



## Warfarina y raza\*

Paula García<sup>a</sup> ■ Nicoll Mejía<sup>b</sup> ■ Lina Sofía Romero<sup>c</sup> ■ Cristian Alarcón<sup>d</sup> ■ Rafael López<sup>e</sup> ■ Ricardo Cifuentes<sup>f</sup>

**Resumen:** Se sabe que la raza afecta la capacidad de predicción farmacogenética de la warfarina. Se reconoce a VKORC1 como el principal modulador de las diferencias étnicas en la respuesta a este medicamento; sin embargo, permanecen sin explicación hallazgos como la menor sensibilidad a variantes en este gen en afroamericanos. Igualmente, se reconoce a CYP2C9 como el principal gen en su eliminación, pero hay hallazgos no comprendidos como la mayor dosis en pacientes afroamericanos con variantes que ocasionan menor eliminación respecto a otras razas. Por esta razón, con la pretensión de entender mejor la respuesta a la warfarina se realizó una revisión sistemática de la literatura con el fin de revelar variantes génicas que mejoren la comprensión de la diferente respuesta a este fármaco dependiente de la raza. Se encontró que hay alteraciones génicas cuya reciente revelación mejora la comprensión de la respuesta no solo relacionadas con dosificación, sino con efectos clínicos como la tendencia a hemorragias tanto en los genes descritos como VKORC1 y CYP2C9, pero también en otras partes del genoma evidenciando la complejidad de la respuesta a este medicamento. En consecuencia, se plantea la posibilidad de desarrollar nuevos algoritmos con mayor capacidad de predicción adicionándoles las nuevas variantes génicas, mediante un enfoque estratificado o uno expandido. Estos desarrollos pueden ayudarse de nuevas tecnologías como el aprendizaje de máquina o la posibilidad de determinar objetivamente la raza mediante estrategias genómicas.

**Palabras clave:** farmacogenética; algoritmos; etnicidad; pruebas genéticas; medicina de precisión; warfarina

---

\* Revisión sistemática de la literatura.

**a** Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.  
Correo: [est.paula.garcia2@unimilitar.edu.co](mailto:est.paula.garcia2@unimilitar.edu.co)

**b** Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.  
Correo: [est.nicollmejia@unimilitar.edu.co](mailto:est.nicollmejia@unimilitar.edu.co)

**c** Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.  
Correo: [est.linaromero@unimilitar.edu.co](mailto:est.linaromero@unimilitar.edu.co)

**d** Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.  
Correo: [est.cristian.alarcon@unimilitar.edu.co](mailto:est.cristian.alarcon@unimilitar.edu.co)

**e** Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.  
Correo: [est.rafaelalopez@unimilitar.edu.co](mailto:est.rafaelalopez@unimilitar.edu.co)

**f** Médico cirujano, especialista en Gerencia de la Salud Pública, M.Sc. en Genética Humana, M.Sc. en Informática Médica; estudiante del Doctorado en Bioética, de la Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia. Profesor asociado, de la Universidad Militar Nueva Granada.  
Correo: [ricardo.cifuentes@unimilitar.edu.co](mailto:ricardo.cifuentes@unimilitar.edu.co)

## *Warfarin and Race*

**Abstract:** Race is known to affect the pharmacogenetic prediction capacity of Warfarin. *VKORC1* is recognized as the main modulator of ethnic differences in the response to Warfarin, however findings such as lower sensitivity to variants in this gene in African Americans remain unexplained. Likewise, *CYP2C9* is recognized as the main gene in its elimination, but findings such as higher dose in African Americans despite lower elimination than in other races are not understood. For this reason, with the aim of a better understanding of the response to Warfarin, a systematic review of the literature was carried out with the aim of revealing gene variants that improve the understanding of the different response to Warfarin dependent on race. It was found that there are gene variants whose recent revelation improves the understanding of the response to Warfarin not only related to dosage but also to clinical effects such as the tendency to hemorrhage both in the genes described as *VKORC1* and *CYP2C9* but also in other parts of the genome, evidencing the complexity of the response to this drug. Consequently, the possibility of developing new algorithms with greater predictive capacity by adding the new gene variants through a stratified or expanded approach is raised. These new developments can be helped by new technologies such as machine learning or the possibility of objectively determining race through genomic strategies.

