

Resistencia y sensibilidad a la warfarina

Resistance and sensibility to warfarin

Dr. Rolando Castelhanos Rojas; Dr. Ismael M. Ferrer Herrera; Dr. Leandro A Segura Pujal; Lic. Manuel R Ojeda Matías; Lic. Maria C. Alfonso Hernández

Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la warfarina es el anticoagulante oral más usado en todo el mundo para la profilaxis de las complicaciones tromboembólicas que acompañan a diversas enfermedades cardiovasculares; la resistencia a este fármaco se convierte en un verdadero problema de salud para los pacientes que lo necesitan.

Objetivo: revisar las diferentes causas que pueden influir en una mayor resistencia y sensibilidad a la warfarina.

Método: se realizó una búsqueda bibliográfica en Scopus a través de HInari, en la BVS, en Scielo y en Medline a través de PubMed. Se utilizaron los siguientes descriptores: warfarina, anticoagulante, resistencia y sensibilidad, contraindicaciones. Se obtuvo un total de 234 referencias, de ellas, 94 fueron seleccionadas para este estudio. Según el tipo de referencia, incluían ocho revisiones sistemáticas, cuatro ensayos clínicos controlados además de estudios observacionales y presentaciones de casos clínicos, se creó una lista bibliográfica que permitió la acotación de las referencias.

Desarrollo: actualmente la warfarina es el anticoagulante oral prescrito mayoritariamente para la prevención y el tratamiento de desórdenes tromboembólicos, pese a estar entre los medicamentos asociados con alta incidencia de efectos

indeseables; su reacción adversa más común y peligrosa es el sangrado, que puede llegar a ser fatal y se agrega la gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, así como sus numerosas interacciones farmacológicas, factores que se conjugan para hacer de la warfarina un medicamento difícil de manejar.

Conclusiones: la alta variabilidad de los factores que pueden interferir con la warfarina, hace de este fármaco uno de los más difíciles en su manejo; la dieta, la asociación con otros fármacos y la base genética de los pacientes son los factores que mayormente intervienen en la resistencia y sensibilidad a este fármaco.

DeCS: ANTICOAGULANTES/efectos adversos; ANTICOAGULANTES/contraindicaciones; WARFARINA/uso terapéutico; TROMBOEMBOLIA; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: warfarin is the most used oral anticoagulant in the world for treating the thromboembolic complications of prophylaxis that come with several cardiovascular diseases. Resistance to this medicine becomes a real health problem for those patients who need it.

Objective: to revise the different causes that can have an influence on a greater resistance and sensibility to warfarin.

Method: a bibliographic review in Scopus through HInari and in the BVS, in Scielo and in Medline through PubMed, was made. The following descriptors were used: warfarin, anticoagulant, resistance and sensibility, and contraindications. A total of 234 references were obtained; 94 of them were selected for this study. According to the type of reference, they included eight systematic reviews, four controlled clinical trials, and some observational studies and clinical case presentations. A bibliographical list that permitted the annotation of references was created.

Development: nowadays, warfarin is the anticoagulant mainly prescribed for the prevention and treatment of thromboembolic disorders in spite of being among the medicaments associate to a high incidence of undesirable effects. The most common and dangerous adverse reaction of warfarin is bleeding which may even be fatal; to this is added the interindividual variability in the response to the treatment; as well as its many pharmacological interactions. All these factors together can make of warfarin a difficult medicine to handle.

Conclusions: the high variability of these factors that may interfere with warfarin, make of this medicament one of the most difficult ones to handle. Diet, association with other medicine and the genetic base of the patients are the factors that can mainly intervene in the resistance and sensibility to this medicament.

DeCS: ANTICOAGULANTS/adverse effects; ANTICOAGULANTS/contraindications; WARFARIN/therapeutic use; THROMBOEMBOLISM; REVIEW LITERATURE AS TEPIC.

