abarca gran parte de los factores que pueden afectar, de cierta forma, la eficacia del medicamento en el cuerpo del paciente. En el libro "Fisiología Humana" de Azevedo D, se define a la fisiopatología como "el estudio del funcionamiento normal del organismo y sus piezas, incluidos todos los procesos físicos y químicos"<sup>28</sup> (p. 7). En este caso, se enfoca más en la población geriátrica, ya que existen bastantes cambios en esta población que llegan a afectar ciertos sistemas que están presentes en las funciones básicas del cuerpo humano y, a su vez, pueden llegar a incluir en la salud general del paciente y su capacidad para realizar cosas o actividades que antes hacía con regularidad como caminar, comer, hablar y escuchar.

Existen muchos cambios en el cuerpo con el paso de la edad, entre ellos se pueden observar el aumento de la rigidez arterial, que es cuando las arterias del cuerpo se vuelven poco elásticas, como posible consecuencia puede llegar a causar aumento de la presión arterial. También a nivel cardiovascular se da una eficiencia del corazón disminuida, lo que quiere decir que el corazón va a presentar una menor capacidad de bombear sangre debido a la baja contractilidad del miocardio y endurecimiento de las válvulas cardiacas. A nivel gastrointestinal el paciente geriátrico tiene una disminución en su motilidad intestinal por lo cual su digestión se vuelve mucho más lenta y hasta puede llegar a producir problemas como el estreñimiento, aparte de que también se da una disminución en la absorción de los nutrientes consumidos como el calcio y las vitaminas como la B12<sup>29</sup>.

El sistema inmunológico es otro de los sistemas que se ven afectados a la hora de hablar del adulto mayor, ya que este tiende a debilitarse con la edad, causando una reducción en la capacidad de respuesta ante diversas infecciones o enfermedades que puede llegar a presentar el paciente, aparte de que logra disminuir el efecto de las vacunas. Estos no son los únicos cambios que se pueden presentar, en la tabla 1 se pueden apreciar algunos otros cambios que presenta la población geriátrica y algunas consecuencias que pueden presentarse, tanto para la salud o vida cotidiana del paciente como para la eficacia de algunos medicamentos<sup>29</sup>.

**Tabla 1. Cambios biológicos del adulto mayor**

Cambios biológicos	Consecuencia
Envejecimiento diferencial de un individuo a otro, e incluso en el mismo individuo, de un órgano a otro.	Variabilidad interindividual. No se puede utilizar por sistema una posología media, en ocasiones excesiva para algunos e insuficiente para otros.
Modificación de la composición del cuerpo <sup>(1,2)</sup> .	La distribución de los medicamentos varía <sup>(3)</sup> : aumento en fármacos liposolubles y un descenso fármacos hidrosolubles.
Disminución de la capacidad de homeostasis interna y de adaptación externa a los cambios.	Enlentecimiento de las respuestas complejas que requieren la coordinación entre diferentes sistemas orgánicos (equilibrio hidro-electrolítico, glucemia, temperatura, tensión arterial...).
Disminuye la filtración glomerular y la función tubular (reabsorción y capacidad de concentración) renales <sup>(4)</sup> .	La vida media de eliminación de un gran número de fármacos aumenta. Los fármacos potencialmente nefrotóxicos tendrán mayor importancia.
Aumento de la sensibilidad a los fármacos que actúan en la esfera psíquica (ansiolíticos, antidepresivos y neurolépticos) <sup>(5)</sup> .	Se recomienda siempre empezar con dosis menores a las recomendadas en pacientes más jóvenes.
El aumento del tamaño de la próstata por hiperplasia nodular benigna se produce en el 75% de los ancianos <sup>(6)</sup> .	Fármacos con efectos anticolinérgicos pueden dificultar la micción, agravando esta situación.
Disminución de la sensibilidad del centro de la sed y de los osmorreceptores, lo cual produce una tendencia a la deshidratación.	Hidratar al paciente constituye la primera y más eficaz medida terapéutica a tomar. Habrá que tener especial cuidado con el uso de diuréticos.
Atenuación de la respuesta inmune, tanto humoral como celular.	Mayor frecuencia de infecciones, patología autoinmune y malignizaciones en el anciano, aunque no se puede hablar de que una persona esté inmunodeprimida por ser mayor <sup>(7)</sup> .
Reducción de la eficiencia respiratoria debido a una disminución de la capacidad vital, de la difusión del oxígeno y de las reservas funcionales respiratorias <sup>(8)</sup> .	Precaución especial con el uso de fármacos que depriman el Sistema Nervioso Central.
Cambios morfológicos (atrofia) y funcionales del aparato digestivo (disminución de la secreción y de la motilidad).	Tendencia natural al estreñimiento <sup>(9)</sup> .
Degeneración y pérdida de neuronas y células en el oído interno; presbiacusia <sup>(10)</sup> .	Agudiza el aislamiento que siente la persona mayor y dificulta su comunicación con el entorno y también con los profesionales.
La intolerancia a los hidratos de carbono aumenta con la edad <sup>(7)</sup> .	Adecuación de las dietas.
Disminución de la masa hepática y de su flujo sanguíneo.	Disminución del metabolismo hepático de algunos fármacos <sup>(3)</sup> , aumentando su vida media
Disminución del número y afinidad a los receptores específicos.	Individualización de la prescripción.

**Fuente: Tomada de la referencia <sup>29</sup> (p. 960).**

El cambio más relevante que se toma en cuenta en esta investigación corresponde a los cambios a nivel hepático, debido a que es el que más puede afectar a la Warfarina. A nivel de hígado el adulto mayor experimenta una disminución del peso y volumen, esto puede ser llamado atrofia senil, esto se debe a que se da una reducción en la capacidad regenerativa, por lo cual no se logra una adecuada renovación de células ya que estas suelen morir al final del ciclo vital.

Aparte de este cambio, se logra observar una disminución en lo que es el flujo sanguíneo hepático, que contribuye a una afectación en la capacidad de procesamiento de nutrientes y sangre en el cuerpo por parte del hígado; reducción de la actividad del citocromo P450, que es la encargada de metabolizar algunos fármacos; a su vez, se ve afectada la eliminación de los fármacos que son mal metabolizados pudiendo llegar a causar un riesgo grande de toxicidad y disminución de la capacidad fagocitaria. Estos cambios y otros pueden contribuir a que el paciente tenga un porcentaje mayor de padecer enfermedades hepáticas. Además de otras enfermedades que pueden presentarse en este tipo de población<sup>29</sup>.

### **2.1.2. Enfermedades del adulto mayor**

De acuerdo con lo mencionado en el libro "Patología general" de Ríos N, la patología es:

[...] la rama de las ciencias naturales que trata sobre las causas, los mecanismos y los efectos de la enfermedad en cualquier ser viviente, por lo que según el campo de actividad se divide en animal, vegetal y humana. Estudia las desviaciones de la estructura, fisiológica, bioquímica celular y molecular normales.<sup>30</sup> (cap. 1, p. 1).

Dicha ciencia es de suma importancia en la actualidad debido a que ayuda con la detección rápida de enfermedades en el individuo, por tanto, los profesionales de la salud deben tener un amplio conocimiento de esta.

Por otro lado, se encuentra el término enfermedad que, definida por Ríos N como "Una ruptura de ese equilibrio" <sup>30</sup>(p. 6). Con esto se refiere a algo anormal que está afectando el cuerpo de un ser vivo y llegar a generar problemas en la estructura o función de los procesos en dicho organismo. Existen varias clasificaciones para las enfermedades; pueden clasificarse según la causa: enfermedades infecciosas, autoinmunes, nutricionales, degenerativas y otras; el curso clínico, que son las agudas, subagudas y crónicas; por el sistema afectado como cardiovasculares, neurológicas, respiratorias; según su frecuencia que son las denominadas comunes o raras; y hasta por el tipo de tratamiento que se le va a aplicar, como las tratables e irreversibles.

En el adulto mayor es más común encontrar enfermedades crónicas, sin embargo no quiere decir que no pueden existir otro tipo de enfermedades, de acuerdo a lo mencionado en el artículo de Duran *et al.* llamado "Enfermedad crónica en adultos mayores"; este tipo de enfermedades se definen como "Aquellas enfermedades para las cuales aún no se conoce una solución definitiva y el éxito terapéutico consiste en tratamientos paliativos para mantener a la persona en un estado funcional, mediante el consumo constante de fármacos"<sup>31</sup> (p. 17). Dentro de las más comunes están la hipertensión arterial, diabetes, cerebrovasculares y cardíacas.

Durán *et al.*, en dicho estudio describen las enfermedades crónicas en el adulto mayor. Se ejecutó con cierta cantidad de población adulta mayor de ambos sexos en donde se puede observar la presencia de varias enfermedades en estos pacientes, el resultado obtenido muestra que, aunque casi el 42% de los participantes no gozaban de buena salud, un 25% aproximadamente padecía de hipertensión arterial siendo esta la más común en este tipo de poblaciones<sup>31</sup>. A continuación, en la tabla 2 se puede apreciar una síntesis de lo dicho anteriormente.

**Tabla 2. Enfermedades crónicas presentes en el adulto mayor**

Enfermedades crónicas	n	%
Ninguna	207	41,4
Hipertensión	123	24,6
Artritis	22	4,4
Diabetes	43	8,6
Osteoporosis	24	4,8
Asma	19	3,8
Gastritis	13	2,6
Cáncer	4	0,8
Catarata	6	1,2
Colesterol	9	1,8
Tiroides	5	1,0
Cardiaca	9	1,8
Renal	2	0,4
Arteriosclerosis	4	0,8
Sistema nervioso	10	2,0
Total	500	100,0

**Fuente: Tomado de la referencia <sup>31</sup> (p. 22).**

Enfermedades como la fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, entre otras, pueden llegar a afectar dichos problemas creando o aumentando el riesgo de producir coágulos. Algunas de estas tienden a tener mayor presencia en esta población por sus cambios fisiológicos, estilo de vida del paciente, algunos medicamentos o hasta genética. Consecuentemente, se puede decir que el manejo de la coagulación en el adulto mayor se ve influenciado por la combinación de enfermedades crónicas y condiciones agudas que afectan sistemas de coagulación.

#### Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias cardiacas más comunes en la población adulta mayor. Aproximadamente el 15% de las personas entre los 65 y 80 años lo padecen. Esta patología está estrechamente relacionada con condiciones graves, como los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardiaca y un deterioro significativo de la calidad de vida.

La fibrilación auricular se caracteriza por un ritmo cardíaco irregular y en muchos casos rápido que afecta lo que son las aurículas del corazón. A medida que una persona envejece se pueden producir cambios fisiológicos que pueden predisponer el desarrollo de estas arritmias como la dilatación auricular, la fibrosis y alteraciones en el sistema eléctrico cardíaco<sup>32</sup>.

Uno de los mayores problemas en los pacientes que presentan dicha patología es el riesgo a presentar un tromboembolismo. La estasis de sangre en aurículas, causado por una contracción ineficaz de lo que es el músculo cardíaco y la alteración que se da en la función endotelial favorece un estado de hipercoagulación, lo que va a aumentar el riesgo de formación de coágulos que pueden llegar a desprenderse y provocar efectos graves para la salud del paciente. El tratamiento destinado para dicha patología en un paciente adulto mayor no está definido aún o por lo menos de forma completa y se va a adaptar a las características individuales de la arritmia y el riesgo de tromboembolismo. En muchos de los casos se usan estos tratamientos para prevenir el riesgo, sin embargo, existe mucha posibilidad de que se presenten sangrados, por consiguiente antes de que se apliquen estas terapias se debe tomar en cuenta el riesgo-beneficio, considerando factores de la población a la cual se le va a administrar<sup>32</sup>.

#### Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica es una patología progresiva, lo que quiere decir que los riñones pierden gradualmente su capacidad para filtrar y eliminar los productos de desecho y el exceso de líquidos del cuerpo. Es muy común que dicha patología esté relacionada con otras enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares. Esta condición también afecta el sistema de coagulación debido a la acumulación de toxinas urémicas que afectan la función normal de las plaquetas, lo que aumenta tanto el riesgo de sangrado como el de trombosis<sup>33</sup>.

La acumulación de productos metabólicos derivados de la disfunción renal impide la adhesión y agregación plaquetaria, lo que puede empeorar el desequilibrio hemostático. Además, la insuficiencia renal crónica puede llegar a tener influencia en la farmacocinética

de algunos medicamentos como anticoagulantes y otros tratamientos que llegan a ser de suma importancia para distintas patologías, especialmente comorbilidades cardiovasculares que pueden estar muy presentes en la población de estudio, siendo esta la población geriátrica<sup>33</sup>.

Al tratar patologías en el adulto mayor como las ya mencionadas, es crucial considerar los cambios fisiológicos asociados con la edad y cómo estos pueden afectar la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. Los adultos mayores tienden a experimentar una disminución de la función renal y hepática, cambios en la composición corporal y alteraciones en la sensibilidad a fármacos. Estos cambios pueden alterar tanto la eficacia como la seguridad de los tratamientos que vayan a necesitar, aumentando el riesgo de presentar efectos adversos.

Debido a esto, es de suma importancia ajustar las dosis de medicamentos para disminuir los riesgos relacionados con esta administración. Este tipo de tratamientos deben ser vigilados constante y estrechamente para evitar complicaciones como la toxicidad, interacciones medicamentosas y el empeoramiento de las enfermedades que la persona ya tenía. Esto asegura un enfoque terapéutico personalizado, que optimice los resultados deseados y garantice la seguridad del paciente durante todo el tratamiento, lo que va a mejorar la atención de parte del personal de salud y de la misma forma la adherencia del tratamiento.

### **2.1.3. Respuesta farmacocinética del adulto mayor**

En el artículo "Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontológico", de Arriola *et al.*, se define a la farmacocinética como "el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos."<sup>34</sup>. Estos procesos pueden llegar a ser alterados con factores como la edad, lo cual llega a tener cierta influencia en la respuesta que se va a obtener de los medicamentos en ciertos tratamientos. Iniciando con la absorción de los fármacos se conoce con anterioridad que puede estar determinada por aspectos como dosis, solubilidad, motilidad intestinal y flujo sanguíneo, en las personas de edad avanzada estos factores se ven afectados,

ya que, al presentar cambios en su fisiología como un vaciamiento gástrico lento, un menor flujo sanguíneo y cambios en su superficie intestinal los cuales fueron mencionados antes, puede que se dé una absorción mucho más lenta.

La distribución es otro parámetro que se ve afectado en el adulto mayor, los medicamentos tienen a tener varias rutas por las cuales se distribuyen por todo el cuerpo por lo cual los cambios fisiológicos que presenta un paciente con edad avanzada pueden complicar este proceso, según Arriola *et al.*, la distribución sucede:

Una vez que el fármaco está absorbido se vehiculiza a todo el organismo aprovechando la corriente sanguínea. Este transporte del fármaco por vía sanguínea desde el lugar de entrada lo lleva al líquido extravascular, de modo reversible (distribución) o irreversible (eliminación).<sup>34</sup>.

Aparte menciona que gracias a estos cambios se puede ver implicada la distribución de medicamentos hidrofílicos llegando a una concentración más alta de medicamentos en el organismo lo cual puede llevar a la aparición de efectos adversos.

El metabolismo es conocido como un proceso que se da "cuando los fármacos penetran en el organismo, la mayoría de ellos son transformados parcial o totalmente en otras sustancias"<sup>35</sup> (p. 73), esto según Arco C en su trabajo "Metabolismo de los fármacos". Este proceso consta de dos fases: la fase I o de funcionalización, "consisten en reacciones de oxidación y reducción, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis, que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales"; y la fase II que

Son reacciones de conjugación, en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción.<sup>35</sup> (p. 73).

Este proceso en el adulto mayor se ve bastante afectado más que todo por los cambios a nivel hepático, esto afecta en gran parte a la fase I del metabolismo por lo cual todos los fármacos administrados que requieran de esta fase van a presentar una disminución en su metabolismo en el cuerpo humano y a su vez como consecuencia de esto un aumento de la

concentración de estos medicamentos en el cuerpo causando de esta forma que se puedan llegar a niveles tóxicos o que generen efectos no deseados en los pacientes a tratar.

Por último, está la eliminación del fármaco que según Brenes *et al.* en su artículo "Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el uso de antibióticos en adultos mayores" con la edad esta se ve afectada, "el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular disminuyen, resultando también en un menor aclaramiento de los fármacos eliminados por vía renal"<sup>36</sup> (p. e780). Por esta razón puede que no se logre una correcta eliminación del fármaco en el cuerpo, a su vez puede aumentar la vida media de los fármacos que son excretados por medio de los riñones, por lo cual se va a requerir la terapia precisa y un ajuste de dosis del medicamento administrado. Los cambios presentes en la farmacocinética del adulto mayor son una de las razones por las cuales los pacientes tienden a presentar una menor adhesión al tratamiento ya que estos pueden causar más efectos no deseados.

#### **2.1.4. Adhesión al tratamiento**

El paciente geriátrico tiende a presentar más problemas a la hora de adherirse a un tratamiento debido a todos los cambios que presenta y problemas que pueden existir a lo largo de estos procesos, en "Adherencia al tratamiento en el paciente anciano"; publicado por Larrea y Martínez, se indica que "la adherencia al tratamiento se estima como una variable binaria (cumplidor/no cumplidor, adherencia/no adherencia)"<sup>37</sup> (p. 114), por lo cual se puede decir que gran parte de la población geriátrica no cumple con la prescripción establecida. En este tipo de casos el no cumplimiento del tratamiento conlleva la aparición de más efectos o como el caso de los anticoagulados que pueden presentar complicaciones que comprometen la vida del paciente.

Existen muchas razones por las cuales se llega a afectar la adherencia al tratamiento en el adulto mayor, entre las posibilidades existentes se destaca la falta de una adecuada educación por parte de los profesionales de la salud hacia el paciente. Esto genera una barrera

significativa, ya que muchas veces el paciente no comprende cómo ni por qué debe tomar ciertos medicamentos. La falta de comprensión acerca del funcionamiento de los fármacos o las instrucciones de su administración puede derivar en errores graves. Estos errores pueden incluir, omitir dosis, duplicar las dosis o alterar horarios prescritos, lo que pone en riesgo su salud.

La mayoría de los fármacos presentan bastantes efectos adversos y contraindicaciones que deben controlarse y mantenerse en constante vigilancia. Dicha necesidad de monitoreo, acoplado con la dificultad que la población geriátrica presenta para poder mantener la administración rutinaria estricta de los medicamentos, agrava la situación. El paciente adulto mayor puede enfrentarse al deterioro de la memoria, escucha y habla, lo que puede ser un factor que aumenta la falta de adherencia del paciente, debido a que puede suceder que se le olvide tomar las dosis o las toma en horas equivocadas o el fármaco equivocado.

Estos factores se podrían tomar en cuenta a la hora de implementar estrategias de apoyo que puedan facilitar la adherencia al tratamiento de dichos pacientes. Entre ellas se podría incluir la creación de horarios sencillos y claros para que el paciente pueda entenderlos, el uso de pastilleros, poner alarmas que le recuerden la hora en la que se debe tomar el medicamento, aparte del acompañamiento de familiares y profesionales de la salud en estos procesos. Un buen seguimiento farmacoterapéutico puede reducir el riesgo a errores y asegurar que el tratamiento se cumpla y sea seguro para el paciente. Se debe reconocer que la adherencia al tratamiento que tenga el paciente no solo depende de factores externos, sino también de factores biológicos que presente el mismo.

## **2.2. Polimorfismos genéticos**

El concepto del polimorfismo genético según lo planteado por Fernández *et al.* en su trabajo denominado "Interacciones con el sistema enzimático P450" destaca que "es la etapa más variable y la que mejor explica las diferencias en los niveles plasmáticos de los fármacos tras administrar la misma dosis en distintos individuos"<sup>38</sup> (p. 68). El término polimorfismo

proviene de "muchas formas" y se refiere a una variación en la secuencia de ADN que ocurre en una proporción significativa de la población, generalmente en al menos 1 de cada 10 individuos. Estos cambios son individuales, no colectivos, y su impacto en la función biológica, como en el metabolismo de fármacos puede ser considerable.

La creación de estos polimorfismos se da desde la etapa embrionaria, lo que inicia con el cigoto y sigue durante la formación de tejidos y órganos. Se conoce que el polimorfismo se asocia con variaciones en el ADN, pero puede llegar a confundirse con las mutaciones, las cuales son variaciones del ADN causadas por alguna patología en específico que presente el paciente. Las mutaciones y los polimorfismos son muy similares, porque estos últimos pueden también estar asociados a patologías, sin embargo, los polimorfismos se centran y cambian dependiendo de las poblaciones, mientras las mutaciones sólo dependen de las patologías específicas<sup>38</sup>.

Viéndolo desde un ángulo farmacogenético, los polimorfismos pueden llegar a jugar un papel importante en la variabilidad que se da entre pacientes con respecto a la respuesta que tienen ante distintos tratamientos, lo cual puede llegar a afectar de cierta manera los procesos de absorción, distribución, metabolismo y otros. Además, estos cambios pueden llegar a afectar la farmacocinética de los fármacos y de la misma manera la eficacia y seguridad de los mismos. Los polimorfismos pueden ser hereditarios, lo que causa que esta disminución en la capacidad de metabolizar los medicamentos puede ser transferida de una generación a otra. Lo anterior puede llegar a explicar por qué hay personas que metabolizan los medicamentos de forma rápida o lenta en comparación a otros, lo que afecta la administración de dosis efectivas y la seguridad de estas<sup>38</sup>.

### **2.2.1. Tipos de polimorfismo**

Existen distintos tipos de polimorfismo, por lo cual identificarlos ayudaría bastante a tener mejores resultados en los tratamientos de los pacientes. Primeramente, se puede hablar del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) por sus siglas en inglés, según "Identificación de polimorfismos de nucleótido simple en centenarios"; publicado por Gambini *et al.* es

cuando "Dentro de una misma población con una relativa homogeneidad genotípica podemos encontrar, además, cambios sutiles en la secuencia de ADN que afectan únicamente a un nucleótido." <sup>39</sup>; estos polimorfismos pueden o no pueden traducirse a una afectación para la proteína codificada. Este tipo de polimorfismo es el más común en la población.

De acuerdo con Elduque *et al.* en su trabajo "Polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLPS) del locus de la proteína activadora de esfingolípidos .2(SAP.2) en ganado vacuno", mencionan otro tipo de polimorfismo denominado longitud de los fragmentos de restricción (RFLPS), por sus siglas en inglés, el cual se observa cuando "existen genotipos diferentes en la población causados por deleciones, inserciones o mutaciones a nivel de DNA, se originan sitios de corte nuevos y por tanto diferentes longitudes de estos fragmentos"<sup>40</sup>. Estos, según se menciona en el estudio, se consideraron como los primeros marcadores genéticos si se habla de DNA, además de estar totalmente relacionados a los distintos genes.

Polimorfismo de secuencias cortas repetidas (STR), por sus siglas en inglés, o también llamado microsátélites se definen como "repeticiones cortas en tándem y son un tipo de polimorfismos con secuencias repetidas de 2-7 pares de bases, que varían en longitud entre los individuos y generalmente existen muchos alelos diferentes dentro de una población" <sup>41</sup>. Esto tomando en cuenta lo mencionado en el artículo de Gill P (citado por Zauza *et al.*) -en "Análisis de las variaciones en el número de repeticiones de 5 marcadores ancestrales en donadores recurrentes en México". Estos pueden llegar a desplazarse por la replicación del ADN, por ende, se considera que tienen una alta tasa de mutación que, a su vez, los hace de gran ayuda para ámbitos investigativos, debido a que se puede ver la variación genética presente entre varias poblaciones.

Tomando en cuenta la definición brindada por Torrades S, en su artículo "Diversidad del genoma humano: los polimorfismos"; sobre los polimorfismos de número variable de repeticiones en tándem (VNTR), por sus siglas en inglés, se reconocen por ser "polimorfismos en los que el número de repeticiones en tándem es variable" <sup>42</sup>, es decir, son sectores o fragmentos de ADN repetitivo no codificante, más largas que los STR, los cuales proporcionan una gran cantidad de información para los análisis tipo ligamiento genético, por ejemplo, las pruebas de paternidad. El número de veces que la secuencia se repite

depende en gran parte del individuo a evaluar, aunque pueden tener entre 10 a 100 nucleótidos de longitud.

Cabe destacar que la mutación no es lo mismo que el polimorfismo, este último es parte del proceso genético que permite que se puedan transmitir ciertas mutaciones, según se indica en "Farmacogenómica en la práctica clínica"; publicado por Ortiz y Tabak, quienes explican:

Se entiende por mutación cualquier cambio nucleotídico en el ADN, que implica una alteración de la función de la proteína para la que codifica y esté presente en menos del 1% de la población general. La diferencia del polimorfismo, en que el cambio nucleotídico que puede resultar en una funcionalidad anómala (o no) de dicha proteína, se encuentra presente en más del 1% de la población".<sup>43</sup>

Con base a esto se puede decir que las mutaciones son mayormente asociadas a patologías (enfermedades), mientras que el polimorfismo genético puede ser no patológico o hasta puede brindar un beneficio a la población en general. Todos estos polimorfismos deben ser identificados, por tanto, se utilizan distintos métodos.

### **2.2.2. Mecanismos de detección y análisis**

Como se dio a conocer, los polimorfismos son variaciones en la secuencia del ADN, estos pueden surgir por distintos mecanismos dentro de los cuales se pueden encontrar las mutaciones puntuales, mutaciones de secuencias repetitivas e inserciones y deleciones, que son los tipos de polimorfismo que se detallaron en el texto anterior. Aparte de ese medio está la recombinación genética, la selección natural, deriva genética, migración (flujo genético), duplicaciones, entre otras. La variabilidad en los genes se inicia durante el proceso de la morfogénesis, muchas están relacionadas con patologías<sup>42</sup>.

Para su detección existen distintos métodos, el más común según Torrades S, en su artículo "Diversidad del genoma humano: los polimorfismos"; es la secuenciación del ADN,

no obstante, debido a su complejidad se utilizan otras técnicas mucho más simples y rápidas<sup>42</sup>. Sin embargo algunos de los tipos de polimorfismo pueden actuar como estrategias de detección como los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción y los polimorfismos en el número de repeticiones en tándem, estos se usan específicamente para cuando no hay un efecto fenotípico

Otro método de detección es el equilibrio Hardy-Weinberg, definido por Iniesta *et al.*, en su artículo "Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos"; como el que "determina qué frecuencias deben observarse en la población para cada genotipo en función de las frecuencias de los alelos"<sup>44</sup>. Para realizar el análisis se debe verificar que cumpla tal requisito, generalmente en estas investigaciones las variantes o frecuencias alélicas y genotípicas están presentes de generación en generación en ausencia de la evolución entre ellas. que puede ser algún tipo de mutación o migración.

Otro método que se puede utilizar es la genotipificación, la cual es una técnica esencial en la biología molecular y la genética, utilizada para analizar las variaciones genéticas en los organismos. Esto consiste en la examinación del ADN para determinar qué versiones (alelos) de ciertos genes posee una persona o un organismo. Este análisis ayuda a identificar diferencias en la secuencia genética que pueden influir en características físicas, respuesta a medicamentos, entre otros aspectos.

Este proceso se enfoca, específicamente, en identificar las diferencias en los genes que definen el genotipo de un individuo, es decir su composición genética. Hay muchas técnicas para poder realizar este proceso: el PCR que es la reacción en cadena de la polimerasa en la cual se amplían secuencias específicas de ADN; tecnologías más avanzadas como la secuenciación de ADN en la cual se puede determinar el orden exacto de las bases nitrogenadas en una secuencia de ADN; los microarrays de ADN que permiten analizar de manera simultánea miles de variantes genéticas. Esta estrategia es una de las más usadas y se debería poner en práctica a nivel clínico<sup>45</sup>.

### 2.2.3. Influencia en las enfermedades

Los polimorfismos pueden presentar una influencia significativa en la aparición, evolución y respuesta a distintos tratamientos en algunas enfermedades, a pesar de que los polimorfismos pueden generar un beneficio a la salud de los pacientes, pueden ser fuente de enfermedades que, aunque no pasan en toda la población, son perjudiciales. Se conocen muchas enfermedades causadas por mutaciones que, como se dijo anteriormente, son parte de los mecanismos de los polimorfismos. Un ejemplo son "las mutaciones heredadas en el gen supresor de tumores APC determinan la aparición de la poliposis familiar adenomatosa que a menudo degenera en carcinomas en el colon"<sup>44</sup>, documentado en el artículo de Iniesta *et al.*

En la actualidad hay una presencia alta de enfermedades monogénicas que son enfermedades que se pasan de una generación a otra, esto siendo resultado de una posible alteración de un gen en específico. Por otra parte, existen enfermedades que pueden ser resultado de herencia multifactorial compleja, como se describe en el artículo "Polimorfismos genéticos en la progresión de la enfermedad hepática"; elaborado por Bañales y Medina. Se refiere a "que aparecen cuando se presenta una combinación favorable de variaciones genéticas, bien como predisponentes ante factores exógenos más o menos inusuales, bien como desencadenantes por sí mismas de este tipo de enfermedades poligénicas"<sup>46</sup> (p. 29).

La genética también puede estar relacionada con la muerte prematura de los adultos, ya que presenta una base fuerte en este tema. Quiere decir que si el padre biológico presenta un riesgo de enfermedad terminal o posibilidad de muerte antes de cierta edad los hijos presentan 6 veces más de padecer enfermedades infecciosas y 5 de enfermedades cardiovasculares, lo que da a comprender que las variaciones genéticas pueden tener efectos sobre lo que corresponde al sistema inmunitario. Gracias a esto se puede decir que existe bastante evidencia de que el polimorfismo genético está meramente asociado con la respuesta de ciertas células tumorales e inmunitarias lo cual brindaría un contexto a la gran variedad de manifestaciones clínicas y pronóstico de distintas patologías<sup>46</sup>.

Según lo menciona Villar J. en su artículo denominado "Susceptibilidad genética a padecer enfermedades V"; hay varias enfermedades que pueden desarrollarse por este mismo tema, este autor indica que una de estas son las enfermedades pulmonares: "Las diferencias genéticas entre las personas pueden afectar la probabilidad de desarrollar enfermedades pulmonares" como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otra es la respuesta inflamatoria exagerada que tiene a la TNF-a como la citocina fundamental para esta respuesta, que está presente en el cromosoma 6, según este mismo autor "se ha descrito que un polimorfismo en la región promotora del gen que codifica el TNF-a es responsable de una mayor producción de TNF y una mayor mortalidad en sujetos con malaria, enfermedad meningocócica y leishmaniasis"<sup>47</sup>.

#### **2.2.4. Importancia en medicina de precisión**

El conocimiento y la adecuada interpretación de los resultados de las pruebas realizadas relacionadas con la secuenciación del genoma humano en cada paciente contribuye a favorecer la transferencia de información genética en las prácticas medicinales. Se conoce que estos cambios o mutaciones en los genes pueden influir en el diagnóstico y tratamiento del paciente ante procesos patológicos y, por consiguiente, un fallo en el efecto del tratamiento, por esta razón, la industria farmacéutica comenzó a manejar información sobre secuencia genética.