**Keywords:** Pharmacogenetics; Algorithms; Ethnicity; Genetic Testing; Precision Medicine; Warfarin

## Introducción

Son predictores del control de la anticoagulación con warfarina variables tales como sexo, edad, historia médica, tratamiento, uso de tabaco y raza (1). Así, una edad menor a 55 años, el pertenecer al sexo masculino, la toma de vitamina D mayor a 400 microgramos día, peso mayor o igual a 91 kilogramos y el ser afroamericano son predictores de una dosis mayor a 5 mg/día (2). Es claro entonces, desde hace más de una década que las dosis promedio semanales difieren entre grupos étnicos, siendo ilustrativo el estudio que señala los siguientes valores: americanos asiáticos 24 mg, hispanos 31 mg, blancos euroamericanos 36 mg y afroamericanos 43 mg ( $p < 0,001$ ) (3). Dentro de los asiáticos también hay diferencia entre grupos étnicos: los pacientes de origen indio soportan dosis más altas que pacientes de otros orígenes como chinos y malayos (4). No obstante, a pesar de la evidencia, hay ensayos clínicos que no han tenido en cuenta la variación étnica (5), restando importancia a situaciones como el menor tiempo en rango terapéutico y el mayor riesgo de hemorragia en afroamericanos (6). En este contexto, considerando que las variantes genéticas contribuyen a las diferencias entre grupos étnicos, la evidencia actual respalda la personalización de la dosis de warfarina basándose en los genotipos de CYP2C9 y VKORC1 (7).

En el gen VKORC1 se identificaron cuatro haplotipos comunes en los euroamericanos y doce en los afroamericanos. Estos últimos tuvieron una frecuencia menor de haplotipos asociados a dosis baja (10,6 %), en comparación con los euroamericanos (35 %,  $p < 0,0001$ ). Por lo anterior, se considera que las variantes propias de estos haplotipos conocidas como polimorfismos rs9934438 y rs9923231 en VKORC1 deben mejorar la predicción de la dosis de este anticoagulante en una población racialmente diversa (8).

Respecto a los asiáticos, en un estudio en cinco poblaciones del este de Asia (chinos han, indonesios, filipinos, tailandeses y vietnamitas e indios), se evaluaron seis polimorfismos de nucleótido único (SNP) en VKORC1 (-1639G > A, 497T > G, 1173C > T, 1542T > G, 2255C > T y 3730G > A). Se observó que 497T > G solo es polimórfico en

indios mientras es muy raro en las poblaciones del este asiático (frecuencia < 1 %). Los SNP restantes demostraron un alto desequilibrio de ligamiento predominando el haplotipo H7 en la población india con un 76 %, mientras que el haplotipo H1 prevalece en los otros grupos étnicos asiáticos evaluados, presentándose en más de un 80 % (9). Por otro lado, al comparar grupos étnicos asiáticos con los de otras partes del mundo también se evidencian diferencias. Por ejemplo, en pacientes de origen chino, las frecuencias de los haplotipos en VKORC1 difieren de las frecuencias en pacientes de otros orígenes (VKORC1\*2: europeos 42 %, chinos 95 %, afroamericanos 14 %). Así, por lo expuesto se consideró que el principal modulador genético de las diferencias étnicas en la respuesta a la warfarina es el gen VKORC1 (10).

No obstante la reconocida importancia de VKORC1, también se acepta la influencia de los polimorfismos del gen CYP2C9 sobre los contrastes que se observan entre grupos raciales. Sus variantes se asocian con reducciones significativas en la dosis de warfarina (11), y se consideran de utilidad principalmente en blancos occidentales, debido a su alta frecuencia en este grupo, pero no en los asiáticos que muestran una frecuencia muy baja de estas variantes (12). La variante CYP2C9\*8 prevalece en los afroamericanos (13), habiéndose observado que se asocia a menor requerimiento del fármaco (14). Por el contrario, a diferencia de los euroamericanos, las variantes \*2 y 3\* de CYP2C9 incluidas en la etiqueta de prescripción del anticoagulante no parecen de utilidad en afroamericanos para estimar los requerimientos del medicamento o como marcador de anticoagulación excesiva (15). Sin embargo, se ha descrito que el uso de esta etiqueta que además incluye la variante -1639G > A en VKORC1, ha dado como resultado una mayor exactitud en la predicción de la dosis que estrategias de dosificación empíricas en todos los grupos raciales, siendo mayor la exactitud de predicción en los que recibieron una dosis intermedia (16).