INTRODUCCIÓN

Schofield FW, et al, citado por Jesús Alberto Quintero,¹ plantea que la warfarina se registra para uso comercial como raticida por primera vez en los Estados Unidos en 1948 y debido a que en 1951 un soldado norteamericano intenta suicidarse sin éxito con esta droga, comienzan los estudios para establecer su utilidad como anticoagulante terapéutico. Roderick LM, et al, citado por Carlos Isaza, et al,² reporta que en 1954 fue aprobado su uso clínico en humanos; sin embargo el mecanismo de acción de este fármaco es desconocido hasta 1978, cuando se demuestra su acción inhibitoria sobre el metabolismo de la vitamina k (Vk) en el hígado.

Actualmente, la warfarina es el anticoagulante oral prescrito mayoritariamente para la prevención y el tratamiento de desórdenes tromboembólicos arteriales y venosos, pese a estar entre los medicamentos asociados con alta incidencia de efectos indeseables; su reacción adversa más común y peligrosa es el sangrado, que puede llegar a ser fatal.

Al estrecho margen terapéutico del fármaco se agrega la gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, así como sus numerosas interacciones farmacológicas, factores que se conjugan para hacer de la warfarina un medicamento difícil de manejar, con un importante número de pacientes que oscilan entre el riesgo de sangrado y la insuficiente anticoagulación.

El propósito de este trabajo es revisar las diferentes causas que pudieran incidir en la resistencia a la warfarina, ya que se convierte en una situación clínica de difícil manejo para el médico y el paciente en nuestro medio.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Scopus a través de Hinari, en la BVS, en Scielo y en Medline a través de PubMed. Se utilizaron los siguientes descriptores: warfarina, anticoagulante, resistencia y sensibilidad, contraindicaciones. Se obtuvo un total de 234 referencias, de ellas, 94 fueron seleccionadas para este estudio. Según el tipo de referencia, incluían ocho revisiones sistemáticas, cuatro ensayos clínicos controlados además de estudios observacionales y presentaciones de casos clínicos, se creó una lista bibliográfica que permitió la acotación de las referencias.

DESARROLLO

La warfarina es una mezcla racémica de dos isómeros ópticamente activos (enantiómeros) la forma S y R; es la S cinco veces más potente como antagonista de la V_k que la forma R. La warfarina no actúa en la circulación, sino que lo hace en el hígado y actúa únicamente *in vivo*, por lo que se le llama procoagulante indirecto, a diferencia de la heparina que actúa *in vivo* e *in vitro* denominándola anticoagulante directo. El efecto de la warfarina no es inmediato y no tiene acción sobre un trombo ya formado, pero evita su extensión y la formación de nuevos trombos.³

La warfarina inhibe la enzima complejo 1 del epóxido reductasa de V_k (VKORC1), impidiendo la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la V_k reducida. Su efecto anticoagulante tarda unos cuatro a cinco días en instalarse, mientras se agotan estos factores dependientes de la V_k y se rompe el llamado ciclo de la V_k.⁴

Los pacientes que tienen tratamiento con este fármaco se monitorizan con el tiempo de protrombina, expresado como el *International Normalized Ratio* (INR), el que mide la actividad de los mencionados factores de coagulación, dependientes de la V_k.

Actualmente existe consenso acerca de que el INR entre dos y tres, presenta la mejor relación de seguridad/eficacia para la mayoría de las indicaciones clínicas aprobadas con warfarina (fibrilación auricular, accidente cerebro vascular recurrente, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, cardiomiopatía, enfermedad coronaria).^{5,6}

La dosis requerida para alcanzar un adecuado estado de anticoagulación con warfarina, depende de variables como la edad, género, índice de masa corporal, contenido alimentario de Vk, comorbilidad (como diabetes mellitus, enfermedad coronaria y falla cardíaca) y comedicación con fármacos que inducen o inhiben la farmacocinética de la warfarina o que alteran la coagulación por otros mecanismos.⁷

El efecto anticoagulante ocurre generalmente dentro de las 24 horas que siguen a la administración del medicamento, sin embargo, el efecto anticoagulante pico puede retardarse 72 a 96 horas. La duración del efecto de una sola dosis de warfarina racémica es de 2 a 5 días. El efecto de la warfarina puede hacerse más pronunciado cuando se superponen los efectos de las dosis diarias de mantenimiento. Los anticoagulantes no tienen efecto directo sobre un trombo establecido, ni revierten el daño tisular isquémico, sin embargo, una vez que un trombo ha ocurrido, el objetivo del tratamiento anticoagulante es prevenir la extensión del coágulo formado y prevenir complicaciones tromboembólicas secundarias, que pueden resultar en secuelas serias y posiblemente fatales.^{8,9}