Con los resultados obtenidos de diversos estudios se ha logrado demostrar que las variantes genéticas individuales del paciente pueden afectar la absorción, metabolismo y hasta la excreción de los fármacos, por lo cual la respuesta del fármaco se ve afectado, pueden existir dosis o frecuencias que sean efectivas en ciertos pacientes y en otros no. Aquí entra la terapia génica que explica Sirgo *et al.* en su artículo "Polimorfismo genético en el paciente crítico. Parte II: aplicaciones especiales de los polimorfismos genéticos. Farmacogenética y terapia génica", esta es "una nueva aproximación terapéutica consistente en transferir material genético al paciente"<sup>48</sup>.

La implicación de nuevas biotecnologías adecuadas para reconocer estos polimorfismos puede favorecer el tratamiento del paciente, de donde surge la farmacogenómica, definida por Kaye *et al.* en "Farmacogenómica, medicina de precisión e implicaciones para el cuidado de la anestesia", como "El estudio de cómo las diferencias genéticas individuales, conocidas como polimorfismos, cambian la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos"<sup>49</sup>. Centrándose más en el tema, la Warfarina es un medicamento que requiere de una terapia de precisión debido a los cambios genéticos que pueden presentarse entre pacientes, ya que su metabolismo se da por la enzima CYP2C9 y en esta existen dos polimorfismos que reducen la actividad de esta enzima y puede causar una gran probabilidad de sobreanticoagulación.

### **2.3. Gen CYP2C9 y su enzima CYP2C9**

Para poder comprender toda la complejidad de la vida celular hay que empezar por conocer los citocromos, que son unas proteínas especializadas que desempeñan un papel importante en la generación de energía. Los citocromos son proteínas que actúan como intermediarios en el transporte de electrones, un proceso fundamental para el metabolismo celular. En su núcleo estos componentes contienen grupos hemo en su estructura que contienen un átomo de hierro en el centro, esta característica es fundamental ya que el átomo de hierro tiene la capacidad de alternar entre dos estados de oxidación, lo que le permite aceptar o donar electrones de manera repetida y facilita una serie de reacciones químicas que son de suma importancia para la vida<sup>50</sup>.

Los citocromos son protagonistas del proceso de cadena de transporte de electrones, este se encarga de transportar electrones de un lado a otro a través de la membrana mitocondrial. Este movimiento de electrones no es solo un cambio físico, es un fenómeno que genera un gradiente de protones a través de la membrana, este gradiente es fundamental para que una enzima llamada ATP sintasa produzca ATP (adenosín trifosfato) de manera eficiente. En resumen, estas permiten que la célula cumpla con sus funciones vitales, ya que

sin este flujo de electrones estas células no podrían convertir los nutrientes en energía de manera eficaz <sup>51</sup>.

Los citocromos se pueden clasificar dependiendo de características estructurales y funcionales, se clasifican en a, b, c y P450; cada uno de ellos tiene una función particular dentro de la célula, especialmente en la mitocondria que es donde se produce la mayor parte de la energía que las células necesitan para realizar sus funciones.

El citocromo a contiene un tipo especial de grupo llamado hemo que permite que el citocromo pueda desempeñar un papel importante en la respiración celular, dicho citocromo se encuentra en el complejo IV de la cadena de transporte de electrones y su función principal es transferir electrones que han pasado por toda la cadena de oxígeno, el aceptor final de los electrones.

El citocromo b se encuentra en el complejo II y III de la cadena de transporte y contiene al grupo hemo b, este citocromo actúa como un puente que facilita el paso de electrones dentro de la cadena mitocondrial, lo cual permite que se mantenga un flujo ordenado de electrones desde las primeras fases hasta las finales.

El citocromo c contiene al grupo hemo c, se distingue porque su función principal es como transportador móvil de electrones entre los complejos III y IV de la cadena de transporte de electrones. Su capacidad de trasladarse le permite ser un mensajero eficaz de electrones asegurando de esta forma que la energía se transfiera de un complejo a otro de forma eficiente, además está implicado en la apoptosis que es conocido como muerte celular programada <sup>51</sup>.

El último de esta clasificación es el más importante para este estudio, debido a que es el que se encuentra implicado en el metabolismo de los medicamentos, los citocromos P450. Este grupo incluye una gran familia de enzimas denominadas CYP; participan en la biotransformación de sustancias en el hígado y otros tejidos; catalizan la oxidación de compuestos endógenos y exógenos. No es parte de la cadena de transporte de electrones, pero es esencial para el metabolismo de los medicamentos como la Warfarina. Aparte de oxidar medicamentos para su metabolización este puede convertir fármacos en profármacos para su correcto funcionamiento y eliminación <sup>51</sup>.

Dentro de la familia del citocromo P450 existen varias enzimas capaces de metabolizar fármacos: el CYP3A4 que puede metabolizar antidepresivos, inmunosupresores y estatinas; el CYP2D6 que puede metabolizar betabloqueadores y antipsicóticos; CYP2C19 que metaboliza medicamentos como el omeprazol; y la CYP1A2 que actúa sobre la cafeína, teofilina y otros, estas no son todas enzimas, pero son las principales. De todas estas la que destaca en esta investigación es la CYP2C9 por su capacidad de metabolizar medicamentos, especialmente la Warfarina; se ve involucrada en el metabolismo hepático de algunos fármacos ya que puede afectar el proceso de síntesis de los residuos polares en el fármaco, un 80% de los medicamentos tienen en su proceso de metabolismo una influencia de las variables presentes en esta familia <sup>52</sup>.

Como se mencionó anteriormente esta enzima hepática (CYP2C9) es uno de los citocromos P450 más relevantes en cuanto a la cantidad de medicamentos que metaboliza. En otras palabras, esta enzima juega un papel importante en la descomposición de medicamentos, facilitando, de esta manera, su eliminación o convirtiéndolo en residuos o metabolitos que el cuerpo pueda usar de manera eficaz. Cabe recalcar que el CYP2C9 se encuentra dentro de las subfamilias del citocromo CYP450, esta enzima es la encargada de la metabolización de fármacos<sup>20</sup>.

Primeramente, se debe saber que el gen CYP2C9 está situado en el brazo largo del cromosoma 10 en la región 24, el gen está implicado en el metabolismo de fármacos como los antihipertensivos, antiinflamatorios hipoglucemiantes, anticoagulantes, entre otros. Este gen es sumamente polimórfico, con aproximadamente 61 alelos. Los cambios que se den dentro del mismo, es decir, los polimorfismos genéticos van a modificar la capacidad de la enzima para metabolizar los medicamentos y, por consiguiente, afecta la seguridad de estos. Este gen codifica una enzima importante del sistema del citocromo P450, específicamente P450 2C9, dicho gen tiene la función de brindar las instrucciones necesarias para la producción de la enzima CYP2C9, para que esta pueda realizar una correcta eliminación de fármacos <sup>53</sup>.

Esta enzima se ve involucrada en el metabolismo de la Warfarina, el cual es el medicamento que se desea estudiar debido a su pequeño margen terapéutico. Esta enzima actúa principalmente sobre la S-Warfarina, por lo que cualquier cambio que este sufra va a

estar implicado en la gran sensibilidad que presenta la Warfarina, según Raggio *et al.* en su artículo "Variantes de los genes CYP2C9 y apolipoproteína E en la respuesta individual a la Warfarina", "Este gen codifica una hidroxilasa dependiente del citocromo P-450"<sup>54</sup>. Siendo la Warfarina su principal metabolizador, este gen se encuentra principalmente en el hígado, pero también puede estar presente en otros tejidos del cuerpo humano. La S-Warfarina se encuentra presente en un bolsillo de dicha enzima, este bolsillo está compuesto por varios residuos de aminoácidos que contribuyen a estabilizar la unión, entre ellos se encuentran los residuos de Arginina 97, Glicina 98, Isoleucina 99, Fenilalanina 100, Leucina 102, Alanina 103, Valina 113, Fenilalanina 114, Asparagina 217, Treonina 364, Serina 365, Leucina 366, Protamina 367 y Fenilalanina 476<sup>55</sup>.

Algunos de los fármacos que tiene una afectación en su metabolismo y eliminación debido a la alteración de la enzima CYP2C9 se pueden observar en la tabla 3, sin embargo, no significa que contribuya a la eliminación metabólica de fármacos como la fenitoína, torasemida y losartán, en este último la acción que realiza es la conversión de este en su metabolito activo. Todos estos pueden verse afectados por las variantes genéticas dentro del mismo, tanto de manera directa como indirecta en mayor o menor influencia. Estos cambios se podrían predecir y, de esta forma, manejar con la terapia individualizada de los pacientes, creando un tratamiento más eficaz y seguro.

**Tabla 3. Ejemplos de medicamentos para los cuales en la enzima CYP2C9 es responsable de más de 25% del aclaramiento metabólico**

Clase de droga	Drogas
Anticoagulantes	Acenocumarol, fenprocumón, S-warfarina
Antihipertensivos	Irbesartán, losartán
AINE	Celecoxib, diclofenaco, etodolaco, ibuprofeno, indometacina, lornoxicam, ácido mefenámico, suprofen, tenoxicam
Agentes hipoglucemiantes orales	Clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, nateglinida, tolbutamida
Misceláneas	Bosentan, fluvastatina, mestranol, fenitoína, torsemida

**Fuente: Tomada de la referencia <sup>20</sup>.**

### **2.3.1. Polimorfismos del gen CYP2C9**

El gen CYP2C9, que se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 10 específicamente en la región 24, presenta varios polimorfismos, a esto se refiere con las variantes genéticas que pueden llegar a tener cierto grado de influencia en la actividad del citocromo CYP2C9 y, por consiguiente, al citocromo CYP450. Estos son bastante importantes en el contexto de la farmacogenética y pueden proporcionar cierto grado de afectación al proceso de cómo se metabolizan los fármacos en el cuerpo de los humanos de una manera más individualizada. Entre los alelos se encuentra el CYP2C9\*1, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, siendo estos los más conocidos, sin embargo, existen muchas otras variantes que afectan a los medicamentos<sup>51</sup>.

Según estudios el origen étnico está muy relacionado con la genética de los pacientes, esto quiere decir que existe mucha variabilidad genética entre poblaciones lo que afecta la frecuencia con la que se presentan los distintos polimorfismos genéticos. En este caso,

hablando específicamente sobre el CYP2C9, Peña N, es su tesis llamada "Frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos en los genes CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2 en pacientes colombianos anticoagulados con Warfarina"; tras la revisión de distintos artículos indica que:

[...] las personas asiáticas requieren 30-40% menos dosis que los caucásicos y en los últimos, se ha encontrado que las frecuencias alélicas son 80% para CYP2C9\*1, 12% para CYP2C9 \*2 y 8% para CYP2C9\*3. La variante CYP2C9\*2 no está presente en los asiáticos y solo el 2-4% de los afroamericanos son portadores de este alelo. La variante CYP2C9\*3 está presente el 1-4% de la población china, coreana y japonesa, y en el 1-2% de los afroamericanos<sup>56</sup>.

Como se puede apreciar, la genética cambia dependiendo no solo de factores familiares sino a su vez étnicos.

Acerca de los alelos en específico se puede iniciar con el CYP2C9\*1, conocido como alelo salvaje o normal. Es la forma funcional normal del gen CYP2C9 y hace que la enzima presente una actividad enzimática relativamente normal. El alelo CYP2C9\*2 (rs179953) se caracteriza por presentar una mutación en el exón 3 del gen CYP2C9, donde existe un cambio de la guanina a una adenina en la posición 430, provocado por la sustitución que se da del aminoácido de arginina por cisteína en la posición 144, lo cual conduce a lo que es una disminución enzimática del mismo gen, esto de un 30% en comparación del alelo CYP2C9\*1. Por último el alelo CYP2C9\*3 (rs1057910), que es una mutación en el exón 7 donde la citosina es reemplazada por timina en la posición 1075, por el cambio de aminoácidos de Isoleucina por Leucina en la posición 359, esta presenta una actividad enzimática reducida en un 80%, la enzima va a perder parte de su actividad enzimática debido a estos cambios debido a que al realizarlos se da un cambio estructural en la enzima y por consiguiente no se da la misma interacción entre residuos presentes en el bolsillo de la S-Warfarina<sup>56</sup>.

### 2.3.2. Influencia de la enzima CYP2C9 en eficacia y seguridad de Warfarina

La enzima CYP2C9 a, como se explicó anteriormente, tiene bastante influencia en la eficacia y seguridad de los medicamentos debido al grado de influencia que tiene en el metabolismo del mismo. Aquí es donde entra la farmacogenética, que es una gran herramienta utilizada en estas situaciones en donde se realizan estudios de poblaciones para determinar la razón del por qué un medicamento no está funcionando de manera correcta ante una patología en específico. Los biomarcadores farmacogenéticos en lugares como América Latina es bastante escaso, por lo cual los tratamientos tienden a presentar más problemas y existe un mayor índice de fallo en la adherencia del tratamiento.

Este gen tiene más de 30 variantes alélicas que afectan de tal forma el metabolismo de la Warfarina que causan un requerimiento de dosis más bajas de las habituales, ya que con dosis habituales puede aumentar la presencia de efectos adversos dentro de las 8 primeras semanas de tratamiento. De acuerdo con los tipos de alelos presentes en los pacientes se puede causar un aumento en la vida media de dicho medicamento por lo cual el tiempo en el que logra alcanzar sus niveles terapéuticos de INR aumenta, según Johnson *et al.* (citado por Quiñones *et al.*) en su artículo "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing", lo que causa que se necesite un "requiriendo de una reducción de la dosis de Warfarina, y para los pacientes con CYP2C9\*3, un mayor riesgo de hemorragia ha sido confirmada" <sup>19</sup>

Como se puede ver en la tabla 4 el número de pacientes anticoagulados que requieren un ajuste de dosis por intervención de factores genéticos, en este caso el gen CYP2C9, puede variar dependiendo de los alelos que se vayan a presentar. Por tanto, se debe identificar esto en cada tipo de paciente para obtener un resultado acorde a las características del paciente en sí, dando una mayor eficacia y menos aparición de efectos no deseados o desapego del tratamiento que provoca efectos que ponen en peligro la vida del paciente afectando la seguridad del fármaco. Un efecto que se puede percibir es que al metabolizar de forma más lenta el medicamento incrementa el riesgo de sangrados cuando se administra la dosis habitual o estándar <sup>57</sup>.

**Tabla 4. Dosis requeridas de medicamento para cada alelo del gen CYP2C9**

Genotipo	Acenocumarol				Warfarina			
	Dosis baja < 7 mg/semana		Dosis habitual		Dosis baja < 22 mg/semana		Dosis habitual Warfarina	
	n	%	n	%	n	%	n	%
*1/*1	11	64,7	70	73,7	5	41,7	34	73,9
*1/*2	2	11,8	15	15,8	4	33,3	8	17,4
*1/*3	2	11,8	5	5,3	3	25,0	3	6,5
*2/*2	0	0	1	1,1	0	0	1	2,2
*2/*3	2	11,8	3	3,2	0	0	0	0
*3/*3	0	0	1	1,1	0	0	0	0
Total	17	100	95	100	12	100	46	100

Fuente: Tomada de la referencia <sup>57</sup>.

### 2.3.3. Afectación en el metabolismo de Warfarina

Se conoce que el metabolismo de los fármacos es un proceso bioquímico en el cual las sustancias activas que presenta el medicamento son modificadas por las enzimas hepáticas que se encuentran en el organismo. Este proceso no es uniforme en todas las personas debido a la gran implicación que tiene la genética en el metabolismo de los medicamentos, como se mencionó anteriormente, la enzima encargada de este proceso, específicamente para la Warfarina, es la enzima CYP2C9, es responsable de metabolizar el enantiómero S que corresponde a la forma más activa del medicamento, esto por el 7-hidroxiwarfarina que es un metabolito inactivo.

Existen distintas variaciones que pueden afectar la velocidad con la que esta se metaboliza y elimina del cuerpo humano, se mencionan los polimorfismos como el CYP2C9\*1, CYP2C9\*2 Y CYP2C9\*3, por lo cual la dosificación del mismo puede variar dependiendo del equilibrio presente entre la capacidad de metabolizar un fármaco y la sensibilidad del fármaco en su sitio de acción<sup>54</sup>.

Esto da paso a la consideración de que este proceso se ve afectado por condiciones genéticas que el paciente ya presentaba<sup>58</sup>. El otro enantiómero de la Warfarina corresponde al enantiómero R que, como se comentó, es menos activo, es metabolizado por el gen CYP3A4, aunque también puede verse implicado el CYP1A2, ambos también presentes en el hígado humano, esta es metabolizada principalmente por hidroxiderivados inactivos, como el 6-hidroxiwarfarina y 8-hidroxiwarfarina.

La S-Warfarina interacciona con la proteína a través de un proceso de reconocimiento molecular que involucra múltiples interacciones no covalentes. Para llevar a cabo esta interacción la molécula S-Warfarina se inserta en un bolsillo hidrofóbico bien definido en la estructura tridimensional de la proteína. La interacción de la S-Warfarina con la proteína se basa principalmente en fuerzas Van der Waals, interacciones hidrofóbicas y enlaces de hidrógeno. Estas interacciones permiten que la molécula se acomode de manera adecuada y, consecuentemente, quede estabilizada en la conformación óptima para su actividad. Es importante destacar que los residuos hidrofóbicos como la Fenilalanina 100, Leucina 102, Valina 113 y Fenilalanina 476 desempeñan un papel clave en la estabilización por el tipo de interacción que presentan, pero se centra principalmente en Fenilalanina 100 y 476 porque forman un tipo de “sándwich” aromático que rodea a la S-Warfarina<sup>55</sup>.

Estas variaciones genéticas o polimorfismos se presentan en el paciente desde su nacimiento y probablemente vengan desde varias generaciones atrás, por lo cual puede ser la diferencia existente entre pacientes relacionados con la dosis que se le administra el fármaco y los efectos adversos que este presenta durante el tratamiento. Basado en la presencia o ausencia de los polimorfismos en los genes, las personas pueden clasificarse en 4 grupos: metabolizadores ultra rápidos, que es cuando estas variantes aumentan la actividad enzimática; los metabolizadores extensos, presentan una actividad enzimática normal; metabolizadores intermedios presentando una actividad enzimática reducida; y por último, los metabolizadores pobres que presentan variantes que reducen o eliminan dicha actividad enzimática<sup>58</sup>.

Si estas condiciones no se toman en cuenta a la hora de calcular una dosis puede generar el aumento de problemas, ya que este fármaco presenta un margen terapéutico bastante estrecho. Por tanto, una dosis equivocada en pacientes con polimorfismos de este

gen puede llevar a una sobredosificación que puede causar hemorragias debido a la eliminación lenta del fármaco o a una subdosificación, causando un fallo en la prevención de coágulos sanguíneos. Por esto, es de suma importancia conocer la implicación de estas variantes en el metabolismo y, a su vez, saber cómo identificarlas y manejar la situación, debido a que estas están relacionadas con la aparición de efectos no deseados, dificultando la adherencia del paciente al tratamiento <sup>58</sup>.

## **2.4. Warfarina**

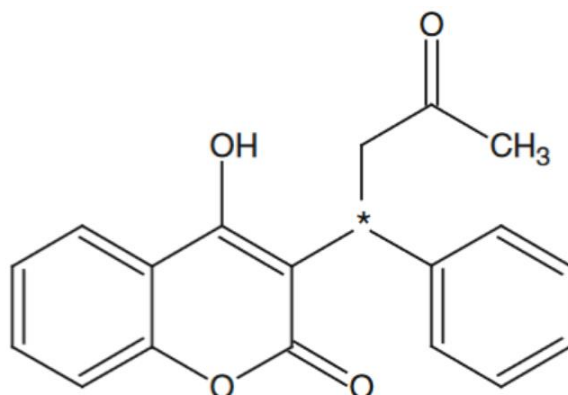
### **2.4.1. Historia y desarrollo**

El inicio de la Warfarina se dio a inicios del siglo XX, debido a que llega de Europa una planta con el nombre popular de falso trébol dulce. Esta planta se utilizaba para alimentar el ganado de los agricultores, sin embargo, luego de implementarla, se vio que gran parte del ganado estaba muriendo por problemas de coagulación, como hemorragias. Debido a esto, un veterinario llamado Frank Schoefield hizo un estudio en el ganado y descubrió que la causa de estos problemas era una prolongación en los tiempos de coagulación de los animales, pero los problemas seguían, entonces llamaron a un agrónomo (Karl Link) que descubrió, mediante ciertos estudios, que la causante de estos problemas hemorrágicos era el falso trébol en mal estado <sup>59</sup>.

La Warfarina es un derivado de la cumarina, además es una palabra que viene del acrónimo WARF que significa Wisconsin Alumini Research Foundation, este medicamento años atrás no era considerado como un fármaco en sí, y por consiguiente su uso no era para patologías específicamente. Al inicio en Estados Unidos específicamente en 1948 estaba registrado como un raticida; posteriormente, debido a que un soldado tuvo un intento de suicidio con dicho fármaco, se comenzaron los estudios sobre su actividad terapéutica en los seres humanos, para posteriormente aprobar su uso como medicamento, pero no fue hasta

1978 que se dio a conocer cómo funcionaba la Warfarina en el cuerpo y cómo lograba ese efecto deseado<sup>60</sup>.

### Ilustración 1. Estructura química de la Warfarina



Fuente: Tomada de la referencia <sup>61</sup>(p. 5).

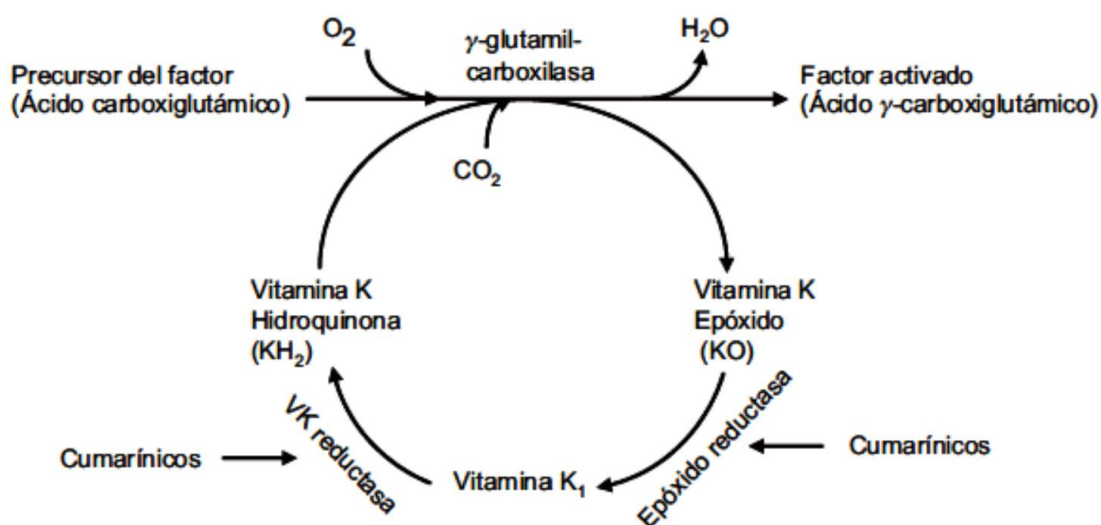
#### 2.4.2. Mecanismo de Acción

Los derivados de las cumarinas son relacionados con antagonistas de la vitamina K, ya que actúan sobre los factores de la coagulación que dependen específicamente de esta vitamina para lograr activarse. Algunos factores pueden presentar actividad procoagulante, como son el caso del II, VII, IX y V. Para lograr la activación de estos, se necesita pasar por un cambio conformacional de la estructura que provoca que se dé una carboxilación de los residuos del ácido glutámico de la cadena N terminal, lo que va a terminar formando ácido g-carboxiglutámico (Gla), que le van a brindar a la molécula la capacidad de unirse a cationes divalentes, para que puedan unirse después de este paso a los fosfolípidos donde se van a ensamblar con complejos macromoleculares de la coagulación<sup>60</sup>.

La vitamina K participa en un ciclo continuo que la convierte en su forma activa, esto permite que se pueda usar en algunos procesos como el metabolismo de los carbohidratos;

este ciclo incluye reacciones de traducción, carboxilación y oxidación. La warfarina actúa principalmente inhibiendo la enzima VKOR, que es importante para la reducción de la vitamina K en su forma activa, al inhibirla se va a disminuir la presencia de la vitamina K hidroquinona, la cual es de suma importancia para que se pueda presentar la carboxilación de los factores de coagulación. Esto va a causar una reducción en la capacidad que tiene el organismo de formar coágulos de sangre, consecuentemente causa que el paciente presente un INR (Índice Internacional Individualizado) alto. La ilustración 2 describe este proceso<sup>60</sup>.

**Ilustración 2. Ciclo de la vitamina K**



Fuente: Tomada de la referencia <sup>60</sup>

### 2.4.3. Farmacocinética y farmacodinamia

Según la información proporcionada por medio de Drugbank, este medicamento se administra vía oral y su absorción se presenta vía gastrointestinal, siendo su biodisponibilidad aproximadamente de un 90% , o sea, bastante alta, lo que significa que toda dosis

administrada entra en la circulación sistémica, debido a su bajo peso molecular y que es muy liposoluble, posee una alta unión a proteínas de un 97%. Para un fármaco anticoagulante esta característica es de suma importancia porque permite un control efectivo de la dosis administrada y los niveles en sangre. Esta tasa de absorción puede variar dependiendo de distintos factores, como la formulación del medicamento, el estado del tracto digestivo y hepático del paciente y su pico de acción terapéutica se presenta 3-4 días después de iniciar el tratamiento <sup>62</sup>.

La Warfarina presenta un volumen de distribución bastante bajo, alrededor de 0,14 L/Kg, lo que sugiere que se mantiene principalmente en la circulación sanguínea y tiene una distribución limitada a los tejidos. Con respecto a la unión a proteínas, como se mencionó anteriormente, tiene una unión bastante alta, lo que limita la cantidad de Warfarina en plasma; sólo la Warfarina libre puede ejercer un efecto anticoagulante y ser metabolizada, y excretada de manera correcta cualquier cambio en albúmina o en la competencia por sitios de unión puede afectar de manera significativa la actividad de este en el cuerpo <sup>62</sup>.

Su metabolismo se da por medio del hígado, específicamente por el sistema del citocromo P450 y conjugación con el ácido glucurónico, este medicamento se administra una mezcla de dos isómeros ópticamente activos, siendo estos la forma R y S, estos dos varían en su eficacia anticoagulante, en su metabolismo, absorción, eliminación y sus posibles interacciones con otros medicamentos. La forma S es mucho más activa en comparación con la R, pero, a su vez, causa que su eliminación sea mucho más rápida, este es metabolizado por enzimas microsomales hepáticas mientras que la R es metabolizada por enzimas solubles citosólicas para transformarse en alcoholes de Warfarina<sup>63</sup>. Los metabolitos inactivos resultantes de estas vías son inactivos desde un punto de vista del efecto anticoagulante, sin embargo, pueden presentar cierta actividad biológica y potencialmente pueden contribuir a producir efectos secundarios.

Por último, su eliminación se da por dos medios, que puede ser vía renal o por medio de las heces; su vida media varía entre las 20 y 60 horas con una media aproximada de 36-42 horas. Este rango se debe a diferencias individuales en la eliminación de los isómeros S y R, así como variaciones genéticas y factores fisiológicos, se elimina, en su mayoría, como metabolitos inactivos a través de la orina, un pequeño porcentaje también se elimina por la

bilis y se reabsorbe en el intestino, lo cual puede contribuir a la duración prolongada de su efecto en el cuerpo <sup>62</sup>.

En la tabla 5 se pueden ver datos específicos de la Warfarina y otros anticoagulantes con respecto a su farmacocinética. La Warfarina alcanza su máxima concentración en sangre a los 90 min posterior a su administración.

**Tabla 5. Farmacocinética de Acenocumarol, Fenprocumón y Warfarina**

ANTICUAGULANTES ORALES					
Farmacocinética					
Fármaco	t max (h)	Unión a prot. %	Semi vida (h)	Efecto máx. (h)	Duración efecto (días)
Acenocumarol	1-3	97	5-9	36-48	1,5 - 2
Fenprocumón		99	96 - 216	48 - 72	7 - 14
Warfarina	3-9	97	30-40	36-72	4-5

**Fuente: Tomada de la referencia <sup>63</sup>**

La Warfarina es un anticoagulante oral que actúa interfiriendo en la síntesis de factores de coagulación dependientes de lo que es la vitamina K, su farmacodinamia se basa exactamente en la inhibición que se da de la enzima vitamina K epóxido reductasa, al inhibir esto reduce la cantidad de vitamina K activa, lo que causa una disminución en la formación de los factores de coagulación funcionales. Esto provoca una disminución de la capacidad que tiene el cuerpo de formar coágulos de sangre, lo cual previene muchas enfermedades. Su efecto no es inmediato, este depende de la vida media que presenten los factores de coagulación ya existentes en el plasma. Por esta razón es que la Warfarina puede tener efectos completos entre las primeras 24 a 72 horas después de iniciar el tratamiento <sup>64</sup>. Aspectos como la farmacodinamia y farmacocinética de un medicamento son base para determinar en qué momento y patología pueden utilizarse, ya que, para determinar su indicación terapéutica, se debe conocer cómo funciona en el cuerpo y de esta forma poder optimizar su eficacia.

#### **2.4.4. Indicaciones terapéuticas**

La Warfarina es de los anticoagulantes más usado, no obstante, el que más problemas da a la hora de administrarlos en pacientes. Principalmente es utilizado para prevenir la formación de coágulos de sangre que pueden llegar a producir eventos como embolias pulmonares o accidentes cerebrovasculares. Entre sus distintas indicaciones terapéuticas se encuentra la prevención y tratamiento de trombosis venosa profunda, prevención de eventos cerebrovasculares y el embolismo en pacientes con fibrilación auricular, prevención de tromboembolias en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, prevención de coágulos en condiciones médicas específicas, entre otros.

La trombosis venosa profunda (TVP por sus siglas), es una condición médica en la cual se forma un coágulo de sangre conocido como trombo en una vena profunda del cuerpo, principalmente se suele presentar en las piernas, el trombo formado puede llegar a obstruir de manera parcial o completa el flujo sanguíneo de dicha vena, lo cual puede llegar a causar grandes problemas al paciente. Entre algunos de los síntomas se pueden observar la hinchazón, dolor, enrojecimiento sobre el área afectada, calor, las venas de la zona pueden volverse más visibles. El tratamiento estándar de esta enfermedad se basa en la administración de heparinas no fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular por 5 o 7 días, la Warfarina en este caso suele utilizarse de manera preventiva, evitando la formación de dichos coágulos <sup>65</sup>.

La embolia pulmonar, al igual que la trombosis venosa profunda, son manifestaciones presentes en una enfermedad tromboembólica venosa, en este caso la embolia pulmonar es causada por la aparición de un trombo en la circulación arterial pulmonar, generalmente proveniente de una trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores, en estos casos la Warfarina es esencial en el tratamiento, ya que es una condición médica bastante delicada y mortal en cuanto que bloquea el paso de la sangre que se desplaza a los pulmones, sin embargo no es el único tratamiento usado, es solo un medicamento preventivo <sup>66</sup>.

La fibrilación auricular es conocida como una arritmia común que aumenta el riesgo de formación de coágulos en el corazón, los cuales son capaces de desplazarse por el cuerpo

y llegar a causar un accidente cerebrovascular. Los medicamentos antagonistas de la vitamina K son anticoagulantes bastante útiles, en este caso la Warfarina, específicamente, reduce el riesgo existente de un ataque cerebrovascular hasta un 64% en pacientes con dicha enfermedad que, aparte presentan riesgos adicionales como la hipertensión, insuficiencia cardiaca o diabetes. Por tanto, es uno de los medicamentos de elección para el tratamiento de estas enfermedades <sup>67</sup>.