Con este panorama de importante influencia genética, se han propuesto algoritmos farmacogenéticos que buscan predecir de manera más exacta los requerimientos de esta medicina, mediante la combinación de diferentes predictores. Una

comparativa de algoritmos reportó que un 41,4 % alcanza una diferencia menor al 20 % con la real y un promedio de error absoluto de 10,3 mg/semana (17), lo que implica un grado de inexactitud de predicción que no respalda el uso rutinario de la genotipificación para dosificar prospectivamente a todos los pacientes que comienzan a tomar warfarina (18).

Por tanto, se considera que las variaciones en los genes farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina, como CYP2C9 y VKORC1, respectivamente, no explican la variabilidad de la dosis tanto en caucásicos como en mayor porcentaje en los afroamericanos (19). Además, algunos estudios han demostrado que los posibles beneficios clínicos de la dosificación guiada por el genotipo de CYP2C9/VKORC1 son solo marginales (20). Es el caso de que al igual que los polimorfismos en 2\* y 3\* de CYP2C9, las variantes 1173C/T and -1639G/A en VKORC1 no son útiles para predecir la anticoagulación excesiva entre este grupo (21).

Así, a pesar de que la genotipificación de VKORC1 y CYP2C9 puede facilitar el inicio individualizado de la dosis en afroamericanos y euroamericanos, la capacidad de predecir el riesgo de anticoagulación excesiva es inconsistente en todas las razas. En consecuencia, la identificación de otros factores que no solo mejoren la predicción de la cantidad apropiada, sino que puedan advertir el riesgo de manera consistente en un grupo racialmente diverso facilitará el mantenimiento individualizado de la terapia (22). Entonces, el propósito del estudio fue revelar las variantes génicas asociadas a la raza que influyen sobre la dosificación de la warfarina, su farmacocinética o que tienen un impacto clínico cuando se prescribe este medicamento.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en la búsqueda en dos bases de datos especializadas en aspectos de salud. Para este fin se utilizaron las siguientes consultas: en PubMed: “(“Racial Groups”[Mesh]) AND “Warfarin”[-Mesh]” y en LILACS: “(mh:(Warfarina)) AND (mh:(Raza))”, respectivamente. Una vez eliminados los artículos duplicados, se aplicaron los

siguientes criterios de inclusión: en primer lugar, descripción en el título o en el resumen de un desenlace relacionado con la dosis requerida, observaciones farmacocinéticas como el aclaramiento o clínicas como hemorragia. En segundo lugar, descripción en el título o en el resumen de haberse analizado el impacto de genotipos o variantes genéticas sobre el desenlace especificado en el primer punto. Y, en tercer lugar, descripción en el título o en el resumen de que se aborda el aspecto racial, mencionando términos como ancestría, diferencias poblacionales o hablando de grupos étnicos específicos.

Posteriormente, se excluyeron los artículos con una antigüedad mayor a 10 años y aquellos cuya variable dependiente correspondieran a un desenlace que no tiene que ver con un hecho real o en el que no se analicen directamente las variables dependientes, es decir, las variantes genéticas. Una vez realizado lo descrito, se procedió a hacer una síntesis narrativa (23) mediante un proceso de varios pasos: 1) descripción textual de los resultados de los estudios incluidos; 2) agrupación de los resultados según su relación con variantes conocidas en genes clásicamente asociados al efecto de la warfarina, nuevas variantes en genes conocidos y nuevos sitios en el genoma que se relacionan con la respuesta al fármaco, y 3) tabulación de los resultados en un cuadro descriptivo de los principales hallazgos.

## Resultados

Se encontraron 184 artículos, 140 de ellos en PubMed y 44 en LILACS. 32 estaban en ambas bases de datos, por lo que quedaron un total de 152 referencias únicas. De todos los artículos, 70 cumplieron con los criterios de inclusión, pero solo 24 fueron publicados entre 2015 y 2024. De estos, fue necesario excluir un artículo cuyas variables de análisis correspondieron a simulaciones computacionales, y 5 porque no se enfocaron en las variantes sino en cómo se manipulan mediante algoritmos. Finalmente, se analizaron 18 artículos (tabla 1).