Muchos factores afectan la respuesta a la warfarina, hace que sea una terapia difícil que amerita gran colaboración por parte del paciente, quien debe recibir adecuada educación del equipo de salud. Estos factores pueden ser: fisiológicos, patológicos o medicamentosos, los que pueden aumentar o disminuir la respuesta anticoagulante a la warfarina. No se debe pasar por alto otro factor importante como es el equipo de salud (laboratoristas-médicos) encargados de guiar el control del paciente.

Hay descritas dos tipos de resistencia a los anticoagulantes orales (ACO):

Resistencia adquirida: habitualmente debida a un aumento en la ingesta de Vk de origen medicamentoso o con los alimentos (dietas para adelgazar ricas en verduras). Otro subgrupo abarca aquellos pacientes con alteraciones en el metabolismo del anticoagulante, como disminución de la absorción o aumento del aclaramiento.

También algunas drogas son capaces de inhibir el efecto de los anticoagulantes: colestiramina que disminuye la absorción, los barbitúricos, alcohol, haloperidol, griseofulvina ^{10,11} y el meprobamato que aumentan la biotransformación del isómero S de la warfarina. Algunos fármacos pueden interferir aumentando la síntesis de factores de coagulación, como los contraceptivos orales y los corticosteroides.

Resistencia hereditaria: se ha postulado que es causada por la presencia de una enzima anormal o un receptor que muestra una afinidad disminuida por los cumarínicos o aumentada por la Vk. Esta forma de resistencia es extremadamente rara y ha sido descrita en un escaso número de pacientes.

La actitud terapéutica depende del tipo de resistencia: los ajustes en la dieta o en el tratamiento del paciente, solventarán el problema en un gran número de casos.

Muchas son las sustancias que son capaces de interferir con la warfarina, pero en realidad son pocas las que han demostrado tener una evidencia clínica importante y consistente en sus efectos, ya sea por disminución o aumento en sus concentraciones, por lo que las precauciones deben ser muchas pero las contraindicaciones son escasas.

12

La dieta es importante ya que la administración de Vk en los vegetales verdes (espinaca, col, col de Bruselas, coliflor, brócoli, perejil, habas, nabo, acelga, berro, alcachofa, endibia, guisante, lechuga, espárrago, apio y tomate verde). Se sugiere aportar entre 60 y 80 µg/día de Vk de forma constante, para evitar las fluctuaciones en las dosis requeridas del anticoagulante. Complementos nutricionales enterales, diuréticos, esteroides adrenocorticales, hipnóticos, hipolipidémicos, resinas que se unen a los ácidos biliares, inhibidores de la beta- hidroxil- beta metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, inhibidores de esteroides adrenocorticales, inmunosupresores, moduladores selectivos de receptores de estrógenos, agentes para el tratamiento de la acidez gástrica y de la úlcera péptica, vitaminas, ansiolíticos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonceptivos para uso oral conteniendo estrógenos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antihistamínicos, antimicóticos para uso sistémico, antineoplásicos, agentes antipsicóticos, preparados antitiroideos, antituberculosos y barbitúricos, son fármacos que pueden interactuar alterando el INR de estos pacientes.

Existen sustancias que tienen mayor índice de evidencia que las anteriormente señaladas.^{13,14} (Tabla)

Tabla. Sustancias con mayor índice de evidencia

Potenciación del efecto	Inhibición del efecto	No efecto
Acetaminofén	Alimentos ricos en V _k	Alcohol
Ácido nalidíxico	Azatioprina	Antiácidos
Alcohol (si hay hepatopatía previa)	Barbitúricos	Atenolol
Amiodarona	Carbamazepina	Bumetanida
Anabólicos	Ciclosporina	Diltiazem
ASA	Clordiazepóxido	Enoxacina
Ciprofloxacina	Colestiramina	Famotidina
Clofibrato	Dicloxacilina	Fluoxetina
Dextropropoxifeno	Griseoflúvina	Ibuprofén
Disopiramida	Rifampicina	Ketoconazol
Eritromicina	Sucralfato	Ketorolac
Esteroides	Trazodona	Metoprolol
Fenilbutazona		Naproxén
Fluconazol		Ranitidina
Indometacina		Tabaco
Isoniazida		Vancomicina
Lovastatina		
Metronidazol		
Miconazol		
Ofloxacina		
Omeprazol		