Todos los pacientes con prótesis cardiacas van a necesitar un tratamiento anticoagulante oral de manera crónica debido a que existe un alto riesgo de que se presenten complicaciones tromboembólicas, al igual que con las válvulas biológicas. En el primer caso la Warfarina es considerada esencial para prevenir estas complicaciones, comparándolo con las válvulas el tratamiento es mucho más intensivo, además de que en este último el tratamiento a largo plazo es menor, en este caso la Warfarina se utiliza durante los primeros meses postimplantación de la válvula <sup>68</sup>.

#### **2.4.5. Interacciones, efectos adversos y complicaciones**

La Warfarina es un medicamento que presenta gran cantidad de interacciones con medicamentos, alimentos y hasta diversas sustancias, lo cual puede afectar su eficacia y seguridad a la hora de administrar en los pacientes. Empezando con los medicamentos, primeramente se encuentran los antibióticos que pueden llegar a aumentar el efecto que la Warfarina presenta, esto al inhibir el metabolismo hepático de este o alterar la flora intestinal que produce la vitamina K, entre estos se encuentran la Ciprofloxacina, Metronidazol y Trimetoprim-sulfametoxazol<sup>69</sup>. Otro ejemplo son los AINES o antiinflamatorios no esteroideos, los cuales pueden llegar a aumentar el riesgo de un sangrado debido a que presenta efectos aditivos sobre la función plaquetaria y la mucosa gastrointestinal, como el ibuprofeno y el naproxeno <sup>70</sup>.

Los inhibidores de la bomba de protones y los antidepresivos son otros medicamentos que pueden llegar a presentar interacción con la Warfarina. En el caso de los primeros, pueden llegar a aumentar los niveles de la Warfarina en el cuerpo debido a que logran inhibir el metabolismo del mismo, acá se encuentra el omeprazol y el esomeprazol <sup>71</sup>. Con respecto a los segundos, aumentan el sangrado, porque, al igual que los inhibidores de la bomba de protones, llegan a inhibir el metabolismo de dicho fármacos causando la aparición de efectos adversos en su tratamiento, acá se encuentra la sertralina y la fluoxetina <sup>72</sup>.

Con respecto a su interacción con los alimentos se encuentran dos compuestos problemáticos, siendo la vitamina K y el alcohol. La vitamina K antagoniza el efecto de la Warfarina en el cuerpo, por lo cual la eficacia del mismo va a disminuir significativamente, consecuentemente llega a ser bastante problemático a la hora de administrarlo a pacientes ya que no lograrían los efectos deseados <sup>73</sup>. Al igual que los pacientes que consumen alcohol, ya que este puede llegar a aumentar, o en dado caso disminuir, el efecto del medicamento, esto dependiendo de la cantidad consumida y la frecuencia con la cual se está dando este consumo <sup>74</sup>.

En la tabla 8 se encuentra medicamentos que se utilizan en la atención primaria a nivel hospitalario, estos medicamentos llegan a interactuar con la Warfarina significativamente, ya sea por un sinergismo, aumentando o disminuyendo su eficacia, disminuyendo el metabolismo de este en el cuerpo o antagonizando, por lo cual se deben administrar dependiendo de su nivel de interacción y tomando en cuenta el riesgo beneficio hacia el paciente, para determinar si es necesario suspender, cambiar dosis, cambiar frecuencia o cambiar el horario con el cual se están administrando los medicamentos <sup>75</sup>.

**Tabla 6. Medicamentos que interaccionan con la Warfarina**

<b>Ivermectina (VO)</b>	<b>Alopurinol (VO)</b>
<b>Metronidazol (VO, topico)</b>	<b>Tramadol (IM)</b>
<b>Amoxicilina (VO)</b>	<b>Lidocaína (SC)</b>
<b>Bencilpenicilina Sódica (IM)</b>	<b>Dimenhidrinato (VO)</b>
<b>Bencilpenicilina Pótasica (IM)</b>	<b>Carbamazepina (VO)</b>
<b>Ceftriaxone (IM)</b>	<b>Valproato de Sodio (VO)</b>
<b>Claritromicina (VO)</b>	<b>Amilriptilina (VO)</b>
<b>Doxiciclina (VO)</b>	<b>Fluoxetina (VO)</b>
<b>Trimetoprim -Sulfametoxazol (VO)</b>	<b>Cimetidina (VO)</b>
<b>Ketoconazol (VO)</b>	<b>Esteroides (VO y Topico)</b>
<b>Ácido Acetil Salicílico (VO)</b>	<b>Anticonceptivos orales e IM</b>
<b>Colesteramina (VO)</b>	<b>Levotiroxina (VO)</b>
<b>Gemfibrozil (VO)</b>	<b>Fenitoína (VO)</b>
<b>Lovastatina (VO)</b>	
<b>AINES (Sulindaco, Ibuprofeno, Indometacina)</b>	

\*VO - Vía Oral; IM - Intramuscular

**Fuente: Tomada de la referencia <sup>75</sup> (p. 748).**

El uso de dicho medicamento puede presentar efectos adversos y complicaciones en su tratamiento, entre estos se encuentra la presencia de hemorragias, que es uno de los efectos adversos más comunes y graves en estos casos, la necrosis cutánea es un efecto que se presenta rara vez, esta se presenta los primeros días después de iniciar el tratamiento, se caracteriza por la presencia de dolor y eritema seguido de la necrosis subcutánea. Otro efecto es la alopecia reversible y la osteoporosis que se logra observar en pacientes que tiene un uso prolongado de la Warfarina, lo cual contribuye a una pérdida ósea y por consiguiente mayor riesgo de fracturas<sup>76</sup>.

Con respecto a las complicaciones del uso de la Warfarina se determinan 4 complicaciones de gran relevancia. Siendo a primera el sangrado mayor, que puede incluir

lo que es una hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal o hematuria. También se encuentra el síndrome de calcifilaxis que no se presenta tan seguido como otros, este se caracteriza por la calcificación y necrosis de los vasos sanguíneos presentes en la piel. El síndrome de reversión ineficaz, una complicación que se da por la dificultad existente para revertir la anticoagulación en casos de emergencia debido a la vida media larga de la Warfarina. Por último, las interacciones farmacogenómicas, que, como ya se ha explicado, puede contribuir a un fallo en el tratamiento con dicho medicamento <sup>77</sup>.

#### **2.4.6. Poblaciones especiales y farmacogenética**

Al tratar poblaciones especiales, se deben tomar en cuenta muchos factores que se presentan en estos grupos para poder ofrecer un enfoque más personalizado del manejo farmacológico, ya que cada grupo presenta distintos riesgos en la administración de ciertos medicamentos. Entre los grupos con los que hay que tener mucho cuidado se encuentran el adulto mayor, mujeres embarazadas, pacientes con cáncer y pacientes con enfermedad renal crónica, cada uno de ellos tiene dificultades diferentes a la hora de aplicar un tratamiento farmacológico, pueden ir desde interacciones farmacológicas hasta consideraciones a la hora de ajustar las dosis, lo cual puede llegar a aumentar la complejidad de la atención brindada.

Empezando con el adulto mayor, este grupo de pacientes presenta un mayor riesgo de complicaciones, como el aumento del riesgo de sangrado. Esto se debe en parte a los cambios fisiológicos asociados con la edad, como la disminución de la elasticidad vascular y los cambios en la coagulación sanguínea. Además, el uso de múltiples medicamentos (polifarmacia) es común en esta población, lo que incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas, algunas de las cuales pueden tener consecuencias graves, como hemorragias o insuficiencia orgánica. Sumando a esto los adultos mayores suelen tener una función renal disminuida en comparación con otras poblaciones, lo que afecta la eliminación de ciertos fármacos del organismo. Por estas razones, se recomienda realizar un ajuste de dosis adecuado, especialmente en el uso de anticoagulantes y proporcionarles una educación

detallada sobre los medicamentos que están tomando, con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos.<sup>78</sup>

Por otro lado, las mujeres embarazadas tienen bastantes dificultades a la hora de administrar un tratamiento farmacológico, ya que durante el embarazo pasan por muchos cambios fisiológicos. Esto quiere decir que el embarazo conduce al aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, a causa de los cambios anatómicos y hormonales que se presentan durante esta etapa. Otra de las dificultades que hay que tomar en cuenta es que existen varios medicamentos que no se pueden administrar, como la Warfarina, porque dicho fármaco tiene la capacidad de atravesar la placenta causando un efecto teratogénico que puede llegar a afectar el correcto desarrollo del feto, especialmente en el primer trimestre de embarazo. Por esto se toman en cuenta otros medicamentos alternativos que no afecten a los pacientes<sup>78</sup>.

También se habla de los pacientes con cáncer y con enfermedad renal crónica que son pacientes con los que se debe tener mucho cuidado a la hora de administrarle un tratamiento como lo es la Warfarina debido a la difusión de coagulación que puede estar asociada a dichas patologías. Es crucial tomar en cuenta estos factores a la hora de administrar una dosis para evitar la posibilidad de presentar efectos adversos que puedan poner en peligro la seguridad del paciente.

Estos son solo algunos de los pacientes con los que se debe tener cuidado a la hora de administrar dosis de medicamentos como la Warfarina, ya que cualquier cambio puede ser significativo debido al estrecho margen terapéutico que presenta la Warfarina<sup>79</sup>.

## **CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO**

### **3. Marco metodológico**

En este apartado se describe y explica el método por el cual se va a realizar la presente investigación. Para esto, primeramente, se debe definir lo que es un marco metodológico. Según Franco Y, en "Research Thesis. Methodological framework", citado por Azuero A, se define como:

[...] el conjunto de acciones destinadas a describir y analizar el fondo del problema planteado, a través de procedimientos específicos que incluye las técnicas de observación y recolección de datos, determinando el "cómo" se realizará el estudio, esta tarea consiste en hacer operativa los conceptos y elementos del problema que estudiamos, del mismo modo<sup>80</sup>.

#### **3.1. Enfoque metodológico**

Esta investigación se enfoca en conocer la variante alélica del gen CYP2C9 que está entre la familia de los CYP450 que son los responsables del metabolismo de medicamentos utilizados para problemas de coagulación. El presente trabajo se basa específicamente en cómo esa variante afecta el metabolismo de la Warfarina en los pacientes de 65 a 90 años anticoagulados para, de esta forma, proponer una dosificación individualizada.

Se emplea un enfoque cualitativo descriptivo, el cual se va a realizar por medio de una revisión bibliográfica. Según Ortiz J, en "Guía descriptiva para la elaboración de protocolos de investigación", este tipo de investigación "no hace uso de la medición para analizar los datos o sacar conclusiones de los mismos; se trata más bien de comprender los fenómenos estudiados, tratando de descubrir o afinar preguntas de investigación." (p. 534)<sup>81</sup>.

### **3.2. Tipo de investigación**

Se realiza por medio de revisión bibliográfica, según Hart en "Doing a literature review" (citado por Guirao) esta se define como:

[...] la selección de los documentos disponibles sobre el tema, que contienen información, ideas, datos y evidencias por escrito sobre un punto de vista en particular para cumplir ciertos objetivos o expresar determinadas opiniones sobre la naturaleza del tema y la forma en que se va a investigar, así como la evaluación eficaz de estos documentos en relación con la investigación que se propone.<sup>82</sup>

### **3.3. Fuentes de información**

Las fuentes de información en este caso son documentales porque lo que se realizará es una revisión de varios artículos relacionados con el tema que, de acuerdo con lo indicado por Ortiz J, en "Guía descriptiva para la elaboración de protocolos de investigación", define que "Como su nombre lo indica, está referida a la indagación a través de documentos diversos, como pueden ser, por ejemplo, textos, revistas, grabaciones de audio y de video, prensa" (p. 536)<sup>81</sup>.

Para dicha investigación se realizó una búsqueda de información en revistas, artículos y otros documentos, presentes en bases de datos confiables como Google académicos, Pubmed, Redalyc, Kérwá, Clinical Key, Elsevier. Para filtrar el tipo de información que se deseaba obtener se utilizaron palabras claves como Gen CYP2C9, Warfarina, población geriátrica, adulto mayor, terapia de precisión, metabolismo.

### 3.4. Criterios de búsqueda

**Tabla 7. Criterios de búsqueda**

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Describir la actividad de los polimorfismos del gen CYP2C9 en la eficacia y seguridad de la terapia con Warfarina en pacientes de 65 a 90 años.	Polimorfismos del CYP2C9, afectación de la genética en la Warfarina, verificar eficacia y seguridad de la Warfarina ante los cambios genéticos.	Pubmed, google académico Scielo, redalyc.	2014-2024	Español/ Inglés
Distinguir la estrategia posológica óptima para establecer un tratamiento con Warfarina en pacientes de 65 a 90 años caracterizados con variantes alélicas del CYP2C9.	Dosis de Warfarina, cambios de dosis en adulto mayor, especificaciones de dosificación según variantes.	Pubmed, google académico Scielo, redalyc	2014-2024	Español/ Inglés

Objetivo	Descriptorios	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
<p>Revisar la literatura científica existente sobre la interacción molecular entre la Warfarina y la enzima CYP2C9 bajo condiciones óptimas, enfocándose en las modificaciones de los residuos ubicados en el sitio activo provocadas por variaciones alélicas en pacientes de 65 a 90 años, para su representación de estas interacciones mediante métodos de anclaje molecular <i>in silico</i>.</p>	<p>Alelos diferentes incluidos en la afectación de la eficacia y seguridad de la Warfarina, conocer los cambios en los sitios activos, conocer cómo esos cambios afectan el metabolismo y por consiguiente la eficacia y toxicidad del medicamento</p>	<p>Pubmed, google académico Scielo, redalyc</p>	<p>2014-2024</p>	<p>Español/ Inglés</p>

Fuente: Elaboración propia, 2024.

### 3.5. Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión**

<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos con una vigencia no mayor a 10 años.	Extremo de edades: personas menores a 50 años y mayores a 90 años.
Artículos en idioma inglés, portugués y español.	Artículos con más de 10 años de vigencia.
Aquellos artículos cuya población sea comprendida entre un rango de edad de 65 a 90 años.	Artículos en otros idiomas aparte del inglés, español y portugués.
Artículos cuyo objetivo era las personas con problemas de anticoagulación.	Estudios que incluyeran anticoagulantes en otras poblaciones que no fueran geriátricos.
Artículos que hablaran del uso de la Warfarina en población geriátrica.	Artículos que utilizaran medicamentos que no fueran la Warfarina.
Artículos que demostraran la influencia del gen CYP2C9 en metabolismo de Warfarina.	Artículos sobre patologías externas a problemas de coagulación.
Artículos que hablen sobre las variantes alélicas del gen CYP2C9.	Artículos sobre otros genes que no estén relacionados con el metabolismo de la Warfarina.
Artículos que hablen de dosis de Warfarina en el adulto mayor.	Artículos que hablen de tratamientos con Warfarina en personas menores de 50 años.
Artículos sobre la variante alélica responsable del cambio de metabolismo.	Artículos que hablen de genes fuera de los relacionados con el metabolismo de la Warfarina.
Artículos que hablen sobre dificultades de dosificación en el adulto mayor.	Artículos que hablen de dificultades en la dosificación de otras poblaciones que no

	sean geriátricas.
Artículos basados en retos de dosificación de la Warfarina en paciente geriátrico.	Artículos sobre la dosificación en pacientes pediátricos o personas menores a 50 años.

**Fuente: Elaboración propia, 2024.**

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### **4. Análisis de resultados**

En esta sección se va a realizar el análisis de la información obtenida, así como sintetizar los hallazgos más relevantes de la literatura científica acerca de la influencia de los polimorfismos del gen CYP2C9 en la respuesta terapéutica a la Warfarina en pacientes anticoagulados entre los 65 y 90 años. Se ha identificado que las variantes alélicas presentan una gran influencia en el metabolismo de dicho fármaco afectando de esta forma la dosis requerida, así como el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Asimismo, se van a examinar estrategias posológicas recomendadas por estudios revisados para pacientes portadores de estas variantes con el objetivo de establecer un tratamiento seguro. Finalmente se abordarán estudios moleculares *in silico* que modelan la interacción de la Warfarina con la enzima CYP2C9, destacando cómo los cambios estructurales en el sitio activo de la enzima que son provocados por los polimorfismos afectan su capacidad de afinidad y por ende de metabolizar el fármaco.

##### **Descripción de la actividad de los polimorfismos del gen CYP2C9 en la eficacia y seguridad de la terapia con Warfarina en pacientes de 65 a 90 años**

Los cambios genéticos que afectan de gran manera la eficacia y seguridad de la Warfarina requieren de ajustes en la posología, sobre todo en pacientes vulnerables como los adultos mayores. En este grupo la administración de tratamiento se complica además por factores como la disminución de la función renal y la función hepática, interacciones farmacológicas y presencia de distintas enfermedades. Estas condiciones hacen que las personas adultas mayores sean más propensas a complicaciones graves si la dosis de la Warfarina no se ajusta adecuadamente. Por esto es importante que el tratamiento sea personalizado.

Como se ha mencionado, la Warfarina es una de los anticoagulantes más empleados y presenta un margen terapéutico sumamente estrecho por lo que pequeñas variaciones en su

dosis pueden dar como resultado efectos adversos graves, como hemorragias o anticoagulación insuficiente. Una de las principales consideraciones en la administración de la Warfarina es la existencia de polimorfismos genéticos en los que los genes codifican enzimas involucradas en su metabolismo, particularmente el CYP2C9, que metaboliza la forma activa del fármaco (S-Warfarina). Los polimorfismos pueden reducir la actividad enzimática lo que prolonga la vida media del fármaco y como consecuencia provocar su acumulación en el cuerpo. Los pacientes geriátricos que, además de presentar los factores antes descritos, presentan estas variantes genéticas tienen a complicar aún más el ajuste de sus dosis ya que es un factor más que tomar en consideración.

La conexión entre factores como la edad y variantes genéticas tienen un gran impacto en la farmacocinética de la Warfarina, específicamente en el proceso del metabolismo, a medida que los pacientes envejecen comienzan a presentar una serie de cambios fisiológicos que pueden influir en la forma en la que se pueden metabolizar los medicamentos. Específicamente, la función hepática y renal tiende a disminuir con la edad, lo que puede complicar el metabolismo de la Warfarina, ya que este depende de las enzimas hepáticas para poder realizar este proceso. Esta reducción en la capacidad del hígado para metabolizar fármacos se convierte en un factor crítico cuando se considera la presencia de variantes como CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3, en cuanto se limita la capacidad del organismo para transformar la Warfarina de manera eficiente.

La combinación de la edad avanzada y las variantes genéticas plantea un reto cuando se trata de ajustar las dosis de medicamentos de manera individualizada. En el caso de los pacientes mayores que a menudo tienen varias condiciones médicas y están tomando varios medicamentos al mismo tiempo, ajustar las dosis de manera adecuada se vuelve aún más crucial. La polifarmacia en esta población puede complicar el tratamiento con anticoagulantes como la Warfarina, lo que aumenta el riesgo de interacciones entre medicamentos y efectos secundarios. Por eso es fundamental revisar cuidadosamente el historial clínico del paciente y aparte de eso considerar su perfil genético antes de determinar la dosis correcta del medicamento<sup>19</sup>.

Es probable que la presencia de estas variantes genéticas en específico en individuos mayores de edad esté relacionado con factores genéticos y las mutaciones que se manifiestan

con mayor frecuencia en edades avanzadas, ya que a lo largo de la vida las personas tienden a acumular pequeñas variaciones en el ADN debido a diversos factores, tanto internos como externos. Esta combinación de factores genéticos con factores biológicos pone en alto la necesidad de una estrategia de tratamiento altamente personalizada en pacientes geriátricos, no solo ajustando las dosis de Warfarina, sino también asegurándose que otros factores como la dieta y medicamentos concomitantes se consideren cuidadosamente al evaluar y ajustar el tratamiento.

Además, se ha observado que los pacientes mayores suelen mostrar mucha variabilidad en la respuesta a la Warfarina, lo que hace difícil establecer una dosis adecuada. Un enfoque que contemple tanto la farmacogenética como las características demográficas y clínicas del paciente puede resultar en un manejo más efectivo de la terapia anticoagulante, mejorando de este modo la seguridad y eficacia del tratamiento. Factores como la edad y las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 hace que se requiera un control regular y más estricto de INR para asegurar que se mantenga dentro del rango adecuado, minimizando los riesgos de hemorragias o trombosis. Además, dado que la Warfarina presenta un margen estrecho cualquier pequeño desajuste en dosis puede tener consecuencias muy graves para los pacientes, quienes a su vez ya presentan un riesgo mayor debido a las complicaciones que están presentes al ser pacientes geriátricos<sup>19</sup>.

Se logra observar en distintos estudios que en pacientes mayores de 65 años la dosis del mismo medicamento se ve reducida por todos los aspectos a evaluar, como los mencionados anteriormente que son factores que pueden alterar la eficacia y seguridad del medicamento en el cuerpo del paciente, específicamente en pacientes geriátricos. Esto se demuestra en un artículo publicado por Miranda *et al.* con el nombre de "Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación Reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT", donde a través de un estudio mencionan que a los pacientes menores de 45 años se les administraban dosis de 37,9 mg por semana mientras que a los adultos de más de 75 años aproximadamente se les tuvo que reducir la dosis a un total de 22,1 mg por semana, demostrando que en la población geriátrica existe una depuración menor del fármaco provocando su acumulación en el cuerpo si se administran dosis incorrectas<sup>83</sup>.

Para este tipo de pacientes, idealmente se realiza una genotipificación, uno de los mayores beneficios que presenta esta práctica es que va a disminuir de manera considerable las hospitalizaciones que se encuentran directamente relacionadas con reacciones adversas a medicamentos. Las complicaciones derivadas de la anticoagulación adecuada son comunes y pueden llevar a que el paciente se encuentre en situaciones críticas. Se conoce que los pacientes que son tratados con Warfarina llegan a experimentar efectos adversos, muchos de los cuales se deben a una dosificación incorrecta. Al identificar a los pacientes que presentan alguna alteración en su metabolismo a causa de las variantes del CYP2C9, se pueden tomar las medidas necesarias del caso y ajustar las dosis.

La adaptación de prácticas de genotipificación en el manejo de la Warfarina también tiene un impacto positivo en la educación de los profesionales de la salud. Al hacer que este proceso sea parte del mecanismo que tienen para la decisión clínica estándar, se brinda una mayor comprensión entre médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud sobre la relevancia de la farmacogenética en la práctica clínica. Esto puede conducir a una mayor consideración sobre la importancia que tienen las variaciones genéticas sobre la respuesta negativa a los medicamentos como la Warfarina.

Para poder introducir el tema de las variantes genéticas se debe conocer el funcionamiento correcto del metabolismo de la Warfarina, se debe tener una correcta interacción de la S-Warfarina con el sitio catalítico que contiene un grupo hemo en la enzima CYP2C9. Dicho grupo hemo es una molécula orgánica que contiene un anillo de porfirina y un átomo de hierro en su forma, ya sea central o ferrosa, encargada de realizar la correcta oxidación de la S-Warfarina. Al existir una alteración de la posición en la cual se encuentra la S-Warfarina dentro del sitio activo, por consiguiente, se va a dificultar la interacción que esta tiene con el grupo hemo, este cambio es causado por las variantes genéticas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3; dichos alelos realizan un cambio de aminoácidos y sus posiciones provocan un cambio conformacional en la estructura original que afecta la capacidad del mismo para posicionar correctamente el sustrato, que en este caso es la S-Warfarina dentro del sitio activo<sup>84</sup>.

Uno de los mecanismos más importantes en la función catalítica del CYP2C9 es su capacidad para activar el oxígeno molecular dentro de su centro activo, que está coordinado

por el grupo hemo. Este proceso implica la conversión del oxígeno molecular en una especie altamente reactiva como lo es el oxígeno singlete o el peróxido, lo cual es esencial para que la enzima pueda llevar a cabo el proceso de hidroxilación de sustrato de Warfarina. Las variantes conformacionales del CYP2C9, como aquellas que alteran la disposición de los aminoácidos cercanos al grupo hemo pueden afectar directamente la activación de oxígeno. Si el oxígeno no se activa correctamente, el ciclo catalítico se ve interrumpido y esto reduce de manera drástica la capacidad de la enzima para oxidar el fármaco. Como resultado genera una menor cantidad de metabolitos hidroxilados lo que ralentiza la eliminación del fármaco del organismo<sup>85</sup>.

El ciclo catalítico del CYP2C9 también depende en gran medida de la interacción de la enzima y sus cofactores redox como lo es el NADPH y el citocromo P450 reductasa, debido a que estos factores son responsables de proporcionar los electrones necesarios para la reducción del oxígeno presente en el grupo hemo, el cual es un paso muy importante en la transferencia de electrones que termina en la oxidación de la Warfarina. Las variaciones genéticas que afectan la estructura de CYP2C9 alteran la capacidad de la enzima para interactuar de manera correcta con estos cofactores. Si la interacción con NADPH no se da, la enzima no puede llevar a cabo la transferencia de electrones lo que afecta el ciclo de oxidación-reducción. Este déficit en la transferencia electrónica limita aún más la capacidad de CYP2C9 para generar radicales libres de oxígeno, lo que causa una disminución de la actividad enzimática global y consecuentemente la reducción de la velocidad de metabolismo de Warfarina<sup>85</sup>.

Los polimorfismos causan afectación al proceso por medio de los cambios estructurales que se implementan en estos genes, actúan principalmente en la disminución del metabolismo de la Warfarina en el hígado. Según lo mostrado en Pharmgkb en el CYP2C9\*2, se cambia una Arginina en la posición 144 por Cisteína en la misma posición; esta mutación va a reducir la capacidad de la enzima para metabolizar los fármacos debido a los cambios realizados en su estructura terciaria, este presenta una actividad de 0,5 lo cual se considera una función disminuida de dicho metabolismo. Esto se debe a que dicha variación genética presenta un incremento en el valor de la constante Michaelis-Menten, necesitando mayor concentración del sustrato y una reducción en la velocidad máxima en la que puede

realizar su acción volviéndola una enzima menos eficaz y por consiguiente generando problemas en el tratamiento del paciente. La reducción de la actividad que se ve en los pacientes portadores de este polimorfismo presenta grandes implicaciones clínicas durante su tiempo en tratamiento.

El alelo CYP2C9\*3 realiza un cambio del aminoácido Isoleucina 359 por Leucina en la misma posición, causando un mayor impacto que el visto en el alelo \*2, ya que este presenta una reducción enzimática de aproximadamente un 80-90%. Se puede ver ejemplificado en su actividad, la cual es de 0, significa que tienen una función casi nula dificultando de una manera grave el metabolismo de la Warfarina en el cuerpo, esto lo realiza por uno de los mecanismos mencionados anteriormente, el cual corresponde a la interacción de cofactores, ya que lo que se realiza es un cambio conformacional que afecta la reacción de redox necesaria para poder metabolizar el medicamento de forma correcta. A causa de esto el polimorfismo CYP2C9\*3 es el que se va a tomar en cuenta como principal, va a ser el alelo principal en el cual se va a centrar este trabajo. Todo esto quiere decir que las personas que presentan este alelo van a requerir una gran disminución de la dosis para alcanzar los niveles terapéuticos sin tener riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas durante el inicio del tratamiento.

Este alelo logra afectar la eficiencia catalítica de la enzima, la cual es la medida por la que se logra reflejar qué tan efectiva es una enzima para convertir un sustrato en producto, debido a la mutación que presenta esta variante genética en los aminoácidos que los conforman. La capacidad que tiene la enzima de unirse al sustrato de manera eficiente es mínima, lo cual da como resultado una menor afinidad de la misma a su debido sustrato. Esto quiere decir que va a existir un aumento en la constante de Michaelis-Menten, indicando que la enzima necesita una mayor concentración de su sustrato para actuar eficazmente, lo que refleja una eficiencia menor en la unión al sustrato<sup>6</sup>.

Además va a reducir la velocidad máxima en la que la enzima puede catalizar la reacción una vez que el sustrato ya esté unido, esto quiere decir que es una velocidad de reacción enzimática más lenta de lo normal. En este caso los pacientes que presentan el alelo \*3 tienen un aumento en la constante de Michaelis-Menten y una disminución en su velocidad máxima por lo cual se va a dar como resultado una enzima poco efectiva para el

metabolismo de la S-Warfarina, lo cual va a causar en otras palabras que todo sea más lento y se necesitan dosis menores de medicamento para evitar posibles hemorragias u otros efectos adversos<sup>6</sup>.

Esto se logra evidenciar en el estudio realizado por Benavides *et al.* "Efecto de las variantes de VKORC1 y CYP2C9 sobre la dosis de anticoagulantes orales en individuos chilenos", donde explica que las dosis más bajas se le administran a los pacientes que presentan el alelo \*3, ya que estos tienen una disminución más pronunciada de su actividad en comparación con el alelo \*2, en el cual sí se debe reducir la dosis, pero no de una manera tan significativa. Según menciona el autor en los estudios realizados se logra observar una mayor asociación del alelo \*3 con la administración de dosis bajas de Warfarina en los pacientes<sup>57</sup>.

Otro estudio sobre este tema, "Polimorfismos de los citocromos CYP2D6, CYP2C9, y CYP2C19 en la población nicaragüense respecto a otras latinoamericanas", realizado por Ramírez J, describe la frecuencia con la que estas variantes se dan en esta población en específico, demostrando que aunque la etnia del paciente puede modificar la frecuencia con la que estas variantes se presentan en los pacientes, evidencia que en dicha población el alelo CYP2C9\*2 tiene una frecuencia de 9,5%, mientras que el CYP2C9\*3 se presenta únicamente en un 2,3%. Aparte de que este porcentaje puede aumentar o disminuir dependiendo de la región en donde habite el paciente, debido a que la población asiática presenta dicho gen en un 11,7% de la población, pero la población africana lo presenta en un 1,79%. De esta forma, se demuestra que la etnia es algo que se debe tomar en cuenta a la hora de tomar decisiones en la dosificación del paciente.<sup>86</sup>

Los factores genéticos se han logrado asociar como una variable significativa en el metabolismo de muchos fármacos, las alteraciones en el genoma explican alrededor de un 20 a 95% de la variabilidad fenotípica en la respuesta a un tratamiento farmacológico, significa que estos pueden reaccionar de distintas formas a una dosis del medicamento. De dicho porcentaje, aproximadamente un 30% de esta disminución de la actividad enzimática se debió al alelo CYP2C9\*2 (rs1799853), por lo cual a los pacientes se les debe disminuir aproximadamente un 17% de la dosis diaria.

Los pacientes que presentan estos alelos tienden a acumular el medicamento en el cuerpo, por lo que suelen presentar mayor aparición de efectos adversos a la hora de administrar un tratamiento, al tomar en cuenta información como la mencionada, se debe tener cautela al administrar una dosis, debido a que una dosis incorrecta puede ser hasta mortal. Estos cambios en el gen CYP2C9 tienen un impacto significativo en el metabolismo de diversos fármacos, incluida la Warfarina. Dependiendo de la variante genética, la actividad catalítica de la enzima puede verse disminuida en diferentes grados.

Las alteraciones estructurales que interfieren con la capacidad del CYP2C9 para interaccionar de manera adecuada con sustratos y cofactores, se logra apreciar en el estudio de Pavani *et al.* titulado " Perspectivas mecanicistas sobre el efecto de variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 en la 7-hidroxilación de la Warfarina". En dicho estudio se demuestra cómo las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 impactan de manera negativa la 7-hidroxilación de la S-Warfarina, un proceso clave para la inactivación y eliminación de la Warfarina<sup>87</sup>.

Respecto a las variantes alélicas de los genes implicados en el metabolismo de la Warfarina, el estudio "Frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos en los genes CYP2C9 , VKORC1 y CYP4F2 en pacientes colombianos anticoagulantes con Warfarina", realizado por Peña N, confirma que estos polimorfismos genéticos influyen directamente en la dosis óptima de Warfarina que se debe administrar. El ajuste de dosis en pacientes con estas variantes es crucial, aparte de que el efecto de estas variantes no es uniforme, porque entre poblaciones pueden presentar distinta frecuencia de los alelos. Entre las dos variantes la que presenta mayor frecuencia en la mayoría de las poblaciones es el CYP2C9\*2, exceptuando a la asiática; por otro lado el CYP2C9\*3 es menos frecuente en distintas poblaciones exceptuando a la población esquimal. Todo esto recalca la importancia de su estudio<sup>56</sup>.

La diferencia de la frecuencia entre poblaciones es un factor crucial para entender la respuesta diferencial a fármacos como la Warfarina. En el estudio "Estudio de las variantes alélicas CYP2C9\*2 Y CYP2C9\*3 en población mestiza peruana" de Alvarado *et al.* demuestran que las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 son significativamente más comunes en poblaciones caucásicas en comparación con poblaciones de ascendencia africana o asiática, donde estas variantes son menos prevalentes o prácticamente inexistentes. Esta

variabilidad tiene implicaciones directas en la práctica clínica, ya que los portadores de estas variantes en poblaciones caucásicas pueden requerir dosis más bajas de Warfarina por causa de una disminución en la actividad enzimática del CYP2C9, lo que aumenta el riesgo de efectos no deseados <sup>88</sup>.

En contraste, las variantes alélicas menos comunes en poblaciones caucásicas, como CYP2C9\*5, CYP2C9\*6, CYP2C9\*8 y CYP2C9\*11, son más frecuentes en individuos de ascendencia africana, lo que sugiere que estas poblaciones podrían llegar a necesitar un manejo distinto al de la población caucásica. Estas variantes, aunque son menos estudiadas, también llegan a afectar el metabolismo del fármaco, así se evidencia que las dosis deben ajustarse dependiendo de muchos factores, tanto genéticos como clínicos, para lograr que sea lo más preciso posible y que cumpla con el propósito esperado de dicho tratamiento sin llegar a afectar al paciente de forma negativa<sup>89</sup>.

Esta diversidad genética entre poblaciones refuerza la idea de que se debe implementar la farmacogenética y farmacogenómica en la práctica clínica, especialmente en regiones donde las guías estándar de dosificación pueden no ser adecuadas para todos los grupos étnicos. La disparidad en la frecuencia de estas variantes genéticas resalta la importancia de implementar, de igual forma, la medicina personalizada y ajustes de dosis, no solo en función de características clínicas, sino también genéticas específicas de cada población. Esto podría mejorar significativamente los resultados terapéuticos y reducir la incidencia de eventos adversos relacionados con una dosificación inadecuada de los anticoagulantes.

Como ya se ha reiterado, la variabilidad genética entre poblaciones juega un papel crucial en la respuesta a los tratamientos con Warfarina, un anticoagulante de uso común especialmente en poblaciones con alta diversidad étnica. Un claro ejemplo de esto es la presencia de las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 en la población indígena maya, tal como se señala en el estudio de Rivera C, denominado "Evaluación de la frecuencia alélica de las variantes genéticas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 del citocromo P450 2C9 en población indígena maya". En este estudio, la variante CYP2C9\*2 presentó una frecuencia de 0.010 y CYP2C9\*3 una de 0.028, lo que indica que, aunque estas variaciones están presentes en esta población, su frecuencia es considerablemente menor que en otras

poblaciones europeas o mestizas. Este dato evidencia la importancia de considerar el perfil genético de cada población <sup>90</sup>.

La menor frecuencia de ciertas variantes genéticas en la población maya, en comparación con las poblaciones de ascendencia europea, resalta la compleja conexión entre la genética humana y cómo se responde a los medicamentos que son administrados. En las comunidades europeas las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 son muy comunes, lo que da a entender que muchas personas dentro de esta población presentan una actividad enzimática de la CYP2C9 reducida, se ve reflejado en el cómo metabolizan la Warfarina, dando como resultado la necesidad de dosis más bajas para dichos pacientes. En cambio, en la población maya, estas variantes son poco frecuentes, por lo cual se podría deducir que su capacidad de metabolizar la Warfarina es más eficiente y se podrían administrar dosis estándar o realizar mejores ajustes a esta dosis, pero para esto se deben realizar los análisis respectivos <sup>90</sup>.

Otro ejemplo de cómo la frecuencia de las variantes puede variar dependiendo de la población en la que se encuentre, es el estudio de Ramos L, en donde menciona que en los pacientes guatemaltecos el CYP2C9\*3 no tiene presencia en la población geriátrica estudiada, ya que esta es de 0%, mientras que el alelo CYP2C9\*2 presenta una frecuencia de 11,1%, además de que este porcentaje varía en la población caucásica, india y africana en la cual se encuentra entre un 0 a 2% <sup>91</sup>.

Esto basándose en estudios realizados a pacientes de distintas etnias y edades. Uno de los estudios analizados es el denominado "Impacto de los polimorfismos CYP2C9 y VKORC1 en la sensibilidad y la capacidad de respuesta a la Warfarina en pacientes cardiovasculares jordanos durante el tratamiento de inicio", de Laith *et al.*, quienes explican que según los estudios realizados los pacientes que presentaban el alelo CYP2C9\*3 tienen que utilizar una dosis reducida de Warfarina, se encuentra dentro de un rango específico de 28 a 41%, en el mismo se estima que puede ser 34,4% aproximadamente. Por tanto, se debe reducir dicha dosis para este tipo de pacientes con el fin de obtener un mejor tratamiento sin tanto riesgo, se puede dar a conocer que es un polimorfismo mucho más peligroso para los pacientes si se compara con el CYP2C9\*2 <sup>92</sup>.

Otro ejemplo de esto es la frecuencia con la que se observa la presencia de las variantes alélicas en pacientes chinos, es el estudio de Ren Y. *et al.*, denominado "Warfarin

dosing and VKORC1/CYP2C9` indican que la variante que se presenta con mayor frecuencia corresponde a el CYP2C9\*1, que tiene una frecuencia de 96,39%; el segundo puesto se lleva la variante CYP2C9\*3 con un 3,47%; y por último el CYP2C9\*2 con un porcentaje de 0,14%. Asimismo, en dicho estudio se confirma que en personas mayores de 65 años estas variantes logran tener una gran influencia en el metabolismo de la Warfarina, retrasando dicho proceso <sup>93</sup>.

Los pacientes heterocigotos (muestran 2 copias de alelos iguales o distintos), presentan mayor variabilidad en la respuesta a la Warfarina en comparación con aquellos que son homocigotos para el alelo de tipo salvaje o variantes menos disfuncionales. En estos casos, la dosificación se vuelve más desafiante debido a que una de las copias del gen puede reducir la actividad enzimática de manera más pronunciada, comprometiendo este proceso. Esto se traduce en que la metabolización va a ser mucho más lenta incrementando sus niveles plasmáticos, como resultado estos pacientes están en mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas a medicamentos (RAM por sus siglas), especialmente las hemorragias. Es crucial que los profesionales de la salud no solo logren identificar las variantes comunes, sino también las variantes que puedan influir con dicho proceso, además de las interacciones con otros fármacos que puedan inhibir o inducir la enzima del citocromo P450, ya que debe ser monitoreado de manera rigurosa en este tipo de pacientes<sup>94</sup>.

Dentro de estos se encuentran los alelos CYP2C9\*1/\*1, este se considera de tipo salvaje y presenta como se ve en su estructura dos copias del alelo 1, el CYP2C91/\*2 es un heterocigoto del alelo \*2 y presenta una copia del alelo \*1 y otra del alelo \*2, CYP2C9\*1/\*3 considerado un heterocigoto del alelo \*3 y como se logra observar tiene una copia del alelo \*1 y otra del \*3, CYP2C9\*2/\*2 es un homocigoto del alelo \*2 y tiene dos copias del mismo, CYP2C9\*2/\*3 denominado heterocigoto compuesto por presentar una copia del alelo \*2 y otra del \*3, los cuales se consideran alelos variantes y el CYP2C9\*3/\*3 considerado homocigoto del alelo \*3 y tiene dos copias del mismo. Estas variantes presentan distintas actividades enzimáticas y, por consiguiente, algunos son menos problemáticos que otros hablando específicamente del metabolismo de los medicamentos, tomando en cuenta lo mencionado anteriormente del alelo \*3 se puede mencionar que los que presentan una menor actividad van a ser los que presentan este alelo <sup>94</sup>.

La frecuencia con la que estos se presentan puede variar, esto se observa en un estudio realizado por Negaresh *et al.* denominado "Polimorfismos genéticos CYP2C9 y VKORC1-1639 implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de Warfarina en población latinoamericana". Expresan que la variante alélica CYP2C9\*1/\*1 es la más frecuente en ciertas poblaciones latinoamericanas, presentándose en un rango que oscila entre el 56 y el 83% de los pacientes estudiados. Esta variante que codifica para una actividad metabólica normal de la enzima CYP2C9, implica que la mayoría de los pacientes en esta población podrían metabolizar la Warfarina de manera eficiente utilizando las dosis estándar recomendadas en la práctica clínica<sup>17</sup>.

En variantes menos comunes como la CYP2C9\*2/\*3 y CYP2C9\*3/\*3, que resultan ser metabolizadores intermedios y lentos respectivamente, se presenta una frecuencia más baja en estas poblaciones con una prevalencia entre 0,9 y 1,8% para la primera variante y de únicamente 5 pacientes de los 2615 pacientes estudiados para la variante \*3/\*3. Aunque esta última variante es muy rara, es de suma importancia en el contexto clínico, dado que los pacientes que la portan tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones por deficiencia metabólica severa.<sup>17</sup>. Estas variantes se clasifican de la siguiente manera, la cual se puede ver en la ilustración 4.

Esto también se puede confirmar con la información del estudio "CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients", de Panchenko *et al.* donde muestran que la variante con más presencia en esta población fue el CYP2C9\*1/\*1 con un 68,82%, posteriormente el CYP2C9\*1/\*3 con un 12,92% y del último el CYP2C9\*3/\*3 con un 4,94%. Con estos datos se termina de confirmar que esta última variante no es muy frecuente pero sí debe tomarse en cuenta en los estudios a realizarse en el paciente con tratamientos de coagulación como lo es la Warfarina<sup>95</sup>. En la ilustración 3 se logra observar de mejor manera la frecuencia con la que dichas variantes se encuentran en los pacientes.

**Ilustración 3. Frecuencia con la que se presentan las variantes alélicas.**

Frecuencia alélica			Frecuencia genotípica					
<i>CYP2C</i> <i>9*1</i>	<i>CYP2C</i> <i>9*2</i>	<i>CYP2C</i> <i>9*3</i>	<i>CYP2</i> <i>C9</i> <i>*1/*</i> 1	<i>CYP2</i> <i>C9</i> <i>*1/*</i> 2	<i>CYP2</i> <i>C9</i> <i>*1/*</i> 3	<i>CYP2</i> <i>C9</i> <i>*2/*</i> 2	<i>CYP2</i> <i>C9</i> <i>*2/*</i> 3	<i>CYP2</i> <i>C9</i> <i>*3/*</i> 3
96,7%	3,3%	0,0%	93,4%	6,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

**Fuente: Tomada de la referencia <sup>96</sup> (p. 19).**

Tomando en cuenta la información del artículo: "Warfarin dosing and VKORC1/CYP2C9", realizado por Chong K, las variantes CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*3 y CYP2C9\*3/\*3, son las que tendrían una actividad enzimática menor, afectando el metabolismo del medicamento. De estas tres se podría observar que la que presenta mayor problema con el metabolismo es el CYP2C9\*3/\*3, ya que es el genotipo con la menor actividad enzimática posible, siendo esta de menos del 5% de la actividad normal. Posterior a ese, sigue el CYP2C9\*2/\*3 que presenta una actividad muy baja siendo de 10-15% de la actividad normal. Por último el CYP2C9\*1/\*3, que tiene una actividad moderada baja, siendo de un 10-20% de la actividad normal. En particular los pacientes que tienen el genotipo CYP2C9\*3/\*3 presentan una traducción enzimática de hasta un 90% creando una reducción de dosis de hasta un 40-60% para obtener los niveles terapéuticos deseados sin comprometer la seguridad del medicamento, en pacientes heterocigotos como los que presentan el genotipo CYP2C9\*1/\*3 donde se ve menos pronunciada la reducción de la actividad, no obstante, se requiere una reducción de la dosis de un 15 a un 30% <sup>97</sup>.

De acuerdo con lo reportado en la base de datos Pharmgkb, con la disminución de esa actividad se incrementa la concentración del fármaco, en pacientes que presentan esta variante, así como pacientes heterocigotos como los que presentan variaciones CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*3 se recomienda hacer ajuste de dosis. En pacientes que presenten la variación CYP2C9\*3/\*3 se ha demostrado que una reducción del 20% de la

dosis inicial estándar puede ser la adecuada para los portadores del alelo \*3, minimizando de esta forma el riesgo de toxicidad.

**Ilustración 4. Clasificación de las variantes alélicas según su afectación en la capacidad de metabolizar fármacos**

GEN	GENOTIPO	Frecuencia (%)	Tipo de metabolizador	
CYP2C9	Homocigoto silvestre	CYP2C9*1/*1	93,4	Rápido
	Heterocigoto	CYP2C9*1/*2	6,6	Intermedio
	Heterocigoto	CYP2C9*1/*3	0	Intermedio
	Homocigoto mutado	CYP2C9*2/*2	0	Lento
	Heterocigoto	CYP2C9*2/*3	0	Intermedio
	Homocigoto mutado	CYP2C9*3/*3	0	Lento

Fuente: Tomada de la referencia <sup>96</sup> (p. 19).

**Tabla 9. Resumen de hallazgos**

Autor/ Año	Población	Alelo	Hallazgo
Población del continente Asiático			
Pavani <i>et al.</i> , 2014	199 pacientes árabes con tratamiento de Warfarina.	CYP2C9*2 (0,813%) CYP2C9*3 (0,813%)	Identifican que los alelos *2 y *3 los cuales se presentaban en solo 1 paciente respectivamente, afectan de manera negativa la hidroxilación que tiene lugar en el exón 7 del anillo

			aromático de la S-Warfarina.
Ren <i>et al.</i> , 2020	360 pacientes chinos.	CYP2C9*1 (96,39%) CYP2C9*2 (0,14%) CYP2C9*3 (3,47%)	Se demuestra que el alelo que se presenta con mayor frecuencia en la población China es el CYP2C9*1 con un porcentaje de 96,39%, posterior a este va el CYP2C9*3 con un 3,47% y por último el CYP2C9*2 con un porcentaje de 0,14%, aparte se confirma que en personas mayores de 65 años estas variantes tienen gran influencia en el metabolismo de la Warfarina.
Laith <i>et al.</i> , 2018	212 pacientes de la población árabe-jordana.	CYP2C9*3 (0,021%)	Con respecto a su estudio se logra observar que el CYP2C9*3 tiende reducir la dosis de Warfarina entre un 28 a 41%, lo cual es una gran cantidad si se compara con lo disminuido en CYP2C9*2.
Panchenko <i>et al.</i> , 2020	263 pacientes rusos en tratamiento con Warfarina	CYP2C9*1/*1 (68,82%) CYP2C9*1/*3 (12,92%)	Se concluye que la variante CYP2C9*1/*1 tiene una frecuencia de

		CYP2C9*3/*3 (4,94%)	68,82%, que la CYP2C9*1/*3 presenta una de 12,92% y por último la CYP2C9*3/*3 de 4,94%, confirmando que esta última variante es la menor frecuente en esta población.
Población del continente Americano			
Peña N, 2015	204 pacientes en tratamiento con Warfarina de la ciudad de Bogotá.	CYP2C9*2 (0.08) CYP2C9*3 (0.05)	Se logra demostrar que CYP2C9*2 y CYP2C9*3 afectan de manera significativa la dosis de Warfarina que se administra a los pacientes anticoagulados.
Rivera C, 2015	199 adultos indígenas maya.	CYP2C9*2 (0,010) CYP2C9*3 (0,028)	Por medio de estudios se logra determinar que el CYP2C9*2 tiene una frecuencia de 0,010 y el CYP2C9*3 una frecuencia de 0.028 en la población indígena maya siendo estos poco comunes.
Benavides <i>et al.</i> , 2015	Pacientes chilenos en tratamiento con Warfarina con diferentes factores clínicos.	CYP2C9*3 (0,059%)	Se obtiene por medio de estudios que el CYP2C9*3 presenta una disminución más pronunciada de la

			actividad enzimática, lo cual confirma que tiene una afectación mayor en el metabolismo de la Warfarina en comparación con el CYP2C9*2.
Ramírez J, 2016	133 voluntarios sanos mestizos.	CYP2C9*2 (9,5%) CYP2C9*3 (2,3%)	Se determinó que en la población latinoamericana mestiza la frecuencia con la que se da la variante CYP2C9*2 es de 9,5% y el CYP2C9*3 es de 2,3% siendo esta mucho menor, aparte de que en la población asiática la frecuencia de este es de 11,7% y en africanos de 1,79%
Negaresh <i>et al.</i> , 2021	2830 pacientes de distintos estudios	CYP2C9*1/*1 (56-83%) CYP2C9*2/*3 (0,9-1,8%) CYP2C9*3/*3 (0,18%)	Se determina que la variante alélica CYP2C9*1/*1 tiene una frecuencia de un 56 a un 83% en la población estudiada, siendo de las variantes que más se presentan, mientras que CYP2C9*2/*3 presenta una frecuencia de 0,9 a 1,8% aproximadamente y

			<p>la variante CYP2C9*3/*3 se presentó en solo 5 pacientes respectivamente, siendo estas dos últimas variantes de las que menos frecuencia tienen en este tipo de poblaciones, sin embargo, causan más afectación que el CYP2C9*1/*1.</p>
Ramos <i>et al.</i> , 2020	36 pacientes geriátricos de Guatemala	CYP2C9*2 (11,1%) CYP2C9*3 (0%)	<p>Se determina que en esta población la presencia de la variante CYP2C9*2 es mucho mayor en comparación con la CYP2C9*3, esto debido a que en la primera variante se presenta una frecuencia de 11,1% mientras que en el alelo *3 no se presentó ningún paciente</p>

Fuente: Elaboración propia, 2024.

## **Estrategia posológica óptima para establecer un tratamiento con Warfarina en pacientes de 65 a 90 años caracterizados con variantes alélicas del CYP2C9**

Ajustar las dosis de Warfarina es uno de los mayores desafíos en el tratamiento médico, ya que cada paciente puede responder de manera diferente. Este reto clínico puede abordarse de forma más efectiva con la ayuda de la farmacogenética, especialmente a través del análisis de las variantes genéticas en los genes CYP2C9 y VKORC1. Estas variantes influyen directamente en cómo el cuerpo metaboliza la Warfarina y en la respuesta terapéutica de los pacientes que presentan estas mutaciones.

Por esta razón, sería ideal promover el desarrollo de algoritmos de dosificación que combinen información demográfica, clínica y genética de cada paciente. Esto permitiría predecir con mayor precisión la dosis inicial y de mantenimiento, logrando el efecto terapéutico deseado sin poner en riesgo la salud del paciente.

Los portadores de las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 requieren dosis significativamente menores del fármaco para alcanzar un rango terapéutico seguro. Esto se puede evidenciar en la disminución que se da de miligramos diarios en dichos pacientes, que pueden ir desde un 17% a un 37% aproximadamente.<sup>88</sup>

La medicina de precisión no solo se basa en los factores genéticos del paciente, sino que también toma en cuenta factores clínicos y étnicos de los mismos, ya que estos pueden afectar la respuesta terapéutica de la Warfarina. Su principal ventaja es la dosificación de los pacientes geriátricos, esto debido a que, como se ha mencionado, diversos factores pueden afectar la farmacocinética y farmacodinamia de la Warfarina.

El monitoreo de las dosis de Warfarina se realiza mediante el international normalized ratio (INR). Este valor se calcula a partir del tiempo de protrombina y permite obtener resultados uniformes, ayudando a ajustar la dosis de forma segura y precisa. Un INR inferior a 2 pueden indicar que la dosis de Warfarina es insuficiente, lo que expone al paciente a un mayor riesgo de formación de coágulos, aumentando la posibilidad de eventos trombóticos, como embolias pulmonares o accidentes cerebrovasculares. Por otro lado, un INR superior a 3.5 sugiere que la sangre está demasiado anticoagulada, lo que incrementa significativamente

el riesgo de hemorragias severas, como las hemorragias internas o sangrado cerebral. Mantener el equilibrio adecuado en el tratamiento con Warfarina resalta la importancia de realizar controles regulares del INR, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se producen cambios en la medicación o estado de salud del paciente<sup>91</sup>.

En el caso de los portadores del alelo CYP2C9\*2, se ha observado que la dosis diaria debe reducirse aproximadamente un 17% de la dosis estándar habitual, lo que equivale a disminuir la dosis en 0,85 mg por día. Para aquellos con la variante CYP2C9\*3, la reducción es aún más significativa, alcanzando un 37%, es decir una disminución de 1,93 mg en la dosis diaria. Estas diferencias en la respuesta al fármaco subrayan la importancia de ajustar las dosis según el perfil genético de cada paciente.<sup>88</sup>

Además, la dosis de mantenimiento se calcula de manera individualizada utilizando algoritmos farmacogenéticos, los cuales integran tanto factores genéticos como los polimorfismos, así como clínicos como la edad, peso, estado nutricional, función hepática entre otros.

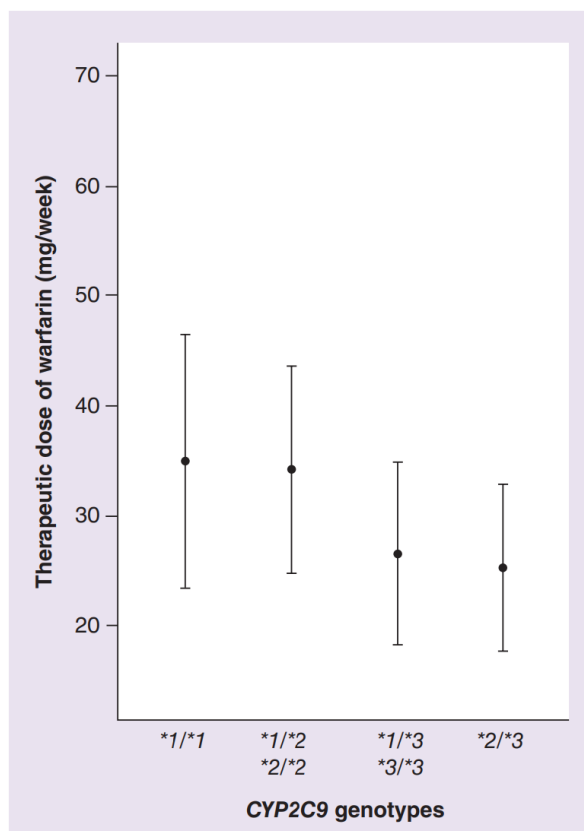
Esto se menciona en el artículo de González y Gómez, titulado "Warfarina y prácticas culturales" donde se destaca que, además del INR, es esencial considerar factores como la alimentación del paciente, debido a las posibles interacciones entre ciertos alimentos y la Warfarina. Estas interacciones pueden alterar significativamente el metabolismo del medicamento influyendo directamente en su seguridad. Algunos alimentos especialmente aquellos ricos en vitamina K, como el brócoli, la espinaca y otros pueden llegar a antagonizar el efecto anticoagulante de la Warfarina reduciendo el INR y por lo tanto disminuyendo su capacidad para prevenir eventos trombóticos<sup>98</sup>.

El artículo de González y Gómez enfatiza que un seguimiento adecuado de la alimentación y la incorporación de factores culturales al plan terapéutico puede mejorar la adherencia al tratamiento con Warfarina. Al ajustar el tratamiento según las necesidades y hábitos del paciente, se logra una mejor personalización de la terapia, aumentando la probabilidad de éxito en la prevención de eventos tromboembólicos y reduciendo los riesgos asociados con la Warfarina. La adherencia terapéutica, por tanto, no solo depende de la monitorización de INR sino que también de un enfoque integral que incluya educación del paciente, ajustes dietéticos y consideraciones culturales que influyen en su tratamiento<sup>98</sup>.

Como ya se explicó, el ajuste de dosis de la Warfarina se puede hacer en función de los resultados del INR y depende de múltiples factores, incluyendo la presencia de variantes genéticas del gen CYP2C9, la interacción con otros medicamentos y aspectos como las condiciones clínicas del paciente a tratar.

Por ejemplo, las personas que son portadoras de las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 pueden presentar una metabolización más lenta de la Warfarina en comparación con las personas que no los tienen, lo que puede llevar a que se dé un aumento de la INR con las dosis estándar. En estos casos es muy probable que se le requieran administrar dosis más bajas al paciente.

**Ilustración 5. Comparación de las dosis de Warfarina según las variantes alélicas del gen CYP2C9 en pacientes anticoagulados.**



**Fuente: Tomada de la referencia <sup>87</sup> (p. 394).**

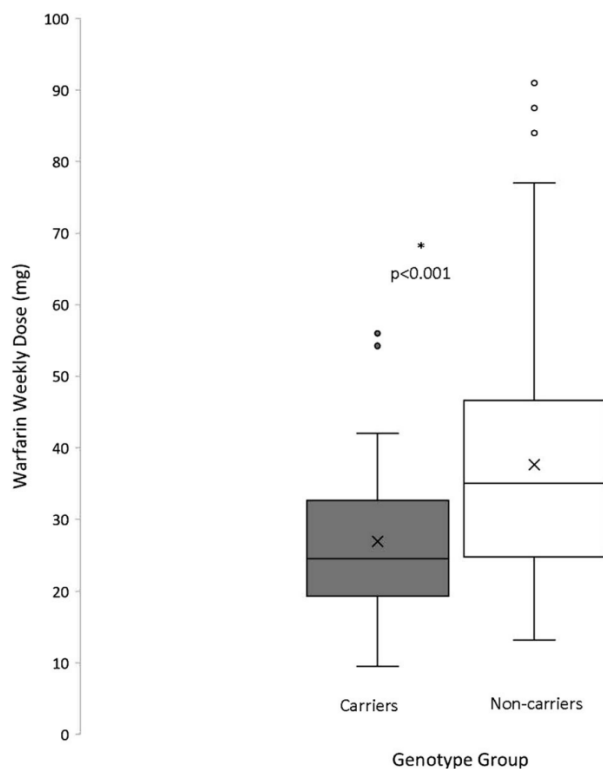
Esto se puede observar claramente en la ilustración 5, que presenta resultados del estudio realizado por Pavani, A. *et al.*, previamente mencionado. Este estudio demuestra de manera concreta la relación entre las variantes alélicas del gen CYP2C9 y las dosis de Warfarina necesarias para alcanzar un rango terapéutico adecuado en pacientes anticoagulados. De acuerdo con los datos presentados, los pacientes que portan el alelo CYP2C9\*3 requieren dosis significativamente más bajas en comparación con aquellos que presentan otras variantes como el alelo \*1 o \*2, esto puede deberse a la afectación que este presenta en el metabolismo del medicamento, volviéndolo más lento en comparación con pacientes que no llegan a presentar dichas variantes genética lo que causa grandes problemas a la hora de establecer una dosis adecuada<sup>87</sup>.

Además, el rango terapéutico para los pacientes con el alelo \*3 no solo es menor en cuanto a las dosis administradas a otros pacientes, sino que también es más estrecho, lo que puede implicar una menor flexibilidad en los ajustes de las dosis que se le van a administrar a dichos pacientes. Esto sugiere que las personas que presentan esta variante son más sensibles a cambios en la dosis de Warfarina, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragias si la dosis es un poco alta o hacer que el tratamiento no funcione bien si la dosis es demasiado baja.

Esto evidencia la importancia que debe tener el realizar un ajuste de dosis personalizado de la dosis de pacientes que portan estas variantes, no solo se debe iniciar con dosis más bajas, sino que el seguimiento debe ser más estricto para evitar variaciones que podrían estar implicadas en consecuencias clínicas graves.

Este análisis coincide con estudios previos que también han reportado una mayor sensibilidad a la Warfarina en pacientes con el alelo CYP2C9\*3, destacando la relevancia de realizar pruebas genéticas antes de iniciar la terapia para garantizar la seguridad y la eficacia del tratamiento.

### Ilustración 6. Comparación de dosis de Warfarina en pacientes portadores y no portadores de las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3



Fuente: Tomada de la referencia <sup>99</sup>.

Otro ejemplo claro de cómo estas variantes genéticas impactan el metabolismo de la Warfarina y por lo tanto la dosis adecuada para los pacientes, se puede observar en la ilustración 6. Este gráfico compara las dosis semanales de Warfarina en miligramos que se administran a pacientes en función de si presentan o no ciertas variantes alélicas del gen CYP2C9.

Los resultados muestran que los pacientes que no tienen las variantes genéticas estudiadas requieren dosis más altas de Warfarina, que son aproximadamente entre los 30 a 40 mg por semana, esto para lograr tener como resultado un tratamiento eficaz. Lo anterior tiene como causa que su cuerpo puede metabolizar el medicamento de manera más eficiente, por consiguiente, necesitan una mayor cantidad de medicamento para obtener el efecto

anticoagulado deseado. Por otro lado, los pacientes que sí presentan las variantes genéticas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 necesitan dosis inferiores en comparación con los que no lo presentan, siendo estas aproximadamente de 20 a 30 mg a la semana, ya que estas variantes hacen que sus cuerpos transformen el fármaco más lentamente, por lo que incluso una dosis pequeña de Warfarina puede tener un efecto potente y prolongado<sup>99</sup>.

Estos pacientes son susceptibles a presentar múltiples efectos secundarios por sus cambios genéticos, ajustar la dosis basándose en estos factores puede prevenir complicaciones graves, como hemorragias o un tratamiento poco eficiente. Como se ha analizado, para este tipo de pacientes que presentan estos problemas genéticos se realizan los algoritmos de dosificación de la Warfarina, estos se basan en la integración de principios farmacogenéticos que buscan correlacionar las variantes genéticas individuales con la respuesta del fármaco. En este caso, la identificación de polimorfismos en el gen CYP2C9 permite predecir el metabolismo y sensibilidad a la Warfarina.

Según la literatura se pueden aplicar distintos tipos de algoritmos para predecir las dosis que se le deben administrar a los pacientes, estas pueden realizarse tomando en cuenta factores demográficos, clínicos y genéticos, que proporcionan un ajuste de la dosis específico, estimando tanto la dosis inicial como la dosis que se le debe administrar de mantenimiento en el transcurso de las semanas.

Existe un estudio en el que se realiza un algoritmo para predecir la dosis utilizando los polimorfismos estudiados: "Algoritmo para predecir dosis bajas de mantenimiento de Warfarina utilizando la edad y polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 en sujetos brasileños" de Oliveira *et al.*, quienes confirman que en los alelos \*2 y \*3 se realiza una reducción de la dosis y que a estos se debe un uso de menos de 17,5 mg a la semana. Además, realizan un algoritmo basándose en datos como la edad, raza, superficie corporal y datos genéticos que puede ser utilizado en estudios futuros para tener un mejor resultado de la medicina de precisión<sup>100</sup>.

Se ha demostrado que estos modelos pueden reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas hasta un 50% en comparación con un ajuste de dosis estándar, especialmente en los que presentan variantes como CYP2C9\*3 que requiere una reducción sumamente grande de la dosis normal.

En este estudio de Steiner *et al.* titulado "Machine learning for prediction of stable warfarin dose in US latinos and latin americans" mencionan que se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple y modelos de regresión no lineal, todos con información obtenida de la IWPC, los algoritmos realizados con modelos no lineales presentan una mejora menor en comparación con los lineales los cuales aunque tuvieron una mejora pequeña fue más significativa que las no lineales, al igual que dentro de estos se toman en cuenta datos como el tabaquismo, diabetes, uso de estatinas que como se conoce presentan una interacción que puede afectar el metabolismo y eficacia de la Warfarina, el género y la indicación por la cual se mandó a tratamiento con dicho medicamento<sup>101</sup>.

Existen muchos algoritmos, no obstante, no todos pueden utilizarse o aplicarse a toda la población en general ni con todas las variantes alélicas existentes para ajustar la dosis, esto se debe a que en algunos casos la información genética específica de las variantes alélicas no está disponible. La falta de información limita la capacidad de personalizar el tratamiento farmacológico, haciendo imposible obtener un ajuste de dosis preciso y seguro para el paciente. La IWPC no contiene información sobre las variantes CYP2C9\*5, CYP2C9\*6, CYP2C9\*8 y CYP2C9\*11, estas variantes son particularmente prevalentes en individuos de ascendencia africana, por lo cual algoritmos que necesiten de estos datos serían más complicados de implementar<sup>101</sup>.

Las variantes CYP2C9\*5, CYP2C9\*6, CYP2C9\*8 y CYP2C9\*11 están asociadas con la reducción de la función enzimática, lo que puede llevar a una menor eliminación del fármaco. Como resultado estos pacientes sufren de más efectos no deseados o riesgosos para su salud. El ajuste de dosis basado en algoritmos no contempla estas variantes y puede ser inadecuado para algunos pacientes como los de ascendencia africana, lo que resalta la importancia de tener en cuenta la frecuencia alélica y la variabilidad genética poblacional. Estudios farmacogenéticos han demostrado que la frecuencia de las variantes CYP2C9 puede variar dependiendo de la población que se esté estudiando por lo cual en estos casos es mejor implementar la medicina de precisión.

El uso de algoritmos predictivos es de gran ayuda a la hora de establecer dosis específicas para pacientes que presentan estos polimorfismos genéticos, en especial el alelo en estudio, CYP2C9\*3. Estos son alimentados con datos genotípicos como la presencia de

dichas variantes, por lo que ayudan a predecir con mayor precisión las dosis necesarias para mantener a los pacientes dentro de un rango de INR ideal.

Otro método que se podría implementar es la inteligencia artificial, en cuanto que se podría mostrar resultados prometedores al mejorar la predicción de la dosis de Warfarina, basados en información genética y clínica del paciente. Los modelos de aprendizaje automático utilizados permitieron procesar grandes cantidades de datos genéticos y clínicos de manera más eficiente que los métodos manuales, identificando patrones complejos que influyen en la respuesta al tratamiento.

Los sistemas de inteligencia artificial aplicados en este contexto lograrían ajustar la dosificación de Warfarina en tiempo real, teniendo en cuenta tanto las variaciones en los niveles de INR como los cambios en el estado clínico del paciente. Los resultados indicarían que las herramientas de inteligencia artificial podrían reducir significativamente la variabilidad interindividual en la respuesta a la Warfarina, disminuyendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas y trombóticas. La inteligencia artificial en la predicción de dosis de Warfarina basadas en la información genética y clínica serían un método efectivo de obtener dosis seguras.

Esto se confirma en un estudio titulado: "Farmacogenómica de los anticoagulantes orales: la importancia de establecer algoritmos de dosificación en población chilena", de Guzmán *et al.*, quienes abordan la influencia de factores genéticos y no genéticos en los algoritmos de dosificación de anticoagulantes orales. Los autores destacan que la integración de metodologías avanzadas, como la inteligencia artificial, podrían ser una herramienta valiosa en la predicción de dosis individualizadas de estos fármacos. Esto cobra especial relevancia en pacientes con variantes genéticas que alteran la metabolización de los anticoagulantes, como el polimorfismo CYP2C9\*3, que reduce la capacidad de metabolizar eficientemente los anticoagulantes, particularmente aquellos del grupo de antagonistas de la vitamina K<sup>102</sup>.

Otro estudio denominado "Inteligencia artificial para la predicción clínica: exploración de dominios clave y funciones esenciales", de Khalifa y Albadawy, explica que dicha herramienta podría llegar a mejorar significativamente la precisión del diagnóstico, la atención personalizada, logrando de esta manera una mejor planificación del tratamiento.

Basándose en la respuesta de varios estudios se logró dar a conocer que el utilizar esta herramienta disminuye significativamente el riesgo a la toxicidad presente en dichos pacientes, tomando en cuenta todos los datos que se analizaron para realizar un algoritmo predictivo tradicional. Consecuentemente, como ya se subrayó, sería una herramienta sumamente útil en la práctica clínica al favorecer que la Warfarina sea un medicamento más fácil de dosificar <sup>103</sup>.

El uso de algoritmos predictivos, al igual que la inteligencia artificial, resultaron en una mejora notable en la seguridad del tratamiento. Los pacientes tratados mediante estas tecnologías mostraron una menor incidencia de complicaciones asociadas a la Warfarina, como las hemorragias y otros síntomas que pueden poner en peligro la salud del paciente, en comparación con aquellos pacientes que recibieron el tratamiento basado en métodos convencionales de dosificación. El uso de estas herramientas permitió una reducción del tiempo fuera del rango terapéutico de INR, lo que se tradujo en menores ajustes de dosis y menor variabilidad en la respuesta <sup>103</sup>.

Además, el uso de la inteligencia artificial, en este contexto, permitirá a los profesionales de la salud analizar de forma más eficiente grandes cantidades de datos clínicos y genéticos, optimizando la toma de decisiones clínicas. La inteligencia artificial podría facilitar la creación de modelos predictivos que incluyan no solo variantes genéticas como CYP2C9, sino también factores clínicos como edad, peso y otros datos utilizados en algoritmos.

Esta herramienta, a diferencia de los algoritmos tradicionales, puede ser utilizada en situaciones más complejas donde los patrones no están claramente definidos, como la predicción de respuesta a tratamientos farmacológicos, dando predicciones más avanzadas y personalizadas con base a patrones y experiencias pasadas.

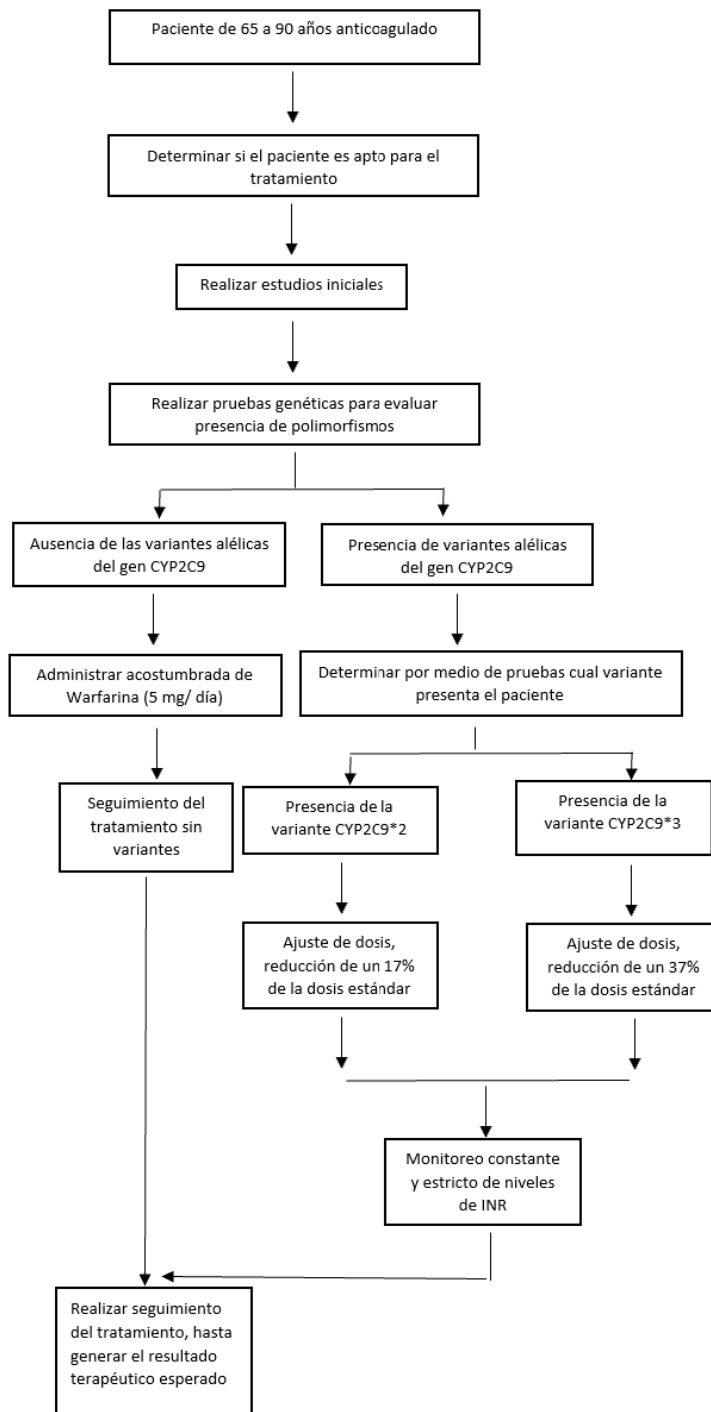
Lo mencionado anteriormente podría demostrar, en el futuro, la integración de estas innovaciones tecnológicas, como los algoritmos predictivos y la inteligencia artificial, podría formar parte de los protocolos clínicos estándar de dosificación para la Warfarina. Esto permitiría un enfoque más personalizado y eficiente, especialmente en pacientes con polimorfismos genéticos que afectan el metabolismo del fármaco. Las herramientas de

inteligencia artificial podrían desarrollarse aún más para incorporar monitorización en tiempo real y realizar ajustes automáticos de la dosis de Warfarina basados en los cambios clínicos del paciente, mejorando aún más la seguridad y eficacia del tratamiento.

Dichas herramientas permitirían que el personal del área de salud tenga un mayor conocimiento del por qué y cómo reducir o aumentar las dosis del paciente según sus necesidades y la respuesta que se quiere esperar; asimismo, una mayor certeza sobre las dosis que se están administrando al paciente, reduciendo así el margen de error existente a la hora de calcular las mismas dosis y los efectos adversos que pueden ser causados debido a una dosis mal administrada, especialmente en pacientes geriátricos.

De esta manera se puede mejorar la atención que se les brinda, explicándole el por qué se están realizando dichos cambios en su tratamiento y cómo debería seguir este de ahora en adelante. Una forma en la cual se puede explicar el cómo funcionaría el proceso para obtener una dosis de manera correcta sería el que se observa en la ilustración 7, que consiste en un esquema de dosificación basado en las variantes genéticas que presenta el mismo.

## Ilustración 7. Esquema de dosificación basado en factores genéticos del paciente



Fuente: Elaboración propia, 2024.

## **Literatura científica existente sobre la interacción molecular entre Warfarina y la enzima CYP2C9 bajo condiciones óptimas, enfocándose en las modificaciones de los residuos ubicados en el sitio activo provocados por variaciones alélicas en pacientes de 65 a 90 años y su representación mediante anclaje molecular**

Se había mencionado que la S-Warfarina se aloja en un bolsillo presente en la proteína el cual contiene múltiples aminoácidos que llegan a interactuar o contribuir en un mayor o menor grado al metabolismo del mismo, dentro de estos se encuentra el sitio de unión de la S-Warfarina con la proteína, en este caso el CYP2C9, compuesto por 3 aminoácidos principalmente (se pueden observar en la ilustración 11).

Estos son la fenilalanina 100 y 476 al igual que la prolina 367, estos aminoácidos ayudan a que la S-Warfarina pueda interactuar de manera indirecta con el grupo hemo responsable de la oxidación del sustrato, en este caso lo que se da es una hidroxilación para que este pueda convertir dicho sustrato en metabolitos inactivos, el grupo hemo no se ve perturbado por los polimorfismos genéticos del paciente, por lo cual, dentro de su estructura no existe un cambio que afecte el proceso en sí, pero estos sí pueden llegar a afectar el cómo se une al sustrato, es decir, se da una influencia indirecta.

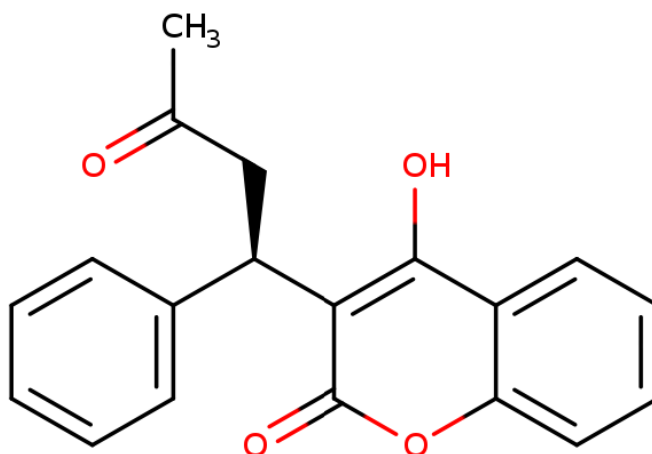
Los estudios de acoplamiento molecular son herramientas valiosas que permiten explorar cómo las variantes genéticas en la enzima CYP2C9 afectan la interacción con la S-Warfarina. Estos estudios proporcionan una representación detallada de las interacciones a nivel molecular entre la enzima y la S-Warfarina, lo que ayuda a comprender los cambios conformacionales inducidos por variantes específicas, dependiendo de lo que se busque estudiar. Por ejemplo, en la variante CYP2C9\*3 se realiza un cambio del aminoácido Isoleucina 359 por Leucina 359, esto provoca cambios estructurales en el sitio activo que son cruciales para la eficacia de la metabolización de la Warfarina.

La comprensión de estas interacciones permite entender el proceso molecular para desarrollar estrategias de dosificación más precisas. Al modelar la forma en que las variantes genéticas alteran la eficacia del metabolismo de la Warfarina, se explica de manera detallada la influencia de dichas variables y se genera más información que robustece la investigación.

Además, los estudios de anclaje molecular pueden contribuir al desarrollo de nuevos fármacos o tratamientos alternativos que pueden ser más eficaces en pacientes con variantes genéticas del CYP2C9. La identificación de los mecanismos moleculares subyacentes a las interacciones entre la enzima, y sus sustratos podrían llevar a la creación de medicamentos que puedan llegar a adaptarse de una mejor manera a la estructura del sitio activo de la CYP2C9 en estos pacientes. Esto abre la puerta a un enfoque innovador en la investigación y el desarrollo de terapias.

La integración de los hallazgos de los estudios de anclaje molecular en la práctica clínica puede facilitar la implementación de la medicina de precisión en el manejo de la terapia anticoagulante. La farmacogenética y el anclaje molecular no sólo ofrecen una comprensión profunda del metabolismo de la Warfarina, sino que también permite un enfoque más centrado en el paciente que se basa en sus características genéticas únicas. Esto representa un avance significativo en la forma en que se maneja la terapia con la Warfarina y otros fármacos. Por medio de estas técnicas se logró observar cómo estas interacciones afectan el proceso y las conexiones que hay entre estos cambios.

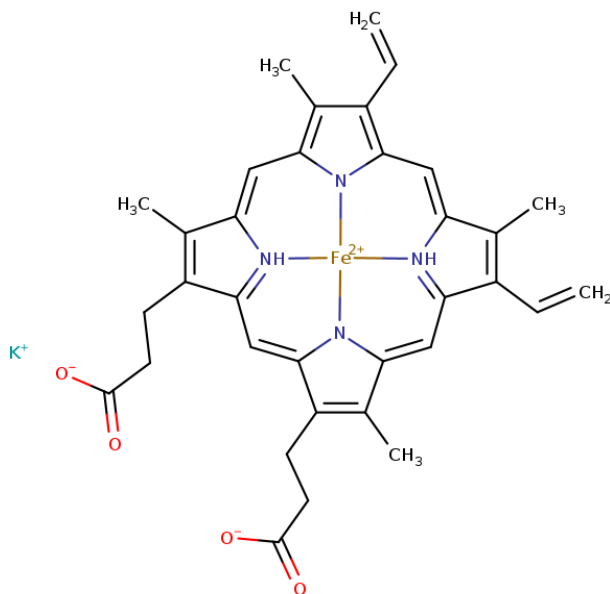
**Ilustración 8. Imagen en 2D del enantiómero S-Warfarina**



**Fuente: Elaboración propia, 2024.**

La ilustración 8 es una representación en 2D del enantiómero en estudio (S-Warfarina), por ser el más potente y, a su vez, es el que tiene relación directa con CYP2C9, en temas de metabolismo del fármaco. La Warfarina posee un carbono quiral en la posición C9, en el caso de la S-Warfarina, la orientación de los grupos químicos alrededor del carbono quiral está dispuesta de tal manera que sigue la regla de la configuración absoluta S, lo que significa que el giro de mayor a menor prioridad alrededor del carbono quiral va a ir en sentido antihorario en la S-Warfarina. Esta proviene de la mezcla racémica, que es la forma en la que la Warfarina entra al cuerpo para poder ser metabolizada, esto por medio de una hidroxilación catalizada por el CYP2C9, en el caso de dicho enantiómero lo que se obtiene es una hidroxilación en la posición 7 del anillo aromático, dando como resultado el metabolito determinado 7-hidroxiwarfarina, que también se puede dar en la posición 6 del mismo anillo<sup>104</sup>.

#### Ilustración 9. Grupo hemo presente en la proteína CYP2C9



Fuente: Elaboración propia, 2024.

Según lo indicado por Munguía y González, en su trabajo denominado "El citocromo P450 en humanos y su mecanismo de acción ante xenobióticos", la mayoría de los citocromos P450 (CYP) presentan similitudes estructurales entre sí. Una de las características que tienen común es la presencia del grupo hemo, conformado por una porfirina cíclica, que consiste en

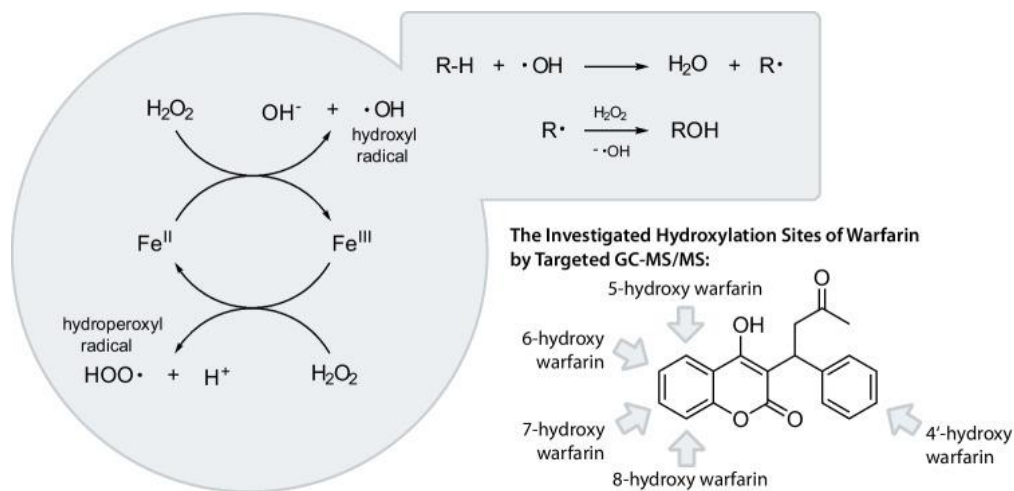
cuatro anillos penta-atómicos nitrogenados (pirroles), los cuales contienen un ion de hierro ( $\text{Fe}^{2+}$  o  $\text{Fe}^{3+}$ ) en su centro. Este ion es fundamental para la catalización de reacciones redox que ocurren en el ciclo catalítico CYP. Dichas reacciones incluyen hidroxilación u oxidación, desalquilación, desaminación y otras modificaciones químicas cruciales para la biotransformación de medicamentos.

Además, la capacidad del grupo hemo para alternar entre sus dos estados de oxidación es esencial para la activación del oxígeno molecular, lo que va a permitir la inserción del átomo de oxígeno en sustratos orgánicos durante las reacciones de oxidación. Este proceso clave es la fase 1 de la biotransformación de algunos medicamentos como los xenobióticos y algunos anticoagulantes como la Warfarina.<sup>105</sup>

Uno de los mecanismos mediante los cuales se puede llevar a cabo esta oxidación es a través de la reacción de Fenton, el cual es un proceso químico que genera radicales libres (OH) a partir de los que es el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). En esta reacción se requiere la presencia de un catalizador de hierro, típicamente hierro en su estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Este ion ferroso es oxidado a hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) al donar lo que es un electrón, mientras que el peróxido de hidrógeno se descompone generando el radical hidroxilo altamente reactivo.

En el contexto de esta reacción, el catalizador de hierro puede estar presente en forma de grupo hemo, como sucede en el caso de la proteína CYP2C9, lo cual facilita su proceso redox. En este caso el hierro del grupo hemo, el cual se puede visualizar en la ilustración 9, está en su estado ferroso y participa en lo que es la reacción de Fenton, promoviendo la formación de radicales hidroxilo. Estos radicales son especies altamente oxidantes capaces de inducir transformaciones químicas importantes<sup>106</sup>.

### Ilustración 10. Reacción de Fenton



Fuente: Tomada de la referencia <sup>106</sup>.

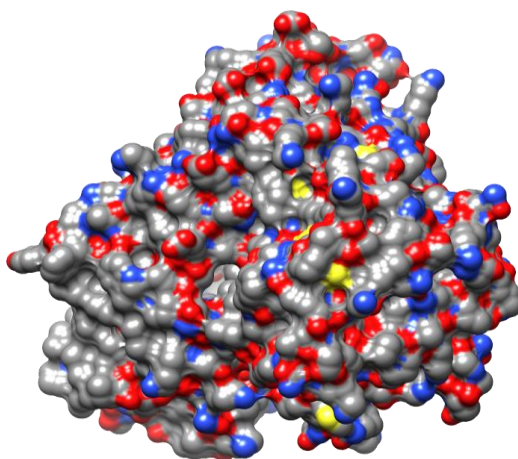
Durante la reacción, los radicales hidroxilos pueden reaccionar con diversos sustratos orgánicos, dando lugar a productos de transformación de hidroxilados. Específicamente para esta investigación, el proceso descrito resulta en la formación de compuestos hidroxilados como el 6-hidroxiwarfarina y 7-hidroxiwarfarina, productos que son derivados de la oxidación de la Warfarina. Estos se forman a partir de la interacción presente entre los radicales con la estructura del medicamento, modificando su estructura molecular inicial lo que provoca una mejor adhesión de los aminoácidos al sitio de unión específico, el cual puede generar un mejor proceso de biotransformación de la Warfarina, sin complicaciones para la salud del paciente que se está tratando con dicho medicamento. Esto se puede evidenciar mejor en la ilustración 10.

Varios estudios comentan sobre estas posiciones y cómo ayudan a metabolizar específicamente al enantiómero S-Warfarina, como ya se explicó, varios citocromos P450 pueden llegar a metabolizar los isómeros R y S de la Warfarina. En un artículo nombrado "Determinación de la farmacocinética, farmacodinamia, signos clínicos, tratamiento y prevención para la intoxicación por Warfarina en caninos", realizado por Ramírez A, se menciona que el principal metabolito producido por la S-Warfarina es la (S)-7-hidroxiwarfarina, aparte se menciona que, aunque este metabolito es el principal, también

se puede obtener el 6 hidroxivarfarina, ya que ambos son resultado de la oxidación necesaria para para la biotransformación de la Warfarina<sup>61</sup>.

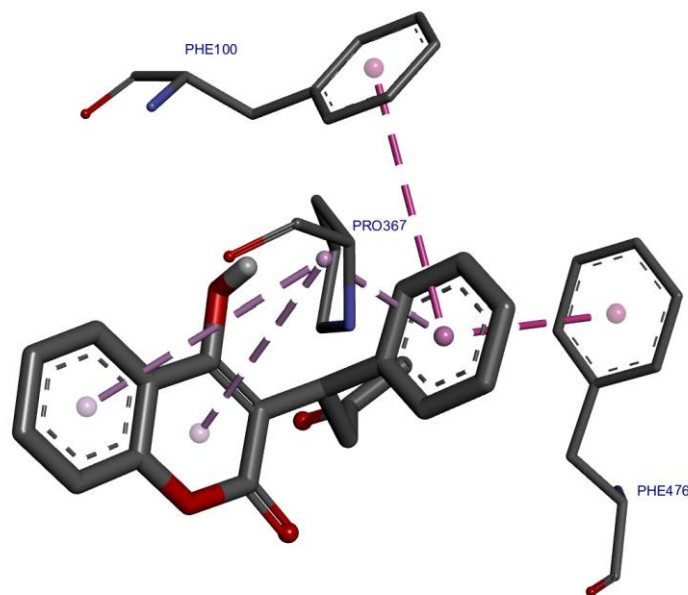
Para poder observar todas estas reacciones se utilizan técnicas como acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular. Esto se logra confirmar en la ilustración 12 donde se observan las distintas interacciones con los aminoácidos que son parte de su sitio de unión y aparte se consideran esenciales para que el metabolismo del medicamento se dé de una manera adecuada. Los aminoácidos que se encuentran dentro de los esenciales presentan una interacción con varios sitios de la S-Warfarina, sin embargo todas tiene un interacción en común que es con el anillo aromático, en donde se encuentra el C7 que es de suma importancia para que se dé la correcta hidroxilación del mismo.

**Ilustración 11. PDB 1OG5, correspondiente a la enzima CYP2C9**



**Fuente: Tomada de la referencia <sup>107</sup>.**

## Ilustración 12. Interacciones clave de los aminoácidos de S-Warfarina en el sitio activo del CYP2C9



Fuente: Elaboración propia, 2024.

La ilustración 12 destaca, de manera visual, cómo ciertos aminoácidos clave presentes en el sitio de unión de la proteína CYP2C9 juegan un papel fundamental en el metabolismo de la S-Warfarina. En este contexto el aminoácido particularmente importante es la prolina 367, ya que desempeña un papel importante en la interacción con el sitio crítico para la oxidación de la Warfarina. Esta oxidación es uno de los pasos clave para convertir el fármaco en sus metabolitos activos, que en este caso corresponden a 6-hidroxiwarfarina y 7-hidroxiwarfarina, productos que resultan de la hidroxilación de la Warfarina. Estos metabolitos son los que van a permitir que el medicamento pueda ejercer su función terapéutica en el cuerpo.

La prolina está situada de manera estratégica para permitir la interacción que es responsable de la transformación del medicamento, aunque dicha interacción es indirecta, su proximidad con el grupo hemo y la proteína CYP2C9 lo hacen crucial para que todo el proceso se dé correctamente. El grupo hemo es fundamental para que se dé la oxidación del

fármaco, por lo cual, una mala interacción o una disminución de esta, podría causar una reducción de la capacidad que tiene de metabolizar la Warfarina, prácticamente dicho aminoácido es la pieza clave del rompecabezas metabólico.

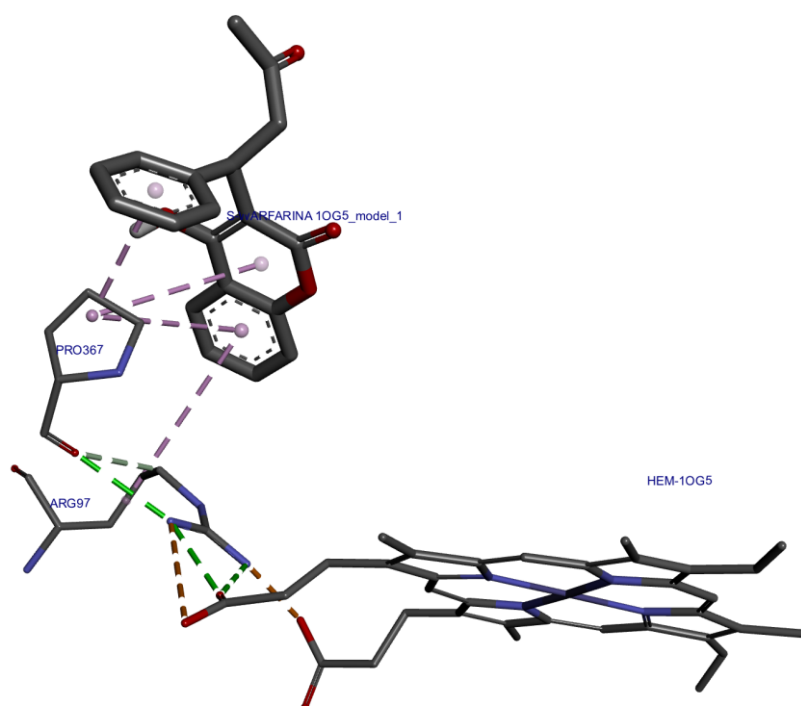
Este mecanismo es una muestra de cómo se ve afectado el proceso por las variaciones genéticas, pequeñas variaciones de esta pueden causar variaciones en la estructura o en la función de estas proteínas, lo cual tiene gran impacto en el metabolismo de los fármacos como la Warfarina. Esto podría explicar la base de por qué las personas que presentan estas variantes genéticas que llegan a afectar a la proteína CYP2C9, pueden metabolizar la Warfarina de manera más lenta o rápida, lo que obliga a ajustar las dosis para evitar riesgo a hemorragias o formación de coágulos.

La ilustración 13 muestra un modelo generado mediante un software especializado en el modelado de proteínas, donde se destacan las interacciones moleculares entre la proteína y el enantiómero S-Warfarina. A través de este análisis, es posible observar los aminoácidos clave involucrados en el proceso de unión. Uno de los puntos importantes que se destacan en la imagen es la interacción entre la arginina en la posición 97 (Arg 97) y el grupo hemo de la proteína. Aunque previamente se mencionó que arginina 97 interactúa directamente con el grupo hemo, se ha comprobado que esta interacción no logra afectar de manera directa la actividad de la S-Warfarina.

Específicamente en el modelo presentado se visualiza como la arginina 97 interactúa directamente con la S-Warfarina, a través de la prolina 367, la cual forma parte del sitio de unión del enantiómero. Esta cadena de interacciones indirectas subraya que, aunque no existe un vínculo directo entre el grupo hemo y la S-Warfarina, el grupo hemo puede influir en el comportamiento del enantiómero a través de otros aminoácidos. En este caso, arginina 97 establece una conexión indirecta entre el grupo hemo y el enantiómero mediante dicha interacción con la prolina parte del sitio de unión, lo que sugiere que el efecto del grupo hemo sobre la Warfarina es de naturaleza indirecta. Este efecto indirecto se explica principalmente a través de la reacción de Fenton, en la que el hierro presente en el grupo hemo participa en la generación de especies reactivas de oxígeno, las cuales podrían influir en la actividad de la Warfarina.

Es importante resaltar que en la ilustración el grupo hemo se denomina HEM-1OG5 y está representado claramente, mientras que la S-Warfarina fue nombrada S-Warfarina 1OG5. No obstante, como se observa en la imagen, no hay una conexión física directa entre ambos. La interacción se da exclusivamente a través de los dos aminoácidos que median entre el grupo hemo y la Warfarina, consolidando la idea de un mecanismo indirecto de la acción a nivel molecular. Este análisis permite comprender mejor cómo las interacciones proteicas y las estructuras moleculares pueden influir en la farmacodinámica de la S-Warfarina, subrayando el papel crucial de los aminoácidos y las reacciones químicas en la modulación de la actividad de fármacos en sistemas biológicos.

**Ilustración 13. Interacción indirecta entre grupo hemo y S-Warfarina en el sitio activo del CYP2C9**

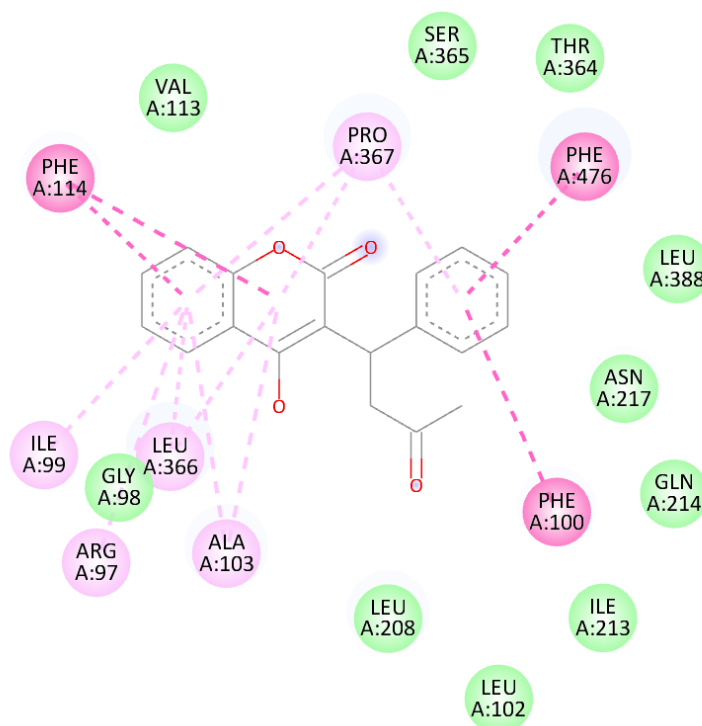


**Fuente : Elaboración propia 2024**

La ilustración 13 muestra interacciones moleculares entre la S-Warfarina y la proteína CYP2C9, cuya estructura tridimensional se objetivó a partir de datos cristalográficos depositados en la base de datos Protein Data Bank, bajo el identificador 1OG5. Para optimizar la precisión de los análisis, la estructura cristalizada fue limpiada y preparada adecuadamente, lo que implica eliminar elementos no deseados como el agua o iones no esenciales y ajustar la posición de los átomos para obtener una representación más exacta de la proteína en su estado activo.

Adicionalmente, se realizó un docking molecular para generar un modelo que simula como la S-Warfarina se une a la proteína CYP2C9. Este proceso computacional permitió predecir de manera más exacta el modo en que la molécula estudiada interactúa con el sitio de unión de la enzima, posterior, a esto se procedió observar el modelo de unión de la Warfarina con el CYP2C9 en Discovery Studio, con el fin de conocer qué aminoácidos interactúan con el enantiómero S-Warfarina, para establecer un modelo de unión.

#### **Ilustración 14. Interacciones clave de los aminoácidos con la S-Warfarina en el sitio activo del CYP2C9**



**Fuente: Elaboración propia, 2024.**

En la ilustración 14, los puntos señalados con líneas punteadas corresponden a las interacciones claves que este presenta con la proteína estudiada. Estos residuos se localizan en posiciones estratégicas dentro del sitio de unión de la enzima, aminoácidos como la fenilalanina 100, 476 y prolina 367, son conocidos por participar en la estabilización de la molécula de Warfarina en el sitio activo a través de lo que son interacciones hidrofóbicas o por medio de enlaces Van der Waals. Además, se puede decir que en la interacción y para su estabilización, se encuentran la fenilalanina 114, valina 113 y Leucina 208.

El sitio de unión (fenilalanina 100, 476 y prolina 367) que se ve reflejado en la imagen es sumamente importante para la actividad del citocromo, específicamente en la isoforma CYP2C9, que es la principal responsable del metabolismo de la S-Warfarina, como ya se ha reiterado. Las interacciones mostradas sugieren que la Warfarina se acomoda en el sitio activo lo que permite que se dé su oxidación y posterior a esto su metabolismo.

Se sabe que, tanto la interacción con otros medicamentos así como la presencia de distintos polimorfismos, pueden afectar el proceso de biotransformación, este sitio de unión es crucial y un cambio en este o los aminoácidos que se encuentran a su alrededores puede llegar a ser perjudicial para la oxidación del enantiómero estudiado, ya que puede verse afectada la tasa de metabolismo de la Warfarina. Esto, a su vez, afecta la cantidad de medicamento que se va a quedar en el plasma, por tanto, como ya se ha enfatizado, puede llegar a provocar hemorragias o dar un resultado negativo para el paciente que está utilizando esta medicación.

Tomando en cuenta lo expuesto, en la ilustración 14 se puede observar cómo los aminoácidos que conforman el sitio de unión del fármaco, en este caso la Warfarina, interactúan con puntos críticos que son determinantes para su metabolismo. Específicamente la prolina 367 que juega un papel fundamental al interactuar con el anillo aromático de la Warfarina, en el sitio, ya que corresponde a un sitio en donde se realiza la oxidación del fármaco. Esta interacción favorece que el proceso de biotransformación se lleve a cabo de manera eficiente, facilitando la conversión de la Warfarina en metabolitos inactivos mediante acción catalítica del CYP2C9.

La prolina 367, como parte del dominio activo de la enzima, estabiliza la unión del fármaco en una conformación que facilita la hidroxilación del anillo aromático, un paso crucial para el metabolismo. Asimismo, por medio de este aminoácido, existe la conexión con el grupo hemo, en cuanto que este interactúa con arginina 97 que presenta una interacción con el grupo hemo.

Cabe señalar que la interacción entre los aminoácidos del sitio de unión y la Warfarina no sólo son relevantes para su metabolismo, sino que también para su selectividad enzimática. Es decir que la prolina y otros aminoácidos en posiciones clave ayudan a que el CYP2C9 distinga la Warfarina de otros sustratos posibles, lo cual es fundamental para la especificidad del proceso oxidativo. Este nivel de precisión molecular en la interacción es lo que permite que la Warfarina sea metabolizada a una tasa óptima, minimizando la variabilidad en la respuesta del fármaco y por consiguiente una mala respuesta del tratamiento hacia el paciente.

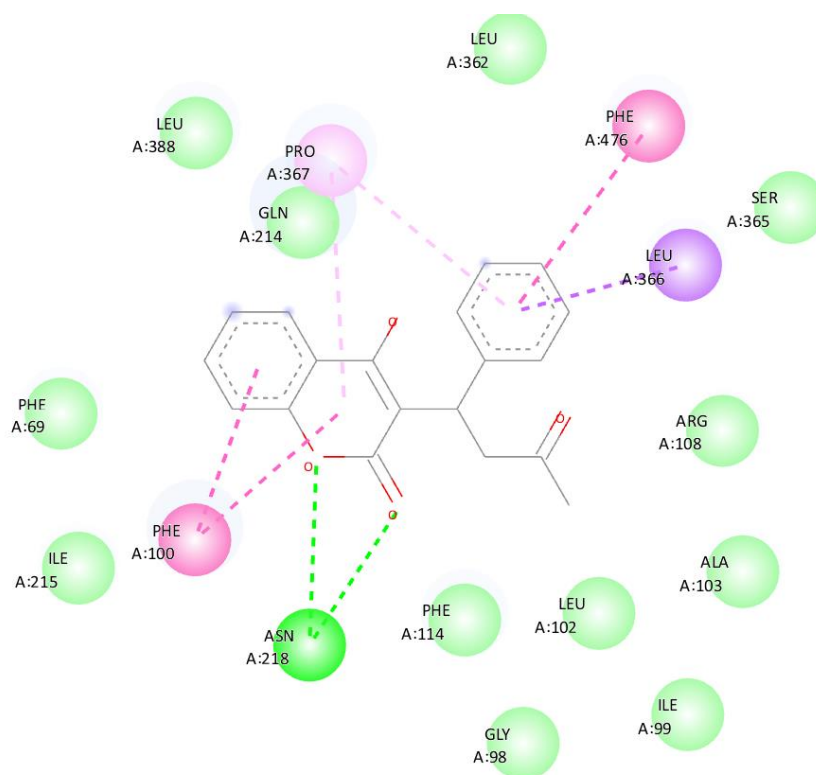
En este estudio, uno de los aspectos más relevantes es el impacto de los cambios estructurales causados por la variante alélica CYP2C9\*3 en el metabolismo de la Warfarina, particularmente en su enantiómero S-Warfarina, que es el más activo y clínicamente relevante en dicho proceso. La variante CYP2C9\*3 se caracteriza por un polimorfismo genético que reemplaza un residuo de Isoleucina por Leucina en la posición 359 de la secuencia de aminoácidos de la proteína. Este cambio, aunque es sutil a nivel molecular, tiene consecuencias significativas en la estructura y función de la enzima. El cambio es sumamente sutil, no obstante, al realizarlo se altera la conformación local de la proteína, que a su vez afecta la disposición tridimensional de los aminoácidos en el sitio activo de CYP2C9 y de esta forma se modifica la afinidad de unión del enantiómero.

Una de las alteraciones estructurales principales que son provocadas por variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 es la mayor modificación de residuos alrededor del sitio de reconocimiento del sustrato o también conocido como sitio activo de la enzima. Estos residuos que normalmente contribuyen a la estabilidad del complejo enzima-sustrato, se ven muy afectados en su disposición espacial, debido a la sustitución de aminoácidos, lo cual es común en estas variantes genéticas. Un ejemplo es el cambio de Isoleucina 359 por Leucina en la misma posición. Estos cambios generan una inestabilidad estructural que altera las

interacciones necesarias para la correcta alineación del sustrato dentro del sitio activo lo que va a generar una dificultad en la unión de Warfarina al grupo hemo.

Además de la fluctuación de residuos, hay otros efectos como la reducción en el tamaño del canal de acceso al sustrato, lo que impide la adecuada entrada de la S-Warfarina al sitio activo. El canal de acceso es sumamente importante para que el sustrato llegue al grupo hemo, donde ocurre la transferencia de los electrones que facilita la reacción de oxidación<sup>98</sup>. Las variaciones estructurales inducidas por las variantes, en este caso el CYP2C9\*3 generan un estrechamiento del canal, lo que llegará a provocar una limitación en el acceso de los fármacos al centro catalítico y dificulta la transferencia de electrones a NADPH, uno de los cofactores esenciales en el proceso de reducción de oxígeno molecular. Este obstáculo físico aumenta la resistencia de la enzima a metabolizar Warfarina y reduce la actividad en la fase 1 del metabolismo en la cual se producen metabolitos inactivos.

**Ilustración 15. Interacciones clave entre los aminoácidos y la S-Warfarina en la variante mutada CYP2C9\*3**



**Fuente: Elaboración propia, 2024**

En la ilustración 15 se observa claramente que el cambio en la secuencia de aminoácidos debido al polimorfismo CYP2C9\*3 provoca una alteración significativa en la disposición de los aminoácidos dentro del sitio activo de la enzima. El cambio estructural, provocado por sustituir la Isoleucina por Leucina 359, genera un desplazamiento en la estructura tridimensional del sitio de unión. Como resultado, los residuos de aminoácidos que son cruciales para la interacción adecuada con la S-Warfarina se ven reubicados, lo que afecta la afinidad de unión de la enzima al fármaco.

Este cambio estructural no solo afecta la estructura del sitio activo, sino que también llega a disminuir la capacidad de interacción con los otros aminoácidos claves, los cuales llegan a ser sumamente importantes para la biotransformación de la Warfarina. Este alelo implica un cambio de nucleótido 42614A >C en el exón 7, lo que conduce a la sustitución de Isoleucina por Leucina en la posición 359 de la proteína. Este cambio estructural en el polipéptido tiene un impacto directo sobre la estructura terciaria de la enzima, afectando su capacidad catalítica. La variación en la afinidad de la enzima por sus sustratos, como se refleja en el aumento del valor  $K_m$ , indica una menor afinidad por el sustrato, lo que a su vez disminuye la eficacia en la biotransformación de fármacos<sup>108</sup>.

Desde la perspectiva bioquímica, los cambios en la estructura del CYP2C9 son relevantes en el metabolismo de múltiples medicamentos, incluyendo anticoagulantes como la Warfarina. La reducción en la actividad catalítica observada en portadores del alelo CYP2C9\*3 afecta tanto la fase I del metabolismo de los fármacos que incluye reacciones de oxidación, como la velocidad a la que estos compuestos se eliminan en el organismo. Este descenso en la actividad metabólica no solo aumenta la vida media de los fármacos en el sistema, sino que también incrementa el riesgo de efectos adversos por acumulación, ya que el cuerpo no puede eliminar las sustancias con la misma eficiencia que en individuos con otras variantes más funcionales de la enzima.

Uno de los cambios más evidentes es la aparición de asparagina 218 en el sitio activo. Este aminoácido representa un cambio estructural notable con importantes consecuencias para el metabolismo del enantiómero estudiado. En su posición anterior, este espacio no estaba ocupado por un aminoácido que pudiera formar enlaces de hidrógeno con la molécula de Warfarina. Sin embargo, la introducción de la asparagina 218 permite el establecimiento

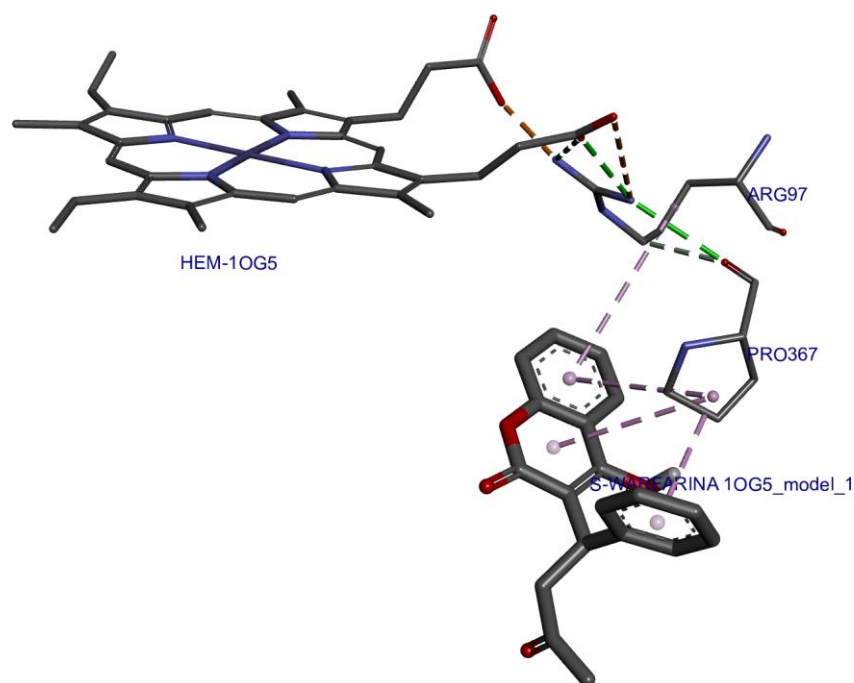
de interacciones directas con la Warfarina, específicamente a través de lo que son enlaces de hidrógeno con iones de oxígeno de la estructura del fármaco. Estos enlaces, que se llegan a formar entre un grupo amina de la asparagina y los oxígenos presentes en la Warfarina, son lo suficientemente fuertes como para llegar a alterar la conformación de la enzima y sus sustratos.

Este tipo de interacciones no es muy favorable en términos de actividad catalítica del CYP2C9. El proceso normal de hidroxilación de la S-Warfarina depende de la correcta orientación de la molécula en el sitio activo, lo cual permite que el grupo hemo lleve a cabo la transferencia de electrones necesaria para la oxidación del fármaco. Sin embargo, esta interacción nueva con asparagina genera un desajuste en esta disposición, impidiendo que el fármaco ocupe la posición adecuada necesaria para su correcto metabolismo. Al causar todo esto se puede decir que este aminoácido actúa como un inhibidor del metabolismo de la Warfarina, por lo cual aumenta el riesgo de toxicidad por la prolongación de la vida media del fármaco.

Lo mismo sería desde un punto de vista estructural, debido a que esta alteración conformacional provocada por la interacción de dicho aminoácido se considera poco favorable, esto porque en vez de facilitar la interacción transitoria que permita obtener una correcta alineación del fármaco en el sitio catalítico, la asparagina lo que hace es un efecto bloqueante o competitivo, interfiriendo directamente con la función del CYP2C9 a nivel catalítico. Este cambio o bloqueo podría llegar a explicar por qué varias variantes genéticas de CYP2C9 están asociadas con la disminución de la capacidad metabólica de la enzima y, por lo tanto, con una mayor sensibilidad de los fármacos como lo es la Warfarina.

Además, se observa la ausencia de la arginina 97, que antes estaba presente para facilitar la interacción indirecta con el grupo hemo de la enzima. El grupo hemo responsable de la oxidación, sufriría un desequilibrio en la función enzimática debido a este cambio. Este déficit en la interacción con el grupo hemo explica la disminución de la actividad de la enzima en los pacientes portadores de dicha variante (CYP2C9\*3), ya que el proceso de metabolización de la Warfarina se ve significativamente reducido o incluso bloqueado, lo que resulta en niveles más altos de Warfarina en el cuerpo del paciente que provocan problemas para su salud.

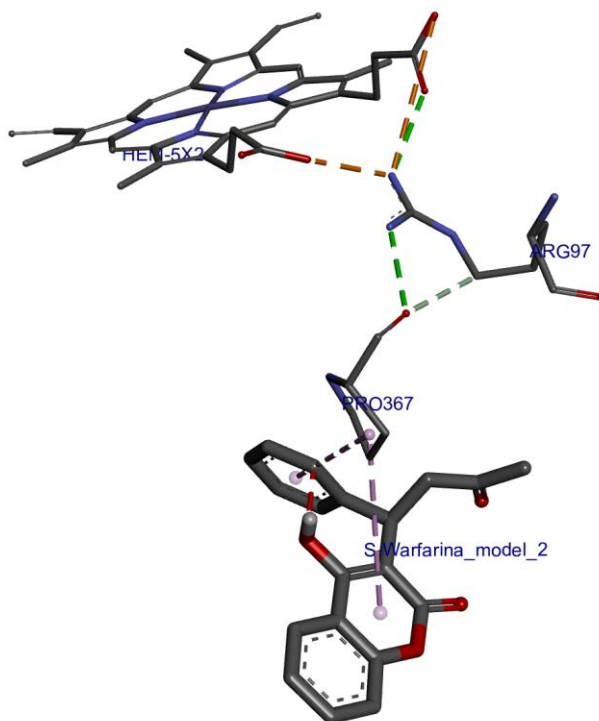
**Ilustración 16. Interacción de arginina 97 y prolina 367 con S-Warfarina en el sitio activo de CYP2C9**



**Fuente: Elaboración propia, 2024.**

Como se ha mencionado, cuando el CYP2C9 se encuentra en su conformación tipo silvestre, la arginina localizada en la posición 97 establece interacciones directas con el enantiómero S-Warfarina y con el residuo de prolina 367. Estas interacciones clave aumentan significativamente la afinidad de la enzima por la Warfarina, facilitando de esta manera el proceso de oxidación y volviéndolo más eficiente. Este fenómeno es crucial para el metabolismo y se realiza con ayuda del grupo hemo, el cual se puede ver que también presenta cierta interacción con la arginina. Tal como se logra observar en la ilustración 16 se puede confirmar que la conformación silvestre de CYP2C9 permite un alineamiento óptimo entre la arginina 97, prolina 367 y la S-Warfarina, lo que es sumamente relevante para la biotransformación adecuada de la Warfarina en el organismo humano.

**Ilustración 17. Interacción de arginina 97 y prolina 367 con S-Warfarina en la variante mutada CYP2C9\*3**



**Fuente: Elaboración propia, 2024.**

En la ilustración 17 se logra observar cómo el cambio de Isoleucina por Leucina 359 del CYP2C9 genera un cambio estructural significativo en el sitio activo de la enzima. Este cambio impacta negativamente en la red de interacciones entre los aminoácidos claves para el metabolismo de la S-Warfarina. A diferencia de la conformación silvestre o también llamada de tipo salvaje (CYP2C9), la presencia de la Leucina 359 provoca una alteración en la disposición espacial de los residuos cercanos, lo que interfiere en la correcta alineación del sustrato con el grupo hemo. Aunque la arginina 97 sigue interactuando de manera directa y efectiva con la prolina 367 y mantiene su vínculo con el grupo hemo, su capacidad de formar enlaces con S-Warfarina se ve significativamente disminuida afectando el metabolismo del medicamento al existir menos afinidad por el mismo.

Este fenómeno tiene importantes repercusiones para la función metabólica del CYP2C9. En condiciones normales la interacción directa entre la arginina y la S-Warfarina es crucial para asegurar un anclaje eficiente del fármaco al sitio de unión, permitiendo que la oxidación se realice de manera adecuada. Sin embargo, la disminución de estas interacciones, a causa del cambio estructural, conduce a una reducción de la afinidad de la enzima por la Warfarina, lo que afecta de manera directa su capacidad de catalizar reacciones de oxidación. Este tipo de variantes estructurales comprometen significativamente la función del grupo hemo al dificultar el acceso del medicamento al centro catalítico, afectando así el ciclo de redox que facilita la transformación de la Warfarina en metabolitos inactivos.

Otro de los cambios que se logran observar a nivel estructural, que son de suma importancia para este proceso de metabolismo, es que se aumenta la distancia entre el sitio de hidroxilación del enantiómero estudiado y el grupo hemo oxiferrílico reactivo. En la estructura salvaje, o sea CYP2C9, la proximidad entre ambos es crucial para facilitar la hidroxilación. Sin embargo, la variante CYP2C9\*3 induce una mayor separación del grupo hemo y la S-Warfarina que complica en gran medida la activación del oxígeno molecular y reduce la eficacia del proceso de oxidación. La distancia aumentada entorpece la alineación de la Warfarina en el sitio activo y, por lo tanto, reduce la capacidad de generar metabolitos inactivos, por consiguiente, se da una acumulación del medicamento en sangre.

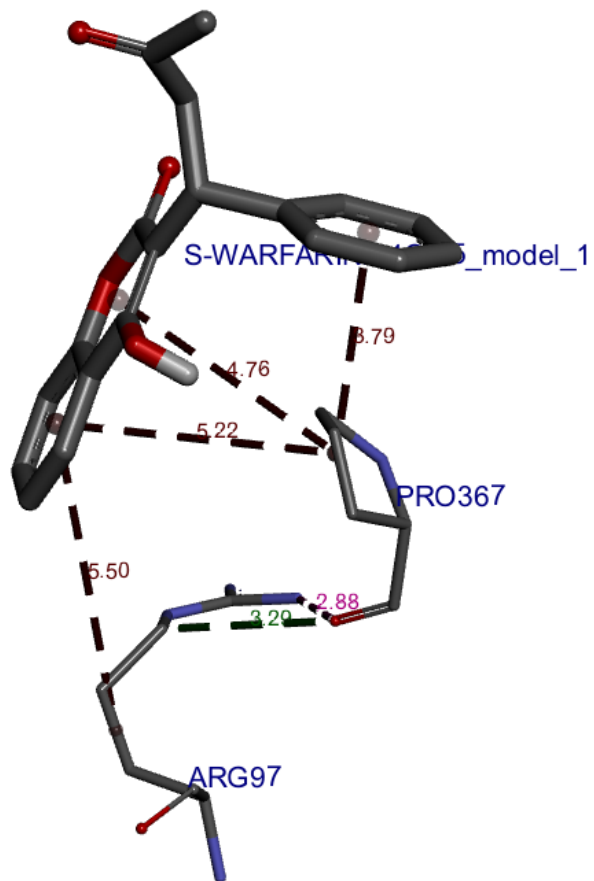
La variante alélica CYP2C9\*3 al cambiar Isoleucina por Leucina en la posición 359, genera una serie de cambios a nivel molecular, aunque ambos aminoácidos son de la cadena lateral alifática, tienen diferencias en el volumen y la flexibilidad de sus cadenas laterales. La Isoleucina tiene una estructura lateral compacta y ramificada, lo que le aporta rigidez y ayuda a mantener una forma específica en la región donde se encuentra la proteína, esto permite orientar el sustrato de una manera más precisa y una adecuada proximidad con el carbono 7 del anillo aromático de la S-Warfarina. Mientras que la Leucina tiene una cadena lateral más flexible y extensa que le permite ocupar un poco más de espacio y adoptar diferentes conformaciones, este espacio que ocupa de más es causante que se agrande la distancia entre el grupo hemo y el carbono 7 por una desalineación del sustrato, que en este caso sería la Warfarina dentro del sitio activo.

La flexibilidad adicional de la Leucina cambia la manera en que los residuos de aminoácidos cercanos al sitio activo interactúan con el sustrato. El sitio activo de la CYP2C9 está diseñado para posicionar al sustrato de manera precisa para la transferencia de electrones y la reacción de oxidación. Cuando le Leucina sustituya a la Isoleucina en esta posición clave, el ajuste estructural hace que el sustrato (Warfarina) no se coloque de manera óptima, lo que provoca que el carbono C7 del anillo cumarínico quede más lejos del grupo hemo de lo que se estaría en un paciente que no presenta la variante alélica CYP2C9\*3.

Este cambio se puede observar en la ilustración 18 y 19, en donde la distancia se da específicamente en la interacción existente entre la prolina 367 y el enantiómero S-Warfarina, la distancia que generalmente tiene esta interacción en pacientes que no presentan ninguna variante genética 5.22, 4.76 y 3.79, aparte la interacción que tiene la arginina 97 con la S-Warfarina tiene una distancia de 5.50, en este caso se dan 4 interacciones en sitios de la S-Warfarina (Ilustración 18). En cambio, por medio de modelado molecular se logra ver que la interacción entre la S-Warfarina y la prolina 367 cuando se da el cambio de Isoleucina por Leucina 359 hace que estas distancias aumenten y a la vez que dos de sus interacciones desaparezcan, siendo esta una de la prolina y la que se tenía con la arginina, las distancias obtenidas en este caso son de 5.07 y 5.02 (Ilustración 19).

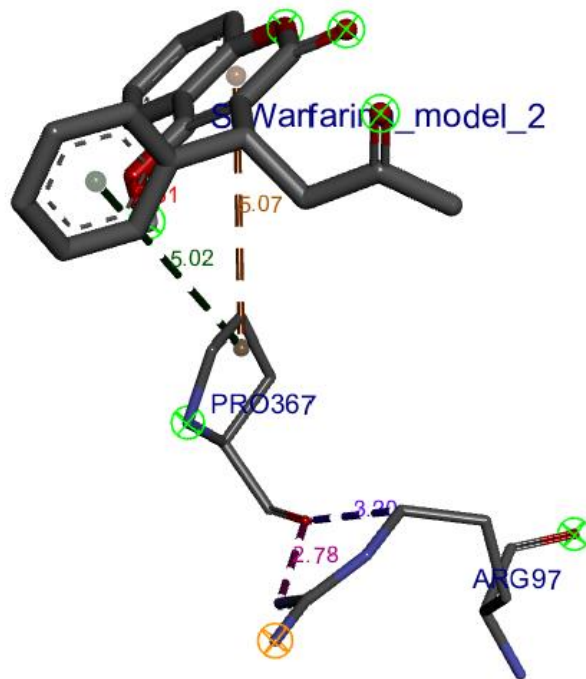
Esto provoca una disminución de la eficacia del fármaco y un aumento del riesgo de toxicidad presente en dichos pacientes. Como se logra observar, la distancia entre la arginina 97 y la prolina 367 no sufren de grandes cambios, por lo cual no son tomadas en cuenta a la hora de realizar el estudio. Las distancias entre las demás interacciones como la del grupo hemo con la arginina 97 no son relevantes para el metabolismo del medicamento debido a que no existe mucha variación entre ellas, por el contrario, una de las interacciones más importantes para este proceso es la que se da entre la prolina y la S-Warfarina.

**Ilustración 18. Distancias entre la prolina 367 y la S-Warfarina en pacientes sin presencia de CYP2C9**



**Fuente: Elaboración propia, 2024.**

**Ilustración 19. Distancias entre la prolina 367 y la S-Warfarina en pacientes con presencia de CYP2C9\*3**



**Fuente: Elaboración propia, 2024.**

Uno de los mecanismos clave por los cuales la variante afecta el metabolismo de la Warfarina es la alteración de la capacidad que tiene la enzima de realizar este proceso. Las simulaciones moleculares han mostrado que la modificación de ciertos residuos del sitio activo de la enzima que son causados por la variante CYP2C9\*3 reducen la afinidad que tiene por la S-Warfarina. Esto implica que el fármaco permanece en circulación durante más tiempo del adecuado y seguro, lo que provoca que llegue a niveles supratrapéuticos si no se realiza un correcto ajuste de dosis. Este tipo de variabilidad interindividual subraya, una vez más, la importancia de un enfoque farmacogenético en la dosificación de la Warfarina <sup>87</sup>.

Identificar el alelo CYP2C9\*3 en los pacientes es fundamental para personalizar sus tratamientos, ya que permite ajustar las dosis de medicamentos de acuerdo con su capacidad para metabolizarlos. En personas con este alelo el cuerpo procesa más lentamente ciertos

medicamentos como la S-Warfarina, lo que puede hacer que se acumulen en la sangre y aumenta el riesgo de efectos secundarios o incluso toxicidad. Además, otros factores como el uso de varios medicamentos a la vez o problemas hepáticos, pueden empeorar esta situación y hacer aún más complicada la dosificación segura. Aunque estas variaciones no son comunes en todas las poblaciones, representan un reto importante a la dosificación de medicamentos, remarcan la importancia de estudios que ayuden a mejorar la seguridad y efectividad de los tratamientos en personas con mayor sensibilidad a ellos.

El cambio que se da en las distancias, la reducción de las interacciones entre los aminoácidos y a su vez con la S-Warfarina, aparición de nuevas interacciones y el posible bloqueo que se da debido a esto confirma de manera adecuada que las personas con presencia de variantes genéticas de CYP2C9, como lo es la variante CYP2C9\*3, tienen complicaciones a la hora de metabolizar medicamentos como lo es la Warfarina y, a su vez, por medio del anclaje molecular y las interacciones y resultados de estos se logra explicar de manera adecuada y precisa el por qué se da este problema, el cual, como se ha mencionado es debido a cambios conformacionales que llegan a afectar de manera indirecta el proceso de oxidación y, por consiguiente, el metabolismo del medicamento administrado. Esto quiere decir que aunque el sitio de unión no se encuentra afectado directamente por estos cambios pueden llegar a modificar varios aspectos de la enzima modificando la actividad enzimática de la misma.

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5. Conclusiones

Con base en las fuentes bibliográficas se logró observar que la variante alélica CYP2C9\*3 afecta de manera significativa la seguridad del tratamiento con Warfarina, ya que esta variación disminuye drásticamente la actividad enzimática a un 0% de la actividad alélica normal y, por consiguiente, disminuye su velocidad máxima de eliminación en el organismo. Como consecuencia se da una acumulación de Warfarina en el cuerpo, lo que eleva el riesgo de efectos graves como las hemorragias.

La variante CYP2C9\*3 tiene una influencia indirecta en la eficacia del tratamiento, ya que altera la dosis óptima requerida para lograr alcanzar el efecto terapéutico adecuado. Esta variación genética reduce la capacidad de metabolización de la Warfarina, lo que puede llevar a una sobrecoagulación si la dosis es muy alta o a una insuficiente acción anticoagulante si la dosis es muy baja. En ambos casos el desequilibrio de las dosis afecta la eficacia del tratamiento, subrayando de esta manera la importancia de personalizar las dosis de dichos pacientes.

Se determina que la frecuencia con la que se presentan las variantes alélicas en los pacientes mayores de 65 años puede variar dependiendo de la población en la cual se encuentra el paciente. En la población asiática se logra observar que la presencia de la variante CYP2C9\*2 es de 0,813%, mientras que la de la variante CYP2C9\*3 se encuentra en un rango de 0,021 a 0,813%, la cual se considera baja si se compara con la población americana, que presenta una frecuencia de 0,08 a 11,1% del alelo CYP2C9\*2 y de 0 a 2,3% del alelo CYP2C9\*3. Recalcando de esta manera la importancia de considerar la población de la cual proviene el paciente a la hora de ajustar dosis.

La dosificación de la Warfarina debe acoplarse a las características individuales de los pacientes geriátricos, para aquellos pacientes que no presentan las variantes alélicas en el gen CYP2C9 se puede administrar la dosis estándar de 5 mg al día y monitorear posibles fallas terapéuticas o implicaciones en la seguridad con el fin de identificar la necesidad de realizar una genotipificación, junto con un monitoreo constante de los niveles de INR para ajustar la dosis basada en la respuesta y condiciones del paciente.

En pacientes portadores de variantes alélicas que modifiquen la eficacia o seguridad del tratamiento con Warfarina, se recomienda realizar una reducción de 17% de la dosis estándar en pacientes con el alelo CYP2C9\*2 y de 37% en pacientes con CYP2C9\*3.

Los estudios *in silico* permiten predecir cómo los polimorfismos del CYP2C9 alteran la estructura de la enzima y afectan la afinidad que esta presenta por la S-Warfarina y su biotransformación. Para el alelo CYP2C9\*3 ocurre una variación Ile359Leu que genera un cambio estructural de la molécula que afecta la interacción entre la enzima y la S-Warfarina y, consecuentemente, la actividad enzimática se ve reducida.

El proceso de interacción de la S-Warfarina con el sitio activo, requiere que Ile359 se encuentre en una posición específica para que la Pro367 y la Arg97 pueda interactuar de manera correcta con la S-Warfarina, dichas interacciones son fundamentales para su proceso de oxidación, la variante alélica afecta la estabilidad de la enzima debido a que interrumpe la interacción entre Arg97 y Pro367, por ende, se da una actividad enzimática reducida.

## **6. Recomendaciones**

Para pacientes americanos de edad entre los 65 a 90 años que presentan una mayor frecuencia de la variante CYP2C9\*3, y que además presenten problemas con el tratamiento y otros factores, se recomienda realizar el estudio denominado genotipificación, este con el fin de disminuir efectos adversos como los sangrados y otras complicaciones.

Es conveniente capacitar a los profesionales de salud sobre la genotipificación del CYP2C9, con el fin de que estos conozcan cómo se ve afectado el metabolismo de la Warfarina y a su vez poder brindar un ajuste de dosis adecuado en pacientes portadores de variantes alélicas de dicho gen.

Es fundamental implementar protocolos a nivel del sistema de salud nacional para la identificación de pacientes candidatos para la terapia de precisión, basado en el historial del paciente geriátrico respecto a la respuesta a la terapia con Warfarina, presencia de comorbilidades y polimedicación.

En la implementación de protocolos se deberían aplicar algoritmos que faciliten al personal de salud la toma de decisiones respecto a la dosificación, basados en los datos especificados de los pacientes para, de esta forma, lograr ajustar la dosis de manera personalizada.

Es necesario educar al paciente y realizar un consentimiento informado al paciente en función del uso de datos genéticos del mismo para la toma de decisiones durante el tratamiento con el fin de que este sea efectivo y seguro. Además, se podría considerar en el diseño de las políticas de salud la cobertura y costo de la genotipificación, tomando en cuenta que puede ser necesario la implementación de políticas de financiamiento o subsidios para que los pacientes que lo necesitan puedan tener acceso a este tipo de estudio y beneficiarse de él.

Se sugiere realizar estudios adicionales que tomen en cuenta no sólo la variante CYP2C9\*3, sino otras variantes genéticas como lo son la CYP2C9\*5, CYP2C9\*6, CYP2C9\*8 y CYP2C9\*11 y el gen VKORC1 que pueden llegar a influir en la respuesta terapéutica de la Warfarina en estos pacientes.

Se recomienda realizar estudios en otras poblaciones, desde un punto de vista geográfico y étnico, esto ayudará a comprender mejor la variabilidad genética y a desarrollar estrategias de dosificación personalizadas, basadas en las diferencias que pueden presentarse entre poblaciones.

Se podrían realizar estudios en otros medicamentos para observar el impacto que tienen estas variantes genéticas sobre el metabolismo de los mismos para comparar la influencia que estos tienen en la eficacia y seguridad de los fármacos en relación con la Warfarina.

Realizar un estudio *in silico* a nivel dimensional para analizar y comprender en detalle las diferentes interacciones que pueden ocurrir según las conformaciones y posiciones que adopta la S-Warfarina en el sitio catalítico de CYP2C9, mediante dinámica molecular. Este análisis permitiría predecir cómo influyen en su comportamiento farmacodinámico y de esta manera robustecer el estudio.

## **CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Chan NC, Eikelboom JW. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism [Internet]. *Blood* 2019;133(21):2269–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-01-846048>
2. Carracedo A, Lamas M. Farmacogenética y farmacogenómica [Internet]. Sefh.es. [citado el 11 de junio de 2024]. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/stories/modulo1\\_tema1.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/stories/modulo1_tema1.pdf)
3. NHS England. Improving outcomes through personalised medicine: Working at the cutting edge of science to improve patients' lives [Internet]. Londres: NHS England, 2016. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/09/improving-outcomes-personalised-medicine.pdf>
4. Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio [Internet]. 2006. [citado el 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-farmacogenetica-i-concepto-historia-objetivos-articulo13095244#:~:text=El%20campo%20de%20la%20Farmacogen%C3%A9tica,tras%20tomar%20el%20medicamento%2017>
5. Vélez S, Torres I, Manrique RD, Duque M, Gallo JE. Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina [Internet]. *Reverendo Colomb. Cardiol*, 2018 Dic; 25(6):396-404. [citado 2024 julio 14]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332018000600396&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332018000600396&lng=es). <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.05.005> .
6. Robinson P. Pharmacology, polypharmacy and the older adult: a review [Internet]. *British Journal of Community Nursing*, 2021. [citado el 21 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.britishjournalofcommunitynursing.com/content/care-of-the-older-person/pharmacology-polypharmacy-and-the-older-adult-a-review/>
7. Castelhanos Rojas R, Ferrer Herrera I M, Segura Pujal LA, Ojeda Matías MR, Alfonso Hernández MC. Resistance and sensibility to warfarin [Internet]. *AMC*, 2014 Abr;18(2):226-239. [citado 2024 Jun 11]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552014000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000200009&lng=es).

8. Sanz Granda Á. Intervención en anticoagulación en ancianos [Internet]. Fuera de la granja, 2007; 26(10):140–1. [citado el 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-intervencion-anticoagulacion-ancianos-13112906>
9. Pantaleón Bernal OS, Triana Mantilla M E, Aldama Figueroa A, Valdés Naranjo Y. Control del tratamiento anticoagulante oral en población geriátrica con enfermedad tromboembólica venosa [Internet]. Rev Cubana Angiol Cir Vasc, 2015 Jun;16(1):44-53. [citado 2024 Ago 28]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372015000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000100007&lng=es)
10. López Mata RE. Warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria [Internet]. Rev. Méd. de Costa Rica y CA, 2014, LXXI (612):745-752. [citado el 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144w.pdf>
11. García D. Seguridad del paciente y anticoagulación oral [Internet]. Nobleseguros.com. 2021. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: <http://asegurados.descargas.nobleseguros.com/download/posts/January2021/H5ZZYhEHDik7RoPbQT4v.pdf>
12. Laínez Sánchez LA, Villalobos Masís C. Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología [Internet]. Acta méd costarric, 2011, 53(4):176–81. [citado el 11 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022011000400004](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022011000400004)
13. Valenzuela E. Uso de fármacos en el adulto mayor, artículo de Geriatria UC [Internet]. Escuela de Medicina, 2018. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/uso-farmacos-adulto-mayor/>

14. Stuby J, Haschke M, Tritschler T, Aujesky D. Terapia anticoagulante oral en adultos mayores [Internet]. Investigación sobre la trombosis, 2024;238 , 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.04.009>
15. Wanounou M, Shaul C, Abu Ghosh Z, Alamia S, Caraco Y. El impacto de la variante alélica CYP2C9\*11 en la farmacocinética de la fenitoína y la (S)-warfarina [Internet]. Farmacología clínica y terapéutica, 2022;112 (1): 156-163. <https://doi.org/10.1002/cpt.2613>
16. Moraes JC *et al.* Empoderamiento del enfermero a través de la farmacogenética [Internet]. Rev. lat.-amer. de enfermagem, 2020;28,e3265. <https://www.scielo.br/j/rlae/a/yvNmD4RPrV6x4C3yDDxLbx/?lang=es>
17. Negaresh S, Silva Arrechavala JR y Corriols M. Polimorfismos genéticos CYP2C9 y VKORC1-1639 implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de warfarina en la población latinoamericana [Internet]. Revista Torreón Universitario, 2021;10 (27), 76–91. <https://doi.org/10.5377/torreon.v10i27.10842>
18. Agrawal S, Heiss MS, Fenter RB, Abramova TV, Perera MA, Pacheco JA *et al.* Impacto de los fármacos que interactúan con CYP2C9 en la farmacogenómica de la Warfarina [Internet]. Ciencia clínica y traslacional, 2020;13 (5), 941–949. <https://doi.org/10.1111/cts.12781>
19. Quiñones L, Roco A, Miranda M. Farmacogenómica: Aplicaciones Cardiovasculares [Internet]. Researchgate.net.,2015, pp. 3-2. [citado el 7 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Luis-Quinones-4/publication/277929530\\_Farmacogenomica\\_Aplicaciones\\_cardiovasculares/links/558c2a5808ae1f30aa809780/Farmacogenomica-Aplicaciones-cardiovasculares.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Luis-Quinones-4/publication/277929530_Farmacogenomica_Aplicaciones_cardiovasculares/links/558c2a5808ae1f30aa809780/Farmacogenomica-Aplicaciones-cardiovasculares.pdf)
20. Daly A, Rettie A, Fowler D, Miners J. Farmacogenómica de CYP2C9: consideraciones funcionales y clínicas [Internet]. J Pers Med, 2017;8(1):1. Disponible en: <https://typeset.io/pdf/pharmacogenomics-of-cyp2c9-functional-and-clinical-3kqt34j8ve.pdf>

21. Isaza C, *et al.* Farmacogenética [Internet]. Iatreia, 2010;vol. 23. [Citado el 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180531677003.pdf>
22. Céspedes Garro C, Rodrigues Soares F, Jiménez Arce G, Naranjo ME, Tarazona Santos E, Fariñas H, *et al.* Relevancia de la ascendencia para la variabilidad de los polimorfismos de las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 en una población multiétnica costarricense [Internet]. Rev Biol Trop 2016;64(3):1067–76. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44946472012>
23. Arrieta Bolaños E, Alvarado Ulate P, Baudrit Carrillo O, Salazar Sánchez. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica [Internet]. Ucr.Ac.Cr, 2012. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/80867/Arrieta-BolaosE2012FarmacogeneticaHacialaindividualizacindelaterapiafarmacolgicaenCR.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
24. Ministerio de salud de Costa Rica. Sistema Costarricense de información jurídica. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA. Ley Integral para la Persona Adulta Mayor. Disponible en: [https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43655&nValor3=95259&strTipM#:~:text=Persona%20adulta%20mayor%3A%20Toda%20persona,y%20cinco%20a%C3%B1os%20o%20m%C3%A1s.](https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43655&nValor3=95259&strTipM#:~:text=Persona%20adulta%20mayor%3A%20Toda%20persona,y%20cinco%20a%C3%B1os%20o%20m%C3%A1s.)
25. Zarebski G. La Organización Mundial de la Salud (OMS): Del envejecimiento saludable a la vejez como enfermedad. Desafíos para la Gerontología [Internet]. Fundacionsidom.org. [citado el 15 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.fundacionsidom.org/assets/documentos/investigaciones/0c4ef-graciela-zarebski-oms..pdf>
26. García A, Maya A. Análisis del concepto de envejecimiento [Internet]. Isciii.es. 2014 [citado el 15 de julio de 2024]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/geroko/v25n2/revision1.pdf>

27. Gutiérrez LM. El proceso de envejecimiento humano: algunas implicaciones asistenciales y para la prevención [Internet]. Papeles de Población 1999;5(19):125-147. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=11201908>
28. Azevedo Teixeira D. Fisiología humana [Internet]. Com.br., 2021 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://unipacto.com.br/storage/gallery/files/nice/livros/FISIOLOGIA%20HUMANA%20EBOOK%20-%20978-65-992205-4-8.pdf>
29. Martínez RHM. Geriatria [Internet]. Sefh.es. 2002 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP08.pdf>
30. Ríos N. Patología general [Internet]. Ciencias médicas, 2014. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/inor/files/2023/03/Patolog%C3%ADa-general.pdf>
31. Durán A, Valderrama L, Uribe F, González A, Molina J. Enfermedad crónica en adultos mayores [Internet]. Redalyc.org. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231018676003.pdf>
32. Urrutia de Diego A. Fibrilación auricular en el anciano [Internet]. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2008; 43(2):106–12. [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-fibrilacion-auricular-el-anciano-S0211139X08711636>
33. Tanriover C, Copur S, Mutlu A, Batuhan Peltek I, Galassi A, *et al.* Envejecimiento precoz y envejecimiento vascular prematuro en la enfermedad renal crónica [Internet] Clinical Kidney Journal. 2023;6(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37915901/>
34. Arriola Riestra I, Santos Marino J, Martínez Rodríguez N, Barona Dorado C, Martínez-González JM. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontológico [Internet]. Av Odontoestomatol, 2009 Feb; 25(1):29-34. [citado 2024 Ago 28]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852009000100004&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000100004&lng=es)

35. Le J. Metabolismo de los fármacos [Internet]. Manual MSD. Junio 2022. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/metabolismo-de-los-f%C3%A1rmacos?ruleredirectid=753>
36. Brenes L, Valverde D, Brenes I. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el uso de antibióticos en adultos mayores. *Rev. Méd. Sinergia*, abril 2022; 7 (4), e780.
37. Larrea V, Martínez F. Adherencia al tratamiento [Internet]. Gob.es. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en:  
[https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28\\_5adherenciaTtoPacienteAnciano.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_5adherenciaTtoPacienteAnciano.pdf)
38. Fernandez L, Gómez E, Giménez *et al.* Interacciones con el sistema enzimático P450 [Internet]. Sefh.es. 2005 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en:  
[https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso\\_actualizacion3/1.3.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion3/1.3.pdf)
39. Gambini J, Gimeno Mallench L, Inglés M, Olaso G, Abdelaziz KM, Avellana JA, *et al.* Identificación de polimorfismos de nucleótidos simples en centenarios [Internet]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51(3):146–9. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.09.006>
40. Elduque C, Zaragoza P, Rodellar C. Polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (rflps) del locus de la proteína activadora de Esfingolipidos-2 (Sap-2) en ganado vacuno [Internet]. Unirioja.es. 1994 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1404755>
41. Zauza Carrasco MI, Rosenfeld Mann F, Estrada Juárez H. Análisis de las variaciones en el número de repeticiones de 5 marcadores ancestrales en donadores recurrentes en México [Internet]. *Perinatol Reprod Hum*, 2015, 29(4):152–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.007>
42. Torrades S. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos [Internet]. Elsevier.es. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-diversidad-del-genoma->

humano-los-13031745#:~:text=Son%20polimorfismos%20en%20los%20que, pruebas%20forenses%20y%20de%20paternidad.

43. Ortiz L, Tabak R. Farmacogenómica en la práctica clínica [Internet]. Rev médica Clín Las Condes, 2012; 23(5):616–21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(12\)70356-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(12)70356-5)
44. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos [Internet]. Scielosp.org. 2005 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/gS/2005.v19n4/333-341/es>
45. Escamilla G, García, J. Genotipificación y sus aplicaciones, una mirada hacia el futuro [Internet]. Nih.gov. 2023 [citado el 17 de octubre de 2024].
46. Bañales J, Medina J. Polimorfismos genéticos en la progresión de la enfermedad hepática [Internet]. Elsevier.es. 2005 [citado el 16 de julio de 2024].
47. Villar J. Susceptibilidad genética a enfermedades prevenibles V. [Internet]. An Pediatr (Barc), 2001;54:51–3. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-susceptibilidad-genetica-padecer-enfermedades-v-articulo-resumen-12004548>
48. Sirgo G, Rello J, Bodí M, Díaz E, Pérez Vela JL, Hernández G, *et al.* Polimorfismo genético en el paciente crítico. Parte II: aplicaciones especiales de los polimorfismos genéticos. Farmacogenética y terapia génica [Internet]. Medicina Intensiva. 2003;27(3):181-7. Obtenido de <https://www.medintensiva.org/es-polimorfismo-genetico-el-paciente-critico--articulo-13046207>
49. Kaye AD, Mahakian T, Kaye AJ, Pham AA, Hart BM, Gennuso S, *et al.* Farmacogenómica, medicina de precisión e implicaciones para la atención anestésica [Internet]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2018;32(2):61–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2018.07.001>
50. Argüello RG. Importancia clínica del metabolismo de medicamentos [Internet]. Binasss.sa.cr. [citado el 26 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/556/05impor.html>

51. Trumpower BL. The protonmotive Q cycle. Energy transduction by coupling of proton translocation to electron transfer by the cytochrome bc1 complex [Internet]. Researchgate.net. 1990 [citado el 26 de octubre de 2024]. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/20992056\\_The\\_protonmotive\\_Q\\_cycle\\_Energy\\_transduction\\_by\\_coupling\\_of\\_proton\\_translocation\\_to\\_electron\\_transfer\\_by\\_the\\_cytochrome\\_bc1\\_complex](https://www.researchgate.net/publication/20992056_The_protonmotive_Q_cycle_Energy_transduction_by_coupling_of_proton_translocation_to_electron_transfer_by_the_cytochrome_bc1_complex)
52. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2020;108(2):191–200. Disponible en:  
<https://files.cpicpgx.org/data/guideline/publication/NSAID/2020/32189324.pdf>
53. Rodríguez Arcas MJ, García Jiménez E, Martínez Martínez F, Conesa Zamora P. Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos [Internet]. Farm Hosp, 2011;35(2):84–92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130634310002205>
54. Raggio V, Esperón P, Lorenzo M, Taub I, Cuesta A, Rodríguez A *et al.* Variantes de los genes Cyp2c9 y apolipoproteína E en la respuesta individual a la warfarina. Rev.Urug.Cardiol. [Internet]. 2006 Sep [citado 2024 Jul 16] ; 21( 2 ): 104-116. Disponible en:  
[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202006000200002&lng=es.](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202006000200002&lng=es)
55. Williams PA, Cosme J, Ward A, Angove HC, Matak Vinković D, Jhoti H. Estructura cristalina del citocromo P450 2C9 humano con warfarina unida. Nature [Internet]. 2003;424(6947):464–8. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1038/nature01862>
56. Peña N. Frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos en los genes cyp2c9, VKORC1 y CYP4F2 en pacientes colombianos anticoagulados con warfarina [Internet]. [Bogotá]: Universidad del Rosario; 2015 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en:

<https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/dc0b39bd-1845-4bbf-95a4-f104ff127d8e/content>

57. Benavides F, Grossman N, Poggi H, Nieto E, Bertrán A, Araos D *et al* . Efecto de las variantes de VKORC1 y CYP2C9 sobre la dosis de anticoagulantes orales en individuos chilenos. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2015 Nov [citado 2024 Jul 15]; 143( 11 ): 1369-1376. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872015001100001&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015001100001&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015001100001>.
58. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2211-21. Disponible en: DOI:10.1056/NEJMra032424
59. Molina D, Campos M, Núñez A. Historia de los anticoagulantes y su uso clínico en el presente. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2020 [citado el 16 de julio de 2024];5(2). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/365/734>
60. Quintero González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Invertir Clin* [Internet]. 2010 [citado el 16 de julio de 2024];51(2):269–87. Disponible en: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332010000200008](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332010000200008)
61. Ramírez A. Determinación de la farmacocinética, farmacodinamia, signos clínicos, tratamiento y prevención para la intoxicación por warfarina en caninos [Internet]. Universidad técnica de Machala. 2019 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: [https://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/13774/1/DE00005\\_EXAM ENCOMPLEXIVO.pdf](https://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/13774/1/DE00005_EXAM ENCOMPLEXIVO.pdf)
62. DrugBank. Warfarin. DrugBank Online. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00682>
63. Carrasco V. Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. *Cuad - Hosp Clín* [Internet]. 2022 [citado el 16 de julio de 2024];63(1):55–63. Disponible en:

[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762022000100009](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762022000100009)

64. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs, and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433-451. doi:10.1517/14740338.5.3.433.
65. Morales M, Arboleda L, Bello A. Anticoagulación en enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Chil Cardiol* [Internet]. 2019 Ago [citado 2024 Jul 16] ; 38( 2 ): 122-131. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602019000200122&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602019000200122&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602019000200122>.
66. Riere Mestre A, Trujillo Santos J. Actualización en Embolia Pulmonar [Internet]. Sanofi.es. *Thrombosis Medicine*, 2017 (1). [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://campus.sanofi.es/dam/jcr:01be4336-91f4-4afc-a48b-3c1ba5cea869/actualizacion-embolia-pulmonar.pdf>
67. Lanaz Zanetti F. La fibrilación auricular y los anticoagulantes directos. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2016 Sep; 144(9): 1101-1102. [citado 2024 Jul 16] Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000900001&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000900001&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000900001>.
68. Dünner D, Soto JR. Tratamiento anticoagulante oral con énfasis en sus indicaciones en cardiología [Internet]. January 2018. *Revista Médica Clínica Las Condes* 29(1):76-86. DOI:10.1016/j.rmcl.2018.02.007. [citado el 16 de julio de 2024].
69. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2). doi:10.1378/chest.11-2292
70. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs,

- glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res Ther.* 2001;3(2):98-101. doi:10.1186/ar148.
71. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, *et al.* Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation.* 2009;116(22):2563-2570. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737312.
  72. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994;121(9):676-683. doi:10.7326/0003-4819-121-9-199411010-00009.
  73. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-1106. doi:10.1001/archinte.165.10.1095.
  74. Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968–1998)—a review. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999; 23(6):991-1007
  75. López R, editor. Warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria [Internet]. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2014 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/612/art23.pdf>
  76. Yurgaky J, Rodríguez F. Warfarina: Uso Contemporáneo [Internet]. *Rev.fac.med* 2009 enero;17(1):107-115. [citado 2024 julio 16] Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-52562009000100015&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562009000100015&lng=es).
  77. Figueroa FN, Giraldo D. Anticoagulación en poblaciones especiales [Internet]. Sitio web de Researchgate.net. 2017. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/349380704\\_Anticoagulacion\\_en\\_poblaciones\\_especiales](https://www.researchgate.net/publication/349380704_Anticoagulacion_en_poblaciones_especiales)
  78. Sousa AR, Barreira R, Santos E. Low-dose warfarin maternal anticoagulation and fetal warfarin syndrome [Internet]. *BMJ Case Rep* 2018:bcr-2017-223159. [citado el 21 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2017-223159>

79. American College of Cardiology. Estrategias de anticoagulación en pacientes con cáncer: tema de la revisión de la semana del JACC. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1336-49
80. Azuero AE. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. *Rev Arbitrada Interdiscip Koinonia*. 2018;IV(8)
81. Juan O, editor. Guía descriptiva para la elaboración de protocolos de investigación [Internet]. Redálico. 2006, Volumen. 12. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/487/48712305.pdf>
82. Guirao Goris SJA. Utilidad y tipos de revisión de literatura [Internet]. *Ene* 2015; 9(2). Santa Cruz de La Palma. [citado el 17 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2015000200002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2015000200002)
83. Miranda H, Osorio S, Giraldo D, Duque J, Ubeimar J, Tobón L *et al*. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación [Internet]. *Org.co*. 2016. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n1/0120-2448-amc-41-01-00042.pdf>
84. Funk M, Endler G, Freitag R, Wojta J, Huber K, Mannhalter C *et al*. CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 alleles confer a lower risk for myocardial infarction. *Clin Chem* [Internet]. 2004;50(12):2395–8. [citado el 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/50/12/2395/5640090?redirectedFrom=fulltext&login=false>
85. Ramos BPL. Polimorfismos de relevancia farmacogenética de las familias 1A2, 2C Y 3A en población indígena del noroeste de México [Internet]. Universidad de Extremadura, 2012. [citado el 28 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/527/1/TDUEX\\_2012\\_Lazalde\\_Ramos.pdf](https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/527/1/TDUEX_2012_Lazalde_Ramos.pdf)
86. Ramírez Roa JR. Polimorfismos de los citocromos CYP2D6, CYP2C9, y CYP2C19 en la población nicaragüense respecto a otras latinoamericanas [Internet]. [Nicaragua]: Universidad de Extremadura, 2016. [citado el 12 de

- noviembre de 2024]. Disponible en: [https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/4994/1/TDUEX\\_2016\\_Ramirez\\_Roa.pdf](https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/4994/1/TDUEX_2016_Ramirez_Roa.pdf)
87. Addepalli Pavani, Shaik Mohammad Naushad, Balraj Alex Stanley, Renganathan Gnanambal Kamakshi, Krishnan Abinaya, Malempati Amaresh Rao, *et al.* Mechanistic insights into the effect of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 variants on the 7-hydroxylation of warfarin [Internet]. *Future medicine*, 2015;16 (4). [citado el 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/PGS.14.185>
88. Alvarado ÁT, Muñoz AM, Loja B, Miyasato JM, García JA, Cerro R *et al.* Estudio de las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 en muestras de población mestiza peruana. *Biomédica* [Internet]. 2019;39(3):601-610. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84361124017>
89. National Library of Medicine (US). CYP2C9 gene: Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9 [Internet]. Bethesda (MD): MedlinePlus Genetics. [citado 2024 Nov 28]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/download/genetics/gene/cyp2c9.pdf>
90. Rivera C. Evaluación de la frecuencia alélica de las variantes genéticas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 del gen citocromo P450 2C9 en población indígena maya [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México. 2015. [citado el 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2015/marzo/0726826/0726826.pdf>
91. Ramos LYX, Izaguirre GG, Aguilera MFL, Rosales RJV, Villagrán RAH, Santiago DGS. Respuesta farmacogenética a escitalopram en pacientes geriátricos en Guatemala [Internet]. *Rev OFIL-ILAPHAR*, 2020;30(2):121–5. [citado el 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-714X2020000200121](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000200121)
92. Laith AL-Eitan, Ayah Y. Almasri, Ramé Khasawneh. Impacto de los polimorfismos de CYP2C9 y VKORC1 en la sensibilidad y la capacidad de respuesta a la warfarina en pacientes cardiovasculares jordanos durante el

- tratamiento de inicio [Internet]. *Genes* (Basel). 2018; 9(12):578. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes9120578>
93. Ren Y, Yang C, Chen H, Dai D, Wang Y, Zhu H, *et al.* Pharmacogenetic-guided algorithm to improve daily dose of warfarin in elder Han-Chinese population [Internet]. *Front Pharmacol*, 2020;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01014>
94. Dean L. Warfarin Therapy and the Genotypes CYP2C9 and VKORC1. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, *et al.*, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012 Mar; 8 [updated 2016 Jun 8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138442/>
95. Panchenko E, Kropacheva E, Dobrovolsky A, Titaeva E, Zemlyanskaya O, Trofimov D *et al.* Genotipificación de CYP2C9 y VKORC1 para la calidad del tratamiento a largo plazo con warfarina en pacientes rusos [Internet]. *Genes* (Basilea). 2020;578. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: [https://dna-technology.com/sites/default/files/cyp2c9\\_and\\_vkorc1\\_genotyping.pdf](https://dna-technology.com/sites/default/files/cyp2c9_and_vkorc1_genotyping.pdf)
96. Ramírez Aguilera J, Maldonado López AA, Locia Espinoza J, Cruz Pérez E, López Reyes ME, Pascual Mathey LI, Yerena Aguilar CE. Frecuencia de variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 y su asociación con reacciones adversas a fenitoína en pacientes del centro de alta especialidad “Dr. Rafael Lucio” de Xalapa, Veracruz, México [Internet]. *Rev. Farmacol. Chile* 2017;10 (1) 15-22. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.uv.mx/qfb/files/2020/10/Rev-Int-2017-LIPM\\_Luz-Irene-Pascual-Mathey.pdf](https://www.uv.mx/qfb/files/2020/10/Rev-Int-2017-LIPM_Luz-Irene-Pascual-Mathey.pdf)
97. Chong K. Warfarin dosing and VKORC1/CYP2C9 [Internet]. *Medscape.com*. 2024. [citado el 22 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1733331-overview>
98. González R, Gómez J. Warfarina y prácticas culturales [Internet]. *Cultura de los cuidados*, 2019;Vol.23. Disponible en: [https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/100836/1/CultCuid\\_55-142-154.pdf](https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/100836/1/CultCuid_55-142-154.pdf)

99. Bader L, Mahfouz A, Kasem M *et al.* El efecto de factores genéticos y no genéticos sobre la variabilidad de la dosis de warfarina en la población de Qatar [Internet]. *Rev. de farmacogenómica J*, 2020;277-284. [citado el 12 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41397-019-0116-y#citeas>
100. de Oliveira Magalhães Mourão A, Braga Gomes K, Afonso Reis E, Pedra de Souza R, de Freitas Campos EI, Dias Ribeiro D, *et al.* Algoritmo de predicción de dosis bajas de mantenimiento de warfarina utilizando la edad y polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 en sujetos brasileños [Internet]. *Rev. de farmacogenómica J*, 2020;104-113 (2020). [citado el 11 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41397-019-0091-3>
101. Steiner HE, Giles JB, Patterson HK, Feng J, El Rouby N, Claudio K, *et al.* Machine learning for prediction of stable warfarin dose in US Latinos and Latin Americans [Internet]. *Front. Pharmacol.* 12:749786. doi: 10.3389/fphar.2021.749786. Disponible en: [https://pure.urosario.edu.co/ws/portalfiles/portal/47068802/fphar\\_12\\_749786.pdf](https://pure.urosario.edu.co/ws/portalfiles/portal/47068802/fphar_12_749786.pdf)
102. Guzmán N, Vega M, Reyes F, Guzmán D, Andaur M, Boguen R, *et al.* Farmacogenómica de los anticoagulantes orales: la importancia de establecer algoritmos de dosificación en población chilena [Internet]. *Scielo.cl*. 2020. [citado el 15 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n9/0717-6163-rmc-148-09-1307.pdf>
103. Khalifa M, Albadawy M. Artificial intelligence for clinical prediction: Exploring key domains and essential functions [Internet]. *Comput Methods Programs Biomed Update*, 2024;5(100148):100148. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666990024000156>
104. Jin S, Li Z, Yang Q, Fang B, Xiang X, Peng C, *et al.* Simultaneous characterization and determination of warfarin and its hydroxylation metabolites in rat plasma by chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometry

[Internet]. *Pharmaceutics*, 2022; 14(6):1141. [citado el 29 de noviembre de 2024].  
Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/6/1141>

105. Munguía A, González E. El citocromo P450 en humanos y su mecanismo de acción ante xenobióticos [Internet]. Unam.mx. 2022. [citado el 10 de octubre de 2024].  
Disponible en: [https://amyd.quimica.unam.mx/pluginfile.php/10983/mod\\_resource/content/2/El%20citocromo%20en%20humanos%20y%20su%20mecanismo%20de%20acci%C3%B3n%20ante%20xenobi%C3%B3ticos.%20Mungu%C3%ADa%20Gonz%C3%A1lez.%202021-1.pdf](https://amyd.quimica.unam.mx/pluginfile.php/10983/mod_resource/content/2/El%20citocromo%20en%20humanos%20y%20su%20mecanismo%20de%20acci%C3%B3n%20ante%20xenobi%C3%B3ticos.%20Mungu%C3%ADa%20Gonz%C3%A1lez.%202021-1.pdf)
106. Von Törne WJ, Klyk-Seitz U-A, Piechotta C. Developing a GC-EI-MS/MS method for quantifying warfarin and five hydroxylated metabolites generated by the Fenton reaction [Internet]. *Environ Sci Pollut Res Int* ,2024;31(11):16986–94.  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-024-32133-3>
107. Williams PA, Cosme J, Ward A, Angove HC, Matak Vinkovic D, Jhoti H. Structure of human cytochrome P450 CYP2C9 [Internet]. *Worldwide Protein Data Bank*, 2003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2210/pdb1og5/pdb>
108. Fekete F, Mangó K, Déri M, Incze E, Minus A, Monostory K. Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects [Internet]. *Sci Rep*, 2021;11(1):17081. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-96590-3>
109. Cifuentes RA, Murillo Rojas J, Avella Vargas E. Predicción de la sensibilidad a la warfarina con base en polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9 en pacientes colombianos [Internet]. *Biomédica*, 2016 Mar;36(1):91-100. [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572016000100010&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572016000100010&lng=es). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2795> .
110. Navarro G. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en adultos mayores de 60 años en anticoagulación crónica con warfarina por fibrilación auricular no valvular, en la clínica de anticoagulados del hospital nacional de geriatría y

gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, Costa Rica [Internet]. Universidad de Costa Rica, 2019. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/500b8722-2c45-4597-976e-7b68e0c34a24/content>

111. Saleh MI, editor. Predictores clínicos asociados con la sensibilidad a la warfarina [Internet]. Revista Americana de Terapéutica, 2015 [citado el 16 de julio de 2024].
112. Giraldo Ocampo S, Díaz Ordoñez L, Silva Cuero YK, Gutiérrez Medina JD, Candelo E, Díaz JA, Pachajoa H. Frequency of polymorphisms in the CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 genes related to the metabolism of Warfarin in healthy donors from Cali, Colombia. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jul 28;102(30):doi: 10.1097/MD.00000000000034204. PMID: 37505171; PMCID: PMC10378978
113. Hosseinkhani Z, Sadeghalvad M, Norooznezhad F, Khodarahmi R, Fazilati M, Mahnam A, *et al*. The effect of CYP2C92, CYP2C93, and VKORC1-1639 G>A polymorphism in patients under warfarin therapy in city of Kermanshah. *Res Pharm Sci*. 2018 Aug;13(4):377-384. doi: 10.4103/1735-5362.235165. PMID: 30065771; PMCID: PMC6040167
114. Qayyum A, Najmi MH, Mansoor Q, Farooqi ZUR, Naveed AK, Hanif A, *et al*. Frecuencia de polimorfismos comunes de CYP2C9 y su impacto en los requerimientos de dosis de warfarina en la población pakistaní [Internet]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017;23(7):800–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616654264>
115. Silveira MMBM, Melo LA, Gomes FMF, Andrade LJCBD., Serur IP, Piscoya ICV *et al*. Polymorphisms of CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 and VKORC1 genes related to time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation using warfarin. *The application of clinical genetics*, Dove Press, 2019;12: 151–159. <https://doi.org/10.2147/TACG.S197316>
116. Flores TA. Identificación de mutaciones en CYP2C9 asociadas con la resistencia a anticoagulantes orales [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2014. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en:

[https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis\\_flores\\_tu\\_ufino.pdf](https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_flores_tu_ufino.pdf)

117. León Sala T. Método para el genotipado de polimorfismo de nucleótido único relacionados con la administración del fármaco anticoagulante warfarina [Internet]. Universidad Politécnica de Valencia; 2015 [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/56382>
118. Villegas Torres B, Sánchez Girón F, Jaramillo Villafuerte K, Soberón X, González Covarrubias V. Frecuencias genotípicas de VKORC1 y CYP2C9 en poblaciones nativas y mestizas de México, impacto potencial de la dosificación de cumarina [Internet]. *Gen* 2015;558(2):235–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2014.12.068>
119. Ye C, Jin H, Zhang R, Sun Y, Wang Z, Sun W, *et al.* Variabilidad de la respuesta a la dosis de warfarina asociada con los polimorfismos de los genes CYP2C9 y VKORC1 en pacientes chinos [Internet]. *J Int Med Res*, 2014;42(1):67–76. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24287930/>
120. Claudio Campos K, Labastida A, Ramos A, Gaedigk A, Renta Torres J, Padilla D, *et al.* Terapia anticoagulante con warfarina en hispanos caribeños de Puerto Rico: Un estudio de asociación de genes candidatos [Internet]. *Frente Pharmacol*, 2017;8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00347>
121. Cheng S, Flora DR, Rettie AE, Brundage RC, Tracy TS. Modelado farmacocinético de la warfarina I: el análisis basado en modelos de enantiómeros de warfarina con un modelo de disposición de fármacos mediada por diana revela interacciones fármaco-fármaco dependientes del genotipo CYP2C9 de la S-warfarina [Internet]. *Drug Metab Dispos*, 2022;50(9):1287–301. Disponible en: <http://dmd.aspetjournals.org/content/50/9/1287.abstract>
122. Bader L, Elewa H. El impacto de los factores genéticos y no genéticos en la predicción de la dosis de warfarina en la región MENA: una revisión sistemática. *PLOS ONE*, 2016. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168732>

123. Johnson M, Richard C, Bogdan R, Kidd R. Dosificación de warfarina en un paciente con genotipos AA de CYP2C9\*3\*3 y VKORC1-1639. Informes de casos en genética, 2014, 413743, 4 páginas. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/413743>
124. Céspedes C. Farmacogenética del CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en la población costarricense respecto de las centroamericanas y su relación con la ascendencia genómica [Internet]. Universidad de Extremadura, 2015. [citado el 16 de julio de 2024]. Disponible en: [https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/3649/1/TDUEX\\_2015\\_Cespedes\\_Garro.pdf](https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/3649/1/TDUEX_2015_Cespedes_Garro.pdf)
125. Kan WC, Huang SH, Lin WH, Hung MC, Lin YF, Yang ST, *et al.* Interactive Association Between CYP2C9 rs2860905 Polymorphism and Atrial Fibrillation on Ischemic Stroke in Taiwan Biobank Participants. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2021;14:777-87. doi: 10.2147/PGPM.S310675
126. Bragg L, Jaffer A. Practical tips for warfarin dosing and monitoring [Internet]. *Cleveland. clin. journal of medicine*, 2003;70(4):361-371. [citado el 21 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ccjm.org/content/ccjom/70/4/361.full.pdf>

**ANEXO A**

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Peña N/Repositorio institucional E-docUR/2015	56	Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismo de en los genes CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2 en pacientes colombianos anticoagulados con Warfarina	Estudio observacional analítico	5	204 pacientes que toman Warfarina	Se realizó un estudio observacional analítico con el cual se le tomaron muestras de sangre por venopunción a 204 pacientes que tomaban Warfarina, con previo consentimiento.	Se determinó cuáles eran las variantes alélicas más frecuentes en los pacientes que toman Warfarina siendo en este caso el CYP2C9 *1,*2 y *3.Teniendo una frecuencia de 0.87 el CYP2C9*1, 0.08 el CYP2C9*2 y de 0.05 el CYP2C9 *3

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Cifuentes <i>et al.</i> /Revista Biomédica/ 2016	109	Predicción de la sensibilidad a la Warfarina basada en los polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9 en pacientes colombianos	Análisis estadístico	4	130 pacientes con dosis estables de Warfarina	Se obtuvieron los datos de 130 pacientes, los cuales fueron entrevistados cuando se presentaron a consulta, a estos se les extrajeron 5ml de sangre para obtener el ADN, con esto se realizó un análisis y se obtuvieron los datos.	Se observó la presencia de 430C>T, 1075A>C en el gen CYP2C9 y logra predecir la sensibilidad de la Warfarina, concluyendo que si hay posibilidad de predecir este proceso
Castelhanos <i>et al.</i> Revista archivo médico de Camagüey/ 2014	7	Resistencia y sensibilidad a la Warfarina	Revisión bibliográfica		NA	Por medio de la búsqueda de 234 referencias de las cuales solo 94 fueron	Dentro de sus resultados se encuentra que el gen con más presencia es el CYP2C9 y las variables

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						seleccionadas, por medio de Scielo, BVS, Medline y Scopus.	más comunes son la *2 y *3, concluyendo que si es posible que estos afecten la efectividad del fármaco.
Navarro /Kerwa/2019	110	Evaluación del tiempo en rango terapéutico en adultos mayores de 60 años en anticoagulación crónica con Warfarina por fibrilación auricular no valvular en la	Estudio retrospectivo observacional	5	98 sujetos mayores a 61 años que toman Warfarina de forma crónica por problemas de coagulación	Se recolectó información de los expedientes de dichos sujetos y se ingresaron a un Excel, se emplearon datos estadísticos descriptivos y pruebas de asociación de variables cualitativas	Se calculó el riesgo de evento cerebrovascular, siendo gran parte de esta población afectada, además de que se detectó el riesgo de sangrado y se determinó que la polifarmacia y enfermedades como insuficiencia cardiaca no presentaron gran

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, Costa Rica					relevancia, concluyendo con base a los datos obtenidos que el adulto mayor tiene grandes riesgos en el uso de la Warfarina.
Benavides <i>et al.</i> / Revista médica de Chile /2015	57	Efecto de las variantes de VKORC1 y CYP2C9 sobre la dosis de anticoagulantes orales en	Estudio prospectivo	2	170 pacientes con tratamiento anticoagulante, de estos 96 de Clínica Alemana de Santiago y 74 de del Programa	A los pacientes se les brindó un consentimiento informado, se registraron sus datos y se obtuvieron muestras de sangre	Con los estudios se obtuvieron tablas con el número de pacientes que requerían dosis más bajas y el porcentaje de frecuencia con la que las variantes alélicas se

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		individuos chilenos			de control de TACO del Centro Médico San Joaquín.	periférica para obtener el ADN por columnas de silicio, para validar el método se realizó una secuenciación de los fragmentos tanto para pacientes homocigotos como heterocigotos de dichas variantes.	presentaban en dichas afectaciones, con esto se logra concluir que en dicha población hay una baja frecuencia de dicho gen sin embargo el alelo *3 estaba implicado en requerimiento de dosis más bajas
Negareh <i>et al.</i> /Revista Torreón Universitario/2021	17	Polimorfismos genéticos CYP2C9 y VKORC1-1639 implicados en la farmacocinética y	Revisión bibliográfica	5	2830 pacientes	Se realizó una búsqueda de artículos entre diciembre del 2017 y octubre del 2018, en bases de	Con esos análisis se permite una conocer la frecuencia de los polimorfismos, en específico de los *2/*2 y

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		farmacodinamia de Warfarina en la población latinoamericana				datos como Pubmed, HINARI y SciELO, que hablan de pacientes tratados con Warfarina, con polimorfismos genéticos y frecuencia de estos.	*3/*3
Saleh/American Journal of Therapeutics/2015	111	Clinical predictors associated with Warfarin sensitivity	Estudio observacional retrospectivo	4	4272 pacientes de diferentes países y continentes	Se recopiló la información de dichos pacientes, se realizó un análisis bivariado, por medio de un análisis de varianza para las variables	Como resultado se logra identificar que entre los predictores de dicha sensibilidad se encuentra la edad avanzada y ciertas variables de CYP2C9, por lo cual se concluye que el

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						continuas y prueba de X2 de variables categóricas para identificar los predictores.	conocimiento de esto puede contribuir a dosis más adecuadas.
Bader y Elewa/Plos one/ 2016	122	The impact of genetic and non genetic factors on Warfarin dose prediction in MENA region: a system review	Estudio de revisión sistemática	5	Pacientes adultos de la región de MENA, que consumen Warfarina con una dosis y el INR estable	Se utilizaron estudios que tuvieran dosis media de Warfarina como resultado primario, aparte entre los criterios de inclusión se encontraban los factores genéticos y no genéticos sobre la	Se utilizaron 17 estudios, de los cuales se logra ver que las variantes 2 y 3 del CYP2C9 fueron las que más presencia tenían en dicha población, aunque la variante 2 es la que más alto índice de frecuencia tenía.

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						dosis de la Warfarina, la información se extrajo por medio del método piloto, se evaluó su calidad y se hizo una síntesis de los datos.	
Giraldo <i>et al.</i> / Medicine/2023	112	Frecuencia de polimorfismos en los genes CYP2C9, VKORCI y CYP4F2 relacionados con el metabolismo de la	Estudio observacional	3	107 donantes sanos	A estos donantes se les administraron de 5 a 7 mg/día y se les extrajo sangre periférica anticoagulada para obtener el ADN, a partir de aquí se	De las pruebas realizadas se observaron variantes de los otros dos genes y del gen CYP2C9 se vio la variante *2, *3, *8, *9 y *11, siendo la *2 la más frecuente.

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Warfarina en donantes sanos de Cali, Colombia.				realizó una secuenciación monocatenaria de los genes, se evaluaron 15 polimorfismos genéticos de un solo nucleótido	
Alvarado <i>et al.</i> /Revista Biomédica/ 2019	88	Estudio de las variantes alélicas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 en muestras de población mestiza peruana	Estudio descriptivo, observacional y prospectivo	4	218 sujetos mestizos peruanos	El ADN de los sujetos se obtuvo mediante un hisopado de mucosa oral y se le realizó una prueba de PCR en tiempo real para detectar los polimorfismos.	Con los resultados conseguidos se determinaron las variantes alélicas para las variantes *2 y *3 del gen CYP2C9 en la población estudiada. Estas frecuencias obtenidas son consistentes

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							con las esperadas.
Hosseinkhani <i>et al.</i> /PMC/2018.	113	Efecto del polimorfismo CYP2C9*2, CYP2C9*3 y VKORC1-1630 G>A en pacientes bajo terapia con Warfarina en la ciudad de Kermanshah	Estudio observacional	3	110 pacientes bajo terapia de Warfarina	Se tomaron muestras de sangre de los pacientes para obtener el ADN y el INR, aparte se realizaron pruebas para identificar a las variantes genéticas presentes, estos resultados se analizaron para poder correlacionarlos.	Estos datos obtenidos se relacionaron con las dosis de Warfarina administradas al paciente al igual que la respuesta terapéutica que este presentaba dando como conclusión que estos presentan una gran influencia en dichos procesos.

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Qayyum <i>et al.</i> /Clinical an Applied Thrombosis/Hematosi/s/ 2017	114	Frequency of common CYP2C9 polymorphisms and their impact on Warfarin dose requirement in Pakistani population	Estudio observacional	4	550 pacientes adultos	Recolección de muestras de sangre y la genotipificación mediante la reacción de la cadena de polimerasa con polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, estos se aislaron para obtener el ADN y detectar dichos polimorfismos	El polimorfismo que se encontró en mayor frecuencia fue el CYP2C9*3, siendo el que podía modificar la dosis de la Warfarina, concluyendo de esta forma que una genotipificación de esta variable contribuye a una optimización de las dosis de dicho medicamento.

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Silveira <i>et al.</i> /Dove Press/ 2019	115	Polymorphisms of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 genes related to time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation using Warfarin	Estudio observacional transversal	4	317 sujetos con fibrilación auricular	Los genes estudiados fueron genotipados mediante reacción de cadena polimerasa en tiempo real, además se evaluó el control del anticoagulante mediante el tiempo de rango terapéutico	Los sujetos que presentaron el alelo *3 presentaron un tiempo de rango terapéutico mucho mayor comparándolo con los otros grupos, logrando concluir que pueden tener un mejor control sobre el efecto del medicamento
Ramírez <i>et al.</i> /Revista de Farmacología de Chile/ 2017	96	Frecuencia de variantes alélicas CYP2C9*2, CYP2C9*3 y su asociación con las reacciones	Estudio observacional, transversal y descriptivo	3	Pacientes del centro de Alta Especialidad bajo tratamiento con fenitoína	Se les extrajo una muestra sanguínea a los pacientes, con esta se extrajo el ADN y por medio del PCR-RFLP se identificaron	Se logró observar que la frecuencia genotípica era de 6.6% de heterocigotos para CYP2C9*2 y nada de alelos CYP2C9*3, aparte se logró demostrar que el

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		adversas a fenitoína en pacientes del Centro de Alta Especialidad "Dr. Rafael Lucio" de Xalapa, Veracruz, México				los alelos	alelo *2 está asociado con menor porcentaje de metabolizadores intermedios.
Flores TA/Tesis/2014	116	Identificación de mutaciones en CYP2C9 asociadas con la resistencia a anticoagulantes orales	Estudio observacional, prospectivo y transversal	5	350 pacientes mestizos mexicanos de la Clínica de Anticoagulantes del Instituto Nacional de	El ADN genómico que se obtuvo de los pacientes se hizo a partir de la capa leucoplaquetaria extraída de la sangre periférica de los	Se identificaron los polimorfismos de estos genes que ya son conocidos, sin embargo no se identificó ninguno nuevo que explicara la necesidad de dosis

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					Cardiología "Ignacio Chávez"	pacientes, estas muestras se analizaron con PCR y luego se hizo una secuenciación.	extremas de anticoagulantes orales.
León, S/ Tesis/ 2015	117	Método para el genotipado de polimorfismos de único nucleótido relacionados con la administración del fármaco anticoagulante Warfarina	Estudio observacional, prospectivo y transversal	5	14 voluntarios	Se realizó una extracción del ADN, para la amplificación de estas se utilizaron técnicas como PCR-ASA, PCR-ASA asimétrica y PCR-ASA seguida de PCR universal, lo obtenido acá se pasó a un	Mediante estos métodos se logró observar la presencia de distintas variantes alélicas presentes, el CYP2C9*2 fue el elegido por la relevancia que este tiene en el metabolismo de la Warfarina y se probó su amplificación por distintos métodos siendo el PCR-

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						genotipado de disco compacto	ASA asimétrica la mejor opción
Torres, B; <i>et al.</i> /Elsevier/2014	118	Genotype frequencies of VKORC1 and CYP2C9 in native mestizo populations from Mexico, potencial impact for cumarin dosing	Estudio observacional transversal	2	717 nativos y 300 mestizos	Se recolectaron las muestras de ADN tanto de mestizos como de nativos, se analizaron las variantes alélicas específicas de los genes CYP2C9 y VKORC1, se evaluó el equilibrio Hardy-Weinberg y se reportaron las variantes	Se observaron diferencias entre los nativos y mestizos a nivel genético, entre lo principal del estudio se encuentra que la frecuencia más alta del CYP2C9 se da en los mestizos siendo más propensos a presentar variaciones en sus dosis.

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Ye C/Journal of international medical research/ 2014	119	Variability of Warfarin dose response associated with CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms in Chinese patients	Estudio observacional transversal	2	Pacientes chinos que requieren tratamiento con Warfarina que asistieron al primer hospital de la Universidad de Pekín	Se extrajeron muestras de sangre y se evaluaron variantes CYP2C9*1,*2,*3,*4 y*5 y el polimorfismo VKORC1-1639G> A, se analizaron los índices de INR durante 4 días al igual que las dosis de mantenimiento del fármaco	Con respecto al INR no se presentaron diferencias significativas, en esta población en específico se encuentra menor frecuencia del gen CYP2C9 y sus alelos con respecto a la variabilidad de respuesta de Warfarina.
Miranda <i>et al.</i> / Scielo/2016	83	Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de	Estudio descriptivo transversal	4	319 pacientes del Hospital universitario San	Se evaluaron resultados de INR de los pacientes a los	Se logra observar que a paciente mayores de 75 años se les administran

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		anticoagulación. Reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT			Vicente, Fundación de Medellín	cuales se les dio seguimiento por 98550 días, se vieron factores asociados a un bajo tiempo en rango terapéutico.	dosis de Warfarina de 22,1mg mientras que a los menores de 45 años se les administran 37,9 mg, por lo cual existe mayor riesgo de presentar sangrados y se recomienda que en adultos mayores se usen dosis bajas
AL-Eitan <i>et al.</i> / Genes/2018	92	Impacto de los polimorfismos CYP2C9 y VKORc1 en la sensibilidad y la capacidad de	Estudio observacional de tipo caso-control	3	212 pacientes cardiovasculares	Se extrajeron muestras de sangre y se analizaron 17 polimorfismos del nucleótido único en los genes CYP2C9 y	Las variantes CYP2C9*3 y VKORC1 (rs10871454, rs8050894, rs9934438 y rs17708472) presentan una asociación con la sensibilidad a la

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		respuesta a la Warfarina en pacientes cardiovasculares jordanos durante el tratamiento de inicio				VKORC1, se evaluaron las asociaciones entre estos y la sensibilidad a la Warfarina, así como la relación que tenía con la dosis inicial y el INR	Warfarina, no se observaron diferencias entre los polimorfismos y el INR. Con esto se concluyó que los portadores del alelo variante tienen mayor riesgo de anticoagulación excesiva.
Jonhson <i>et al.</i> / Wiley online library/2014	123	Dosificación de Warfarina en un paciente con genotipos AA de CYP2C9*3*3 y VKORC1-1639	Estudio observacional	4	Mujer de 74 años con fibrilación auricular	A la paciente se le administró Warfarina, pero comienza a tener niveles de INR altos por lo cual se observa una hipersensibilidad,	En la prueba se detectó la variante CYP2C9*3*3 y VKORC1-1639, por lo cual se concluye que la paciente presentaba esto debido a la presencia de

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						gracias a esto se decide realizar pruebas genéticas	estos genes que causaban una respuesta supra terapéutica por el deterioro del metabolismo de la Warfarina.
Agrawal <i>et al.</i> / American Society for clinical pharmacology & therapeutics/2020	18	Impacto de los fármacos que interactúan con el CYP2C9 en la farmacogenómica de la Warfarina	Estudio observacional retrospectivo	3	401 participantes con tratamiento con Warfarina por más de un año	Se obtuvo información del paciente y su tratamiento, además de estudiarse la variabilidad de INR en estos mismos al usar otros medicamentos con el tratamiento de la	Se logró determinar que hay medicamentos que al interactuar con el gen CYP2C9, pueden alterar el INR y el tiempo de rango terapéutica presentándose las variables CYP2C9*2 y *3.

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Warfarina	
Panchenko <i>et al.</i> /The pharmacogenomics Journal/2020	95	CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients	Estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado y abierto	2	263 pacientes rusos sin tratamiento de Warfarina pero que necesitaba anticoagulación a largo plazo	Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno con dosis estándar y otro basado en la farmacogenética, en el primer grupo se administraron 5 mg, se realizaron controles de INR al inicio, al tercer día, luego de 2-3 días durante las dos primeras semanas, al final de la 4 semana	Los resultados muestran que hay menos efectos secundarios y un INR más normalizado cuando se toma en cuenta la farmacogenética (en este caso los genes CYP2C9 y VKORC1 al igual que sus variantes) a la hora de establecer los dosis de la Warfarina

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						se comenzó a hacer mensualmente.	
Cheng <i>et al.</i> /ASPET/ 2022	121	Pharmacokinetic modelin of WartfarinI- Model based analysis of Warfarin enantiomers with a target mediated drug disposition moder reveals CYP2C9 genotype-dependet drug-drug interactions of S-	Estudio prospectivo, clínico, multifásico abierto.	2	Sujetos seleccionados en función de sus genotipos CYP2C9 a partir del registro farmacogenético.	Los sujetos recibieron una dosis de 10 mg de Warfarina después de un ayuno nocturno, se recogieron muestras de sangre y orina en intervalos durante varios días y se utilizó cromatografía líquida de masas para analizar la concentración de Warfarina	Se encontró que el genotipo CYP2C9 afecta la farmacocinética de la Warfarina modificando su depuración por lo cual requiere un ajuste de dosis, concluyendo de esta forma que los diferentes genotipos del CYP2C9 afectan significativamente la farmacocinética de este fármaco.

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Warfarin					
Campos <i>et al.</i> /Frontiers in pharmacology/2017	120	Warfarin anticoagulation therapy in Caribbean Hispanics of Puerto Rico: a candidate gene association study	Estudio observacional retrospectivo	3	Pacientes hispanos caribeños de Puerto Rico que reciben terapia con Warfarina	Los sujetos se reclutaron en el sistema de salud del caribe para asuntos veteranos en San Juan, Puerto Rico, que recibían dosis de mantenimiento de Warfarina, se recopilaron datos genéticos mediante secuenciación de próxima generación	Se logró observar una variante en específico que presentaba una fuerte asociación a la sensibilidad de la Warfarina en comparación con los ya conocidos alelos *2 y *3, esta fue la CYP2C9 rs2860905, concluyendo que la incorporación de variantes genéticas etnoespecíficas contribuirían a mejorar la

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						de genes candidatos CYP2C9 y VKORC1 y los datos obtenidos fueron analizados	precisión de los algoritmos de dosificación
Céspedes C/Tesis/ 2015	124	Farmacogenética del CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en la población costarricense respecto de las centroamericanas y su relación con la ancestría genómica	Revisión bibliográfica	5	1445 voluntarios de los artículos	Se realizó una revisión de estudios que incluirán frecuencias alélicas de fenotipos metabólicos, pacientes que estuvieran dentro de las regiones de estudio (El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Honduras,	Con los datos obtenidos se logra observar que el que presenta mayor variabilidad con respecto al Gen CYP2C9 es el alelo *2, en Costa Rica se logra determinar que no se encontraron frecuencias del alelo CYP2C9*3 entre los grupos estudiados, concluyendo que existen

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Belice Guatemala y Panamá)	grandes diferencias entre los grupos estudiados por lo cual se debe ver la farmacogenética como una herramienta primordial a la hora de verificar dosis.
Peng <i>et al.</i> / Pharmacogenomics and personalized medicine/2021	125	Interactive Association Between CYP2C9 rs2860905 Polymorphism and Atrial Fibrillation on Ischemic Stroke in Taiwan Biobank Participants	Estudio observacional, retrospectivo	3	17 985 participantes	Se obtuvo la información por medio de la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, se analizaron las variables como la edad, sexo, tabaquismo entre	No se encontró una asociación significativa del polimorfismo con un riesgo de accidente cardiovascular sin embargo se concluye que los pacientes con fibrilación auricular y riesgo de accidente

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						otros, se genotipó el polimorfismo rs2860905 del gen CYP2C9 y se realizó su respectivo análisis	cardiovascular presentan una asociación más fuerte cuando presentan este polimorfismo
Magalhaes <i>et al.</i> /The Pharmacogenomics Journal/ 2019	100	Algorithm for predicting low maintenance doses of warfarin using age and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in Brazilian subjects	Estudio cohorte retrospectivo	3	312 pacientes atendidos en la Clínica de anticoagulación de Brasil	Los pacientes se seleccionaron de acuerdo con varios criterios como ser mayor de 18 años y con alguna afectación a nivel de coagulación, estos pacientes se dividieron en 2 grupos	Se analizaron los polimorfismo de los genes CYP2C9 y VKORC1 donde se observó que CYP2C9*1 actúa como metabolizador rápido y CYP2C9*2 y CYP2C9*3 actúan como metabolizadores lentos por lo cual los pacientes que

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>por dosis a unos se les administraba una dosis menor de 17,5 mg/semana y al otro una dosis mayor o igual a 17,5 mg/semana, se les extrajeron muestras de sangre y se analizó el ADN genómico.</p>	<p>presenten estas dos últimas variantes van a necesitar menos de 17,5 mg/semana de Warfarina, concluyendo de esta forma que la edad de los pacientes y los polimorfismos CYP2C9*2 y *3 permiten estratificar la dosis que se le va a dar a los pacientes.</p>
Bader <i>et al.</i> /The Pharmacogenomics Journal/ 2019	99	The effect of genetic and nongenetic factors on warfarin dose	Estudio observacional transversal	4	149 pacientes	Los pacientes estudiados se estratifican en cohortes de derivación	Con los resultados obtenidos se logra observar que se encontró una asociación

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		variability in Qatari population				y de validación para el modelo de dosificación, las muestras del primer cuartil se consideraron dosis bajas, las del segundo y tercero se consideraron dosis moderadas y el cuarto dosis altas, se utilizó un modelo de regresión lineal simple para estimar el efecto de cada factor genético para su	significativa con los polimorfismos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 con respecto a requerimientos de dosis, explicando un 40% de la variabilidad existente en estas dosis. Concluyendo de esta forma que estas variaciones son datos que se deben tomar en cuenta a la hora de calcular la dosificación de los pacientes, lo que significaría una administración de dosis

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						análisis.	menores.
Rivera C / Tesis/ 2015	90	Evaluación de la frecuencia alélica de las variantes genéticas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 del gen citocromo P450 2C9 en población indígena maya	Estudio observacional transversal	5	199 adultos indígenas	Se tomaron muestras de aproximadamente 5ml de sangre a los pacientes que se encontraban con ayuno de 10-12 horas y se aisló el ADN genómico el cual fue cuantificado mediante espectroscopia UV. La evaluación molecular mediante reacción de cadena de	Se logra observar que dicha población presenta polimorfismos del Gen CYP2C9, específicamente CYP2C9*2 y CYP2C9*3, con esto se podría esperar que con pruebas genéticas de dicho gen se logre tener una predicción de la eliminación de los anticoagulantes y de la misma forma poder aplicarlo en el tratamiento

Autor / Revista / Año	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						polimerasa en tiempo real.	farmacológico individualizado.