El primer hallazgo en la literatura revela que las variantes genéticas tienen mayor influencia sobre la dosis de warfarina que los predictores

demográficos/clínicos (24). En relación con las variantes genéticas tradicionalmente utilizadas para la predicción de la dosis, se aprecia que el efecto no es completamente uniforme entre grupos étnicos. Respecto a CYP2C9, se observó que las variantes se asociaron con dosis promedio diarias más bajas en caucásicos, hispanos y asiáticos (25). Esto se relaciona con el hallazgo incluso en afroamericanos de un menor aclaramiento oral de la S-warfarina en presencia de variantes en CYP2C9, siendo aún menor cuando son homocigotos para estas mutaciones. En este punto es llamativo que el aclaramiento oral de la R-warfarina que no depende de CYP2C9, tiene una alta correlación con el de S-Warfarina sugiriendo un mecanismo de regulación transcripcional común con CYP1A2 y CYP3A4 (26). Con relación a los afroamericanos, el aclaramiento oral de la S-warfarina, que depende de CYP2C9, fue menor que en pacientes de origen chino y caucásicos (26). Contrario a lo que se espera de un menor aclaramiento, típicamente para el mismo efecto terapéutico el requerimiento del anticoagulante es mayor en afroamericanos, lo que se explicaría por la observación de la necesidad de una mayor concentración media máxima efectiva (EC50) (24).

Respecto a las variantes en VKORC1 se asociaron a una disminución de la dosis en caucásicos e hispanos; sin embargo, los resultados no fueron claros en asiáticos (25). En la población de raza negra, la variante -1639A en VKORC1 también se vincula con una menor dosis (27), pero la disminución es menor que en americanos de origen europeo (19,9 % vs. 28,9 %  $P = 0,003$ ) (28). También es llamativo que en afroamericanos la S-warfarina plasmática es 1,5 a 1,8 veces mayor que los blancos o asiáticos cuando tienen el mismo genotipo de VKORC1 y un genotipo silvestre de CYP2C9 (29). Otro gen clásico implicado en los requerimientos de este fármaco es CYP4F2, cuya mutación \*3 (rs2108622) tiene que ver con una mayor dosis en estadounidenses de origen europeo, pero no sucede así en afroamericanos (30). Se aprecia así la necesidad de revelar otros factores que llevan a una respuesta diferente a la warfarina en algunas razas, como la descrito en afroamericanos de una menor influencia de las variantes en VKORC1 o la necesidad de una mayor

concentración del medicamento para obtener el efecto de anticoagulación que se busca.

Lo descrito implica que es necesario revisar la contribución de variantes genéticas recientemente descritas en los genes tradicionalmente utilizados para predecir la dosis. En este contexto, con respecto a VKORC1, el locus de expresión de rasgos cuantitativos (e-QTL) rs4889606, se relaciona con un incremento en el requerimiento del anticoagulante. Este e-QTL no se relaciona con la variante rs9923231 (-1639G > A) clásicamente vinculada con diferencias en la dosis. Adicionalmente, un hallazgo dependiente de la etnia es que hay diferentes patrones de desequilibrio de ligamiento entre afroamericanos y euroamericanos en la región que contiene las variantes rs4889606 y rs9923231 en VKORC1 (31). Respecto a CYP2C, se observó que no tener en cuenta variantes importantes en los afroamericanos (CYP2C9\*5, CYP2C9\*6, CYP2C9\*8, CYP2C9\*11 y rs12777823 G > A) conduce a un error de dosificación en esta población (32). Tanto la menor área de superficie corporal como la presencia de la variante CYP2C9\*8 disminuyen el aclaramiento de la S-warfarina en afroamericanos (33). El genotipo rs12777823A/A se asoció con una dosis media significativamente reducida ( $p = 0,002$ ) ( $27 \pm 5,3$  mg/semana) en comparación con el genotipo G/G ( $45 \pm 16,1$  mg/semana) entre los sudafricanos negros, pero no entre los sudafricanos de ascendencia mixta. El rs12777823G > A se encuentra en una región no genómica, lo que sugiere que este polimorfismo de nucleótido único (SNP) podría estar en desequilibrio de ligamiento con otro SNP, probablemente causante de la reducción de dosis en los sujetos de raza negra estudiados (34). También se ha descrito un nuevo SNP en CYP2C9 (rs7089580A > T) que se relaciona con un aclaramiento aumentado del fármaco en afroamericanos. Este polimorfismo está en un completo desequilibrio de ligamiento con la variante en el promotor rs12251841 lo que hace plausible la explicación de este efecto por un mayor nivel de expresión de CYP2C9 (35).

Por otra parte, hay hallazgos que demuestran que hay otros sitios en el genoma diferentes a CYP2C y VKORC1 que tienen que ver con la respuesta al anticoagulante. Variantes en BCKDK y GATA-4, que

parecen regular la expresión de *VKORC1* y *CYP2C9*, desempeñan un papel importante en los requerimientos de warfarina en europeos y asiáticos, pero las observaciones parecen no apoyar la influencia de estas variantes en afroamericanos (36). Se han encontrado nuevas asociaciones entre el SNP rs12772169 (ubicado en la agrupación génica *CYP2C* arriba de *CYP2C18*) y la dosis del medicamento en afroamericanos y euroamericanos (37). Variantes en *GGCX* en afroamericanos afectan la estabilidad de la anticoagulación luego de la fase de obtención de la dosis inicial, así como lo hacen variantes en *CYP4F2* en americanos de ancestro europeo (38). En afroamericanos 4 SNP en desequilibrio de ligamiento en el cromosoma 6 se relacionaron con mayor riesgo de sangrado asociado a warfarina con un INR menor a 4 (39). Con respecto a la dosis necesaria para una apropiada anticoagulación, hay evidencia robusta de que variaciones en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) podrían contribuir al diferente requerimiento de esta medicina en afroamericanos. Las regiones con CNV 1q31.2del y 6q14.1del se vincularon con un mayor requerimiento de dosis ( $\beta = 11,18$  y  $4,94$ , respectivamente;  $P < 0,002$ ); mientras que la región con CNV 19p13.31del se enlazó con una disminución del requerimiento de dosis del fármaco ( $\beta = -1,41$ ,  $P = 0,0004$ ) (40).

Por otra parte, al integrar la expresión génica de diferentes tejidos para mejorar la predicción de la dosis, se encontró *once loci* de expresión (eQTL) coherentes con la dosificación. Tres de los once tuvieron una correlación estadísticamente significativa: *STX4* gen a solo 50 kb de *VKORC1* y expresado en tejido de colon transversal, además de los ya mencionados *VKORC1* y *CYP2C18* en tejido hepático. Por otra parte, tres genes fueron comunes a afro y a euroamericanos: *PLCG2* en musculatura esofágica y *LGALS2* en páncreas, que además de *VKORC1* sugieren la posibilidad de que tejidos diferentes al hepático desempeñen un papel en la respuesta al fármaco (41).

## Discusión

El conocimiento actual ha revelado nuevas variantes génicas que explican hallazgos no comprendidos

relacionados con la raza y que ponen de presente la complejidad genómica de la respuesta a la warfarina. Típicamente se describe que las mutaciones, es decir, las llamadas variantes génicas disminuyen la función de la proteína codificada por el gen generando un menor requerimiento, ya sea por menor funcionamiento de la enzima activadora de la coagulación codificada por *VKORC1* o menor aclaramiento por la enzima codificada por *CYP2C9*. Sin embargo, se han descubierto variantes como rs4889606 en *VKORC1* o rs7089580 en *CYP2C9* que producen el efecto contrario, aumentando el requerimiento del anticoagulante en afroamericanos, esta última mediante una mayor eliminación del medicamento. Asimismo, el mayor riesgo de hemorragia en afroamericanos no explicado previamente se ha relacionado con variantes tipo SNP en regiones del genoma tradicionalmente no vinculadas con la dosificación como el cromosoma 16 donde se encuentra *VKORC1* y 10q24 que concentra los genes *CYP2C* (42).

Se hace entonces evidente la complejidad de la respuesta de los individuos a la medicación con warfarina. Se han descrito los múltiples *loci* que tienen que ver con los efectos clínicos como el riesgo de hemorragia que no solo dependen de los niveles de anticoagulación. Hasta ahora lo aceptado es que pacientes con la variante -1639 G>A en *VKORC1* y actividad reducida de *CYP2C9* necesitan menores dosis por el mayor riesgo de sobreanticoagulación por valores de INR  $\geq 4$  (24). Sin embargo, desde hace más de quince años se sabe que ciertas variantes en *CYP2C9* se conectan con un riesgo incrementado de hemorragia, aun después de estabilizar la terapia (43). Resulta relevante el conocimiento relacionado con el riesgo aumentado de hemorragia en afroamericanos, incluso con un INR menor a 4 cuando se presentan unas variantes génicas específicas tipo SNP en el cromosoma 6 (39).

Es evidente entonces la influencia de la raza sobre la dosificación de warfarina; sin embargo, debe tenerse cuidado con la forma como esta se determina. Por un lado, es claro que hay diferencias en las frecuencias de las variantes génicas de acuerdo con la población. Algunos metaanálisis muestran por ejemplo que las frecuencias de los genotipos 1173TT y -1639 AA en *VKORC1* asociados a menor

dosis son más altas en pacientes asiáticos que en las poblaciones caucásicas y africanas (44). También se ha descrito que términos de “raza” definidos para unos no son aplicables para otros. Tal es el caso de poblaciones como la brasileña que es heterogénea y con amplia mezcla (45). Por tanto, se requiere una evaluación crítica de las etiquetas raciales o étnicas que pueden no reflejar con precisión la ascendencia genética y la diversidad de la población (46).

Con este panorama, el paradigma actual es que algoritmos farmacogenéticos con información de variantes genéticas propias de un grupo étnico específico funcionan mejor que los algoritmos tradicionales (47). Hallazgos como una menor capacidad de predicción en afroamericanos de algoritmos utilizados para dosificación de pacientes con ascendencia europea justifican la necesidad de incluir grupos raciales minoritarios en su desarrollo (48). Considerando entonces que el efecto de los predictores sobre la dosis del fármaco difiere según la raza se recomienda que los algoritmos de dosificación se estratifiquen en lugar de ajustarse por raza (28), incluyendo por ejemplo —solo para el estrato de afroamericanos— información de variantes específicas como rs12777823 en la región promotora común de CYP2C (citocromo P450) y rs2108622 en CYP4F2 (49). En este sentido, resultan de utilidad algoritmos específicos que usan paneles de mutaciones de un solo nucleótido (SNPs) para establecer objetivamente el grupo étnico al que pertenece un individuo y de este modo determinar qué algoritmo se le aplica. Con esta metodología fue posible desarrollar un algoritmo para determinar los pacientes que tienen ascendencia africana  $\geq$  al 70 % (50).

Un enfoque alternativo es desarrollar algoritmos expandidos que incluyen variantes propias de diferentes grupos étnicos alcanzando mejores predicciones que los que no las incluyen y se utilizan para predicción en poblaciones específicas como los afroamericanos (51). Estos algoritmos expandidos se consideran de menor capacidad predictiva que los estratificados; no obstante, en algunos casos ha tenido un resultado igual e incluso mejor capacidad de predicción de la dosis

del anticoagulante. Así fue como se describió en población brasileña que un análisis estratificado alcanzó un coeficiente de correlación de 0,58 con el algoritmo para blancos y 0,61 para pacientes de raza negra mientras que el algoritmo desarrollado para ambas razas que incluyó una variable de interacción (raza x válvula protésica) mostró un coeficiente de correlación de 0,6. Debe contemplarse la posibilidad de que esto se atribuya al levemente mejor resultado del algoritmo expandido a la amplia mezcla de esta población sobre todo de los autodeclarados negros (52).

En concordancia con lo anterior, se ha observado que incorporar variantes farmacogenómicas adicionales incrementa la exactitud de predicción, pero no de forma clínicamente significativa lo que amerita seleccionar solo aquellas que mejoran el rendimiento predictivo de los algoritmos. Por otra parte, la estratificación también incrementa la fidelidad de la predicción para grupos étnicos específicos como los afroamericanos, pero la mejora también es pequeña con poca probabilidad de alcanzar significancia clínica. La determinación genotípica del porcentaje de ascendencia africana mejoró el ajuste del modelo predictivo, pero en el contexto de clasificación racial errónea (53).

En conclusión, es indiscutible la complejidad de la respuesta a la warfarina, que amerita incluso enfoques como estudios de genoma completo (GWAS) que han encontrado nuevas variantes genómicas relacionadas con su dosificación (54). Así, la enorme cantidad de datos resultante de las posibilidades de análisis genético actual amerita el uso de técnicas estadísticas potentes para la predicción farmacogenética (55). En este ámbito, nuevas técnicas basadas en aprendizaje de máquina mostraron un mejor rendimiento que las estadísticas tradicionales como la regresión lineal múltiple. A pesar de esto, es relevante el factor raza, al existir diferencias en el rendimiento de los algoritmos entre los grupos étnicos (56), por lo que es necesario continuar la investigación para definir cuáles de las variantes genéticas deben incluirse para mejorar significativamente la predicción del efecto individual de la medicación con warfarina.

## Referencias

1. Bernaitis N, Ching CK, Chen L, Hon JS, Teo SC, Davey AK, *et al.* The sex, age, medical history, