

FARMACOGENÉTICA DE WARFARINA

GUERRERO, F.

Médico. MSc Farmacoepidemiología, Organización Sanitas Internacional

RESUMEN

La farmacogenética determina en individuos características genéticas que influyen en la respuesta farmacocinética y/o farmacodinámica a medicamentos, explicando diferencias en su metabolismo y concentraciones plasmáticas. El sistema enzimático citocromo P450 (CYP) es uno de los principales factores que influyen en la eliminación de un fármaco. Este concepto debe ajustarse a las variables ya conocidas (edad, comorbilidad, interacciones y superficie corporal) con nuevos factores explicativos genéticos tales como CYP2C9, genes del factor IX, CYP2C19 y CYP2A6 y los polimorfismos del gen de la vitamina K epóxido reductasa VKOCR1. Esta nueva estrategia farmacológica permitirá determinar adecuadamente la dosis que tenga un mayor equilibrio entre eficacia y toxicidad. (1)

Palabras Clave: Farmacogenética, Warfarina, Variantes alélicas, CYP2C9.

PHARMACOGENETICS OF WARFARINA

ABSTRACT

Pharmacogenetics determine genetic characteristics in individuals that influence the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to medications, explaining differences in their metabolism and plasma concentrations. The enzymatic system cytochrome P450 (CYP) is one of the principal factors which influence in the elimination of a pharmaceutical; this concept needs to be adjusted to already known variables (age, comorbidity, bodily interactions and surface) with new genetic explanatory factors, such as CYP2C9, IX factor genes, CYP2C19, CYP2A6, and the polymorphisms of the K vitamin gene (known as) VKOCR1 'epoxido reductasa.' This new pharmacological strategy will enable the adequate determination of the dosage which holds a greater balance between efficacy and toxicity. (1)

Key Words: Pharmacogenetics, Warfarina, Allelic variants, CYP2C9.

• Correspondencia: feguerrer@colsanitas.com - Fernando.GuerreroL@campus.uab.cat
Fecha de Recepción: 15 de mayo de 2009 - Fecha de aceptación: 10 de junio de 2009

El equilibrio entre la inactivación de la trombina y la fibrinólisis por la plasmina determina evitar la aparición de diátesis trombótica o hemorrágica por el predominio de la actividad hemostática o coagulante. Este equilibrio aparecerá si: a) se incrementan los factores vasculares que provocan la formación del trombo; b) existe deficiencia de los factores que contrarrestan o promueven la acción trombogena o de coagulación, o c) hay deficiencia o estimulación de la actividad trombolítica. (2)

La warfarina es un anticoagulante oral derivado de la 4-hidroxicumarina cuyo efecto farmacológico se fundamenta en alterar la acción de la vitamina K, que es esencial para sintetizar cuatro proenzimas de los factores de la coagulación: II, VII, IX y X. Para que la vitamina K pueda actuar necesita estar en forma reducida como hidroquinona, lo que se consigue mediante una serie de quinona-reductasa, para así finalmente formar el ácido g-carboxiglutámico presente en los factores K dependientes. En esta reacción se forma un epóxido de vitamina K que es inactivo, pero otra enzima, la vitamina K-epóxido-reductasa, reduce el epóxido para convertirlo de nuevo en quinona activa. (2)

Los fármacos cumarínicos tienen la capacidad de inhibir las quinona-reductasa y la vitamina K-epóxido-reductasa. Por lo tanto, en su presencia se va consumiendo la cantidad existente de hidroxiquinona (activa) hasta que se agota y las proteínas dependientes de vitamina K van saliendo al plasma en formas inactivas parcialmente carboxiladas. (2, 3)

La warfarina posee un carbono asimétrico, por lo que origina productos racémicos que muestran una potencia de actividad y una cinética diferentes, así el enantiomero S de la warfarina es 2-5 veces más potente que el respectivo R, ambas formas racémicas se metabolizan casi por completo a velocidades distintas en la fracción microsómica del retículo endoplásmico del hepatocito, la forma S sufre hidroxilación y se convierte en 7-hidroxiwarfarina, con una semivida de unas 32 horas, mientras que la forma R sufre reducción con una semivida de 54 horas, pero tienen además muchas variaciones de un individuo a otro. La eliminación de S-warfarina se realiza entre el 80 y el 85% a través de la 6- o la 7-hidroxilación. (4)

La warfarina presenta una $t_{m.x}$ de 3-9 horas, uniéndose intensamente a proteínas (> 95 %), tiene un efecto máximo entre 36 a 72 horas y una duración de su efecto de 4 a 5 días. Se administra hasta alcanzar el intervalo de unidades INR necesarias y aunque existe una buena correlación entre

dosis/respuesta y nivel plasmático, pueden aparecer variaciones en la respuesta a una misma dosis. (2)

Durante el tratamiento con warfarina pueden cambiar los niveles endógenos de vitamina K como consecuencia de modificaciones en factores que afecten su farmacocinética o farmacodinamia, como la dieta, absorción gastrointestinal, función hepática, interacciones con otros medicamentos, comorbilidad, y edad. (2)

La sobreanticoagulación ocurre en fases iniciales de tratamiento cuando las dosis óptima se está estableciendo. Así, el riesgo de sangrado en el primer mes es 10 veces que el riesgo a 12 meses. El 50% de los pacientes que toman warfarina fallarán en estabilizar las cifras objetivo de anticoagulación. El riesgo de sangrado es mayor de acuerdo a la intensidad de la anticoagulación y con cifras mayores a 3 en el INR. Cuando se compara con pacientes mayores no anticoagulados que tienen un riesgo anual de sangrado de 1,6%, el riesgo relativo incrementa en un 5% si el INR está en 2.5 e incrementa 50% si el INR está en 4. Se ha establecido que uno de cada cinco pacientes con tromboembolismo tenía INR menores a 2. (5, 8) Esto determina que al instaurar una terapéutica con warfarina se tengan en cuenta las circunstancias de cada paciente y la gran variabilidad no predecible en la respuesta farmacológica.

Parte de esta variabilidad interindividual es debida a características genéticas de los pacientes. Actualmente se conocen algunos de los genes que determinan esta variabilidad y que pueden influir en las conductas terapéuticas. El término polimorfismo se define como un carácter que existe en la población con al menos dos fenotipos. El polimorfismo farmacogenético determina que la frecuencia de una variante se encuentre en al menos un 1% de la población y cause una respuesta farmacológica en su portador diferente a la de la mayoría de la población. (6, 9)

Las reacciones de Fase I son mediadas por el sistema enzimático citocromo P-450 que cumple una función determinante en la eliminación de numerosos fármacos, entre éstos la warfarina. (7)

De los más de 50 CYPs conocidos, sólo tres familias de enzimas (CYP1, CYP2 y CYP3) parecen tener una contribución relevante en el metabolismo de fármacos. Numerosas isoenzimas de estas familias presentan una gran variabilidad interindividual en su actividad catalítica, debido principalmente a influencias genético-ambientales (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 y 3A5). El citocromo CYP2C9

(cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9) humano se expresa principalmente en hígado y es una de la 4 isoformas principales de la subfamilia CYP2C. (7)

Es así como warfarina comparte la misma vía metabólica con otros medicamentos a través de la CYP2C9. De esta manera la administración de fenobarbitona disminuye su concentración plasmática y su efecto anticoagulante, la rifampicina aumenta unas dos veces el aclaramiento de S-warfarina y el sulfafenazol y el fluconazol inhibirán la hidroxilación de S-warfarina. (7) El principal de estos genes, vinculado fundamentalmente a una mayor sensibilidad a la warfarina, es CYP2C9, gen polimórfico situado en la región 10q.24 del brazo largo del cromosoma 10. Hasta el momento a este gen se le han descrito 6 diferentes variantes alélicas y su cDNA posee 9 exones, la mayoría de las mutaciones están localizadas en el exón 7, 3 y 5. (6, 8, 9).

Dado que gran parte de la eliminación de S-warfarina se realiza a través de la 6- o la 7-hidroxilación, este gen CYP2C9 (10q24.2) juega un papel importante sobre el metabolismo de la warfarina, ya que al codificar una hidroxilasa dependiente del citocromo P-450, catalizará la conversión a metabolitos 6-hidroxi y 7-hidroxi inactivos del enantiómero S.

Existen diferencias en la frecuencia con la que se presentan las diferentes variantes alélicas del CYP2C9 en poblaciones con distintos orígenes étnicos. Las variantes alélicas más frecuentes son las denominadas CYP2C9*1 (silvestre), CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Sustituciones: CYP2C9*2 -sustitución de arginina por cisteína en la posición 144 de la proteína (Arg144Cys), y CYP2C9*3 -sustitución de isoleucina por leucina en el codón 359- (Ile359Leu). (6, 8)

El polimorfismo genético y la presencia de las diferentes variantes alélicas del CYP2C9 pueden influir en el descenso de actividad metabólica. Los principales causantes de disfunción siguen siendo los polimorfismos *2 y *3. Individuos portadores de los alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 tienen una reducción en el aclaramiento y en la dosis diaria de warfarina. Estas dos variantes se estima que están presentes en 30% de la población con frecuencias alélicas de 12% y 8% respectivamente. (6, 8, 13)

Se ha estimado en relación al metabolismo de la warfarina que con respecto del alelo normal, que la variante *3 tendría una eficiencia del 5% y la variante *2 tendría una eficiencia del 12%. Por lo tanto los portadores del alelo *3 requerirán menores dosis, dado que, comparados con los homocigotos *1/*1, tendrán el clearance de warfarina entre

un 40% y un 75%. (13) Varios estudios han analizado la asociación de estos alelos con diversos fenotipos vinculados al tratamiento anticoagulante con warfarina y el requerimiento de dosis menores de warfarina determinando un fenotipo “metabolizador lento” con un riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas. Se ha estimado que hay un caso de fenotipo “metabolizador lento” cada 500 individuos. Los pacientes en tratamiento con warfarina y que expresan estos alelos tienen más hemorragias y una hospitalización más prolongada que aquellos que presentan el genotipo CYP2C9*1/*1. (6,8,13)

Los individuos portadores de estas variantes son más difíciles de manejar en el momento del inicio de la anticoagulación oral y tienen un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas, comparados con los homocigotos para el alelo normal. Para el CYP2C9*2 el 1% de la población caucásica son portadores homocigotos y cerca del 22% son heterocigotos. Mientras que para el CYP2C9*3 0.4% son portadores homocigotos y el 15% son heterocigotos. (6,8) De una población caucásica con terapia anticoagulante las frecuencias de los genotipos homocigotos suman 3,8% que se distribuyen en: *2/*2 (1,6%) y *3/*3 (1,8%) o doble heterocigotos *2/*3 (0,4%). Los heterocigotos representan el 31% distribuidos así: *1/*2 (19%) y *1/*3 (12,1%), comparados con la variante *1/*1 que se encuentra en un 65,1%. (6, 8)

Las poblaciones caucásicas europeas e indo-europeas presentan las frecuencias más altas para la variante alélica CYP2C9*2, entre un 8% y un 14%. Está reportada una población de origen hispano, que presentó una frecuencia para este alelo del 12% más alta que las encontradas en poblaciones afro-americanas y africanas negras (1%). Este alelo está ausente en poblaciones del este asiático (chinos, japoneses y coreanos). (6, 8)

El alelo CYP2C9*3 aparece en todas las poblaciones estudiadas (salvo en indios Inuit canadienses) y se presenta con una mayor frecuencia en las poblaciones caucásicas e indo-europeas. Las poblaciones que presentan una frecuencia más alta son las caucásicas que se sitúan entre el 4.3% y el 16.2%. La frecuencia en poblaciones asiáticas ha sido del 1.1% en coreanos, 2.1% en japoneses y el 4.9% en chinos. La población etíope presenta una frecuencia del 2.3%, y la población de origen hispano del 3.4%. La variante *3 tiene una eficiencia en la metabolización de la warfarina 95% menor que la del alelo normal, por lo que estos pacientes requieren dosis significativamente menores

de warfarina para alcanzar los valores de INR deseados. (6,8) De esta manera poblaciones del este asiático (chinos) requieren menos de la mitad de las dosis de mantenimiento que las poblaciones caucásicas. Los afroamericanos requieren mayores dosis de warfarina y los del continente Indio requieren mayores dosis que los malayos o asiáticos. La Tabla No. 1 señala la prevalencia esperada de genotipos y cómo se modifican la dosis diaria prescrita de warfarina en relación al genotipo* CYP2C9. (10,11)

Recientemente se están investigando cerca de 30 genes que participan en el mecanismo de acción de la warfarina. Se ha identificado en el cromosoma 16 el gen VKORC1 como la mayor subunidad del complejo vitamina K epóxido reductasa y se han reportado 4 mutaciones de este gen que influyen en generar resistencia a warfarina. En individuos caucásicos y afroamericanos la frecuencia de genotipos de VKORC1 es del 14% al 37% y en población asiática se ha identificado hasta en un 89%. (11)

De tal manera que el CYP2C9 y el VKORC sumados a factores como edad y superficie corporal explicarían cerca del 75% de la variabilidad en los requerimientos de warfarina.