Se debe tener precaución con los productos herbolarios que también pueden aumentar o disminuir la respuesta de la warfarina.¹⁵

En muchos casos, cuando se agrega o suspende un medicamento con potencial interacción, basta con monitorizar cuidadosamente el INR y hacer los correspondientes ajustes. Los momentos críticos ocurren cuando se inicia warfarina a un paciente que ya toma otro fármaco, con el que puede haber interacción o cuando se suspende o agrega el otro fármaco, a un paciente con un esquema de dosificación estable de warfarina.¹⁶

Disminuyen la respuesta anticoagulante de la warfarina: el embarazo para la madre más no para el feto y el estado de poscompensación en la falla cardíaca, ya que en estos casos se da un aumento en la síntesis de los factores de coagulación dependientes de V_k , lo que puede explicar la resistencia que a veces se presenta en estos pacientes.

En la actualidad, se investiga sobre la base génica y la variabilidad que presentan estos sujetos. Parte de esta variabilidad interindividual es debida a características genéticas de los pacientes.¹⁷ Actualmente, en la era genómica de la medicina,¹⁸ se comienzan a conocer algunos de los genes que determinan esta variabilidad y que pueden influir en las conductas terapéuticas.

El principal de estos genes, vinculado fundamentalmente a una mayor sensibilidad a la warfarina, es CYP2C9(10q24.2).¹⁹ Este gen codifica una hidroxilasa dependiente del citocromo P-450, principal metabolizador de la warfarina.²⁰ Se han reportado diversas variantes alélicas (polimorfismos) de este gen, dos de los cuales son funcionalmente relevantes: los alelos CYP2C9*2 (Arg144Cys) y CYP2C9*3(Ile359Leu). Dichas variantes tienen un metabolismo deficiente de la hidroxilación de la S-warfarina *in vitro*. Se ha estimado que la variante *3 tiene una eficiencia de 5 % y el alelo CYP2C9 *2 de 12 % respecto del alelo normal en relación al metabolismo de la warfarina.²¹ En los portadores del alelo *3, el clearance de warfarina está entre un 40 % y un 75 % del de los homocigotos *1/*1.¹⁷ Asimismo, varios estudios han analizado la asociación de estos alelos con diversos fenotipos vinculados al tratamiento anticoagulante con warfarina.²²⁻²⁴ De estos estudios se destaca que existe una fuerte asociación entre los alelos variantes del alelo CYP2C9y el requerimiento de dosis menores de warfarina, es decir, se trataría de alelos que aumentan la sensibilidad a la warfarina determinando un fenotipo metabolizador lento y el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Se ha planteado que el polimorfismo de apolipoproteína E (ApoE) (19q13.2) modifique los requerimientos de anticoagulantes cumarínicos.^{25,26} La apoproteína E (ApoE) juega un rol fundamental en el metabolismo de los lípidos plasmáticos, que funciona como ligando de receptores de partículas lipoproteicas, y posiblemente afecta los niveles plasmáticos y la captación hepática de V_k . Dos polimorfismos simples en el gen ApoE dan lugar a tres isoformas proteicas denominadas e2, e3 y e4, extensamente estudiadas en relación con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus efectos sobre la concentración de lípidos plasmáticos.²⁷ Los primeros estudios que analizan

específicamente la respuesta a la warfarina en función del genotipo de ApoE, sugieren esta influencia, si bien no dan resultados concluyentes.^{27,28}

Dadas las diferencias en las frecuencias de diversos alelos en diferentes poblaciones, el efecto de genotipos específicos sobre la respuesta a fármacos puede ser también variable de población a población; por este motivo, las asociaciones farmacogenéticas deben ser validadas para cada grupo étnico o población humana particular.²⁹ Si bien hay abundante bibliografía sobre el efecto de las variantes del alelo CYP2C9 en poblaciones europeas y norteamericanas, no hay datos sobre las mismas en Latinoamérica. En relación con los polimorfismos de ApoE, recién se están empezando a publicar trabajos en relación con su influencia sobre el tratamiento con warfarina y de obtenerse resultados consistentes, sería otro de los factores genéticos a tener en cuenta a la hora de individualizar el tratamiento.

La sensibilidad a la warfarina es un rasgo multifactorial, que depende de factores no genómicos como la edad, el índice de masa corporal, la disponibilidad de Vk, la nutrición y el uso concomitante de otros fármacos. Asimismo, otros genes han sido involucrados: tanto variantes infrecuentes de CYP2C9 (no analizadas en este trabajo),³⁰ como polimorfismos en los genes del factor IX,³¹ de CYP2C19 y de CYP2A6.³² Los polimorfismos del gen de la VKORC1 también afectan la respuesta a la warfarina.³³ aparentemente con un peso tan importante como el de CYP2C9.³⁴ Mutaciones en este gen, además, se han asociado con resistencia a la warfarina.³⁴⁻³⁷

Recientemente, ha aparecido nueva evidencia científica con otros anticoagulantes orales para la prevención de eventos isquémicos. El primero en ser aprobado en España ha sido el dabigatran. Éste es un inhibidor directo de la trombina que interfiere poco con fármacos y alimentos además constituye una opción de tratamiento preferente en la mayoría de los pacientes.³⁸⁻⁴⁰

Otra alternativa terapéutica en cuanto a la anticoagulación oral, es la de los fármacos inhibidores directos del factor Xa, el rivaroxaban y el apixaban. Ambos tienen una eficacia similar a los antivitamina k (AVk) para la prevención de eventos isquémicos.⁴¹

CONCLUSIONES

La alta variabilidad de los factores que pueden interferir con la warfarina, hace de este fármaco uno de los más difíciles en su manejo. La dieta, la asociación con otros fármacos y la base genética de los pacientes son los factores que mayormente intervienen en la resistencia y sensibilidad de este fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quintero-González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Invest Clín.* Jun 2010;51(2):23-7.
2. Isaza C, Henao J, Beltrán L. Resistencia y sensibilidad a warfarina. *Investigaciones Andina.* 2010;1230-40.
3. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV: The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem.* 1941;138:21-33.
4. Campbell HA, Smith WK, Roberts WL, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. II: The bioassay of hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma of rabbit blood. *J Biol Chem.* 1941;138:1-20.
5. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation.* 1959;19(1):97-107.
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Ed. United State: Chest; 2008.
7. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(2):127-32.
8. Alvarado I M. Manejo perioperatorio de la anticoagulación en pacientes tratados crónicamente con warfarina (con énfasis en la sustitución ambulatoria con heparinas de bajo peso molecular. *Univ Med [Internet].* Jul-Sep 2012 [citado 18 Sep 2013];53(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v53n3/5-Manejo%20perioperatorio.pdf>
9. Soto A, Cárcamo DA. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ataque cerebrovascular. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr [Internet].* Dic 2012 [citado

- 13 Sep 2020];50(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S0717-92272012000400006 & lng=es.
10. Aristizábal JM, Restrepo AM, Uribe W, Medina E, Marín JE, Velásquez JE, et al. Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. Jun 2012 [citado 20 Sep 2013];19(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S0120-56332012000300006 & lng=en.
11. Tan S, Zhou X, Li Z, Zhang W, Liu Z, Zhou H. Diagnosis and treatment of warfarin resistance. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Internet]. 2013 Mar [cited 2012 Sep 13];38(3):[about 4 p.]. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545828>.
12. Tie JK, Jin DY, Tie K, Stafford DW. Evaluation of warfarin resistance using transcription activator-like effector nucleases-mediated vitamin K epoxide reductase knockout HEK293 cells. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Aug [cited 2012 Sep 12];11(8):[about 10 p.]. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710884>.
13. Fuchshuber-Moraes M, Perini JA, Roskopf D, Suarez-Kurtz G. Exploring warfarin pharmacogenomics with the extreme-discordant-phenotype methodology: impact of FVII polymorphisms on stable anticoagulation with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):789-93.
14. Yurgamy J, Rodriguez F. Warfarina: Uso contemporáneo. *Rev Fac Med* [Internet]. Ene 2009 [citado 13 Sep 2012];17(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S0121-52562009000100015 & lng=es.
15. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(4):365-75.
16. Kim Y, Smith A, Wu AH. C3435T polymorphism of MDR1 gene with warfarin resistance. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Sep 20];19(425C):[about 3 p.]. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872171>
17. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*. 2002;12:251-63.

18. Aithal GP, Day CP, Kesteven P, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1998;353:717-9.
19. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(1):1-16.
20. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287:1690-8.
21. Herman D, Locatelli I, Grabnar I, Peternel P, Stegnar M, Mrhar A, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(3):193-202.
22. Pchelina SN, Sirotkina OV, Taraskina AE, Vivalova TV, Shwarzman AL, Scwartz EI. The frequency of p450 2C9 genetic variants in the Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thromb Res*. 2005;115(3):199-203.
23. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGENet™ systematic review and meta-analysis. *Genet Med*. 2005;7(2):97-104.
24. Visser L, Trienekens P, De Smet P, Vulto A, Hofman A, van Duijn C, et al. Patients with ApoE e4 allele require lower doses of coumarin anticoagulants. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(2):69-74.
25. Berrío M, Trujillo M, Vallejo Bi M, Barbosa HJ. Desarrollo y validación de una metodología analítica por HPLC-DAD para la cuantificación de Warfarina Sódica en una preparación extemporánea. *Rev Colomb Cienc Quim Farm [Internet]*. Jun 2013 [citado 18 Sep 2013];42(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S0034-74182013000100008 & lng=en.
26. Kohnke H, Sorlin K, Granath G, Wadelius M. Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):381-8.
27. Kohnke H, Scordo MG, Pengo V, Padriani R, Wadelius M. Apolipoprotein E (APOE) and warfarin dosing in an Italian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):781-3.
28. Loebstein R, Yonath H, Peleg D, Almog S, Rotenberg M, Lubetsky A, et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin - Nature or nurture? *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(2):159-64.

29. King B, Khan T, Aithal G, Kamali F, Daly A. Upstream and coding region CYP2C9 polymorphisms: correlation with warfarin dose and metabolism. *Pharmacogenetics*. 2004;14(12):813-22.
30. Chu K, Wu SM, Stanley T, Stafford DW, High KA. A mutation in the propeptide of factor IX leads to warfarin sensitivity by a novel mechanism. *J Clin Invest*. 1996;98:1619-25.
31. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(4):349-55.
32. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2285-93.
33. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005;105(2):645-9.
34. Incampo F, Carrieri C, Galasso R, Scaraggi FA, Di Serio F, Woodhams B, et al. Effect of warfarin treatment on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) activation and TAFI-mediated inhibition of fibrinolysis. *J Thromb Haemost [Internet]*. 2013 Feb [citado 2013 Sep 20];11(2):[about 9 p.]. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23256818>
35. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis de coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901-10.
36. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann MJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:7S-47S.
37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
38. Soto A, Cárcamo DA. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ataque cerebrovascular. *Rev chil Neuro-Psiquiatr [Internet]*. Dic 2012 [citado 20 Sep 2013];50(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S0717-92272012000400006 & lng=es.

39. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; for the AVERROES Steering Comité and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
40. Alvarado IM. Tendencias actuales en el manejo preoperatorio de pacientes anticoagulados con warfarina. *Rev Colomb Anesthesiol [Internet]*. Apr 2012 [citado 20 Sep 2013];40(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S0120-33472012000100010 & lng=en.
41. Granger CB, Alexander AH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Han- na M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrilla- tion. *N Eng J Med*. 2011;365:981-92.

Recibido: 29 de octubre de 2013

Aprobado: 3 de marzo de 2014

Dr. Rolando Castelhanos Rojas. Especialista de I Grado en Cardiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Email: castellanos@hospflo.cmw.sld.cu