La FDA ha modificado el etiquetado de los medicamentos con warfarina en el que se indica que la dosis inicial se reduzca en pacientes en los que se conozca la presencia de estas variantes genéticas. (12) Es así como en el mapa genético, colocando adecuadamente las coordenadas del gen CYP2C9, podemos ya conocer individuos en los que ya está determinado un perfil de morbilidad que los hace genéticamente susceptibles a anticoagulantes orales como la warfarina. Así, una vez determinado la variante de riesgo se recomendará al paciente, a los padres o descendientes tener precauciones al tomar este medicamento. (14,15)

En resumen, la aparición de las variantes genéticas señaladas y otras menos frecuentes como polimorfismos en los genes del factor IX, CYP2C19 y CYP2A6 y los polimorfismos del gen de la vitamina K epóxido reductasa VKORC1 plantean una nueva interpretación a la farmacodinamia y farmacocinética de la warfarina. De esta manera, adaptando estas variables a un modelo de regresión predictivo ($R^2=54.2$) quedaría actualmente definida la dosis a recibir así: $\sqrt{\text{Dosis}}=0.628-0.0135(\text{Edad})-0.240(\text{CYP}^*2)-0.370(\text{CYP}^*3)-0.241(\text{VKOR})+0.0162(\text{altura})$. (11)

Tabla No. 1 Prevalencia esperada de genotipos de CYP2C9 y dosis promedio día de warfarina.

Genotipo	Prevalencia esperada	Metabolizador	Dosis/Día promedio mg
*1/*1	65,7%	Rápido	5.63
*1/*2	17,1%	Intermedio	4.88
*1/*3	13,6%	Intermedio	3.32
*2/*2	1,1%	Lento	4.07
*2/*3	1,8%	Lento	2.34
*3/*3	0,7%	Lento	1.60

REFERENCIAS

1. Weinshilboum, R. Inheritance and Drug Response Feb, 2003 *N Engl J Med* 348;6.
2. Florez J, Sedano M. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. No 46 . 787,813
3. Hall A, Wilkins M . Warfarin: a case history in pharmacogenetics. *Heart* 2005;91;563-564.
4. Palkimas M, Skinner H,Gandhi P, Gardner A. *J Thromb Thrombolysis* 15(3), 205-212, 2003.
5. Levine M, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest* 2001;119;1085-1215
6. Hernández P.Study of cytochrome cyp2c9 in a Spanish population: implication in Drug metabolism among healthy Volunteers and psychiatric patients. Doctoral thesis. Jun 2003.
7. Orellana M, Guajardo V. Cytochrome P450 Activity And Its Alteration In Different Diseases. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 85-94.
8. Kamali F, Pirmohamed M. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. *Br J Clin Pharmacol* 61:6 746-751.
9. Verstuyft C, Robert A, Morin S, Lorient MA ,Flahault A, Beaune P, Brentano F, Jaillon P, Becquemont L. Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. *Eur J Clin Pharmacol* (2003) 58: 739-745
10. Higashi M, Veenstra D; Kondo L, et al. Association Between CYP2C9 Genetic Variants and Anticoagulation-Related Outcomes During Warfarin Therapy. *JAMA*. 2002;287(13):1690-1698.
11. Sconce E, Khan T, Wynne H, Avery P, Monkhouse L, King B, Wood P, Kesteven P, Daly A, Kamali F. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005 106: 2329-2333.
12. FDA News. FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin®) Prescribing Information. New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients. August 16, 2007.
13. Raggio V, Esperón P, Lorenzo M, Taub I, Cuesta A, Rodríguez A, Ortiz V, Kuster F, Lluberas R, Stoll M. Variantes de los Genes Cyp2c9 y Apolipoproteína E en la respuesta Individual a la Warfarina. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 104-116.
14. Raggio V, Neira P, Esperón P,Lorenzo M, Stoll M. Respuesta terapéutica inadecuada a la warfarina en un paciente genéticamente susceptible *Rev Med Uruguay* 2005; 21: 242-246
15. NCBI.Map Viewer.Human Genome.Chromosome 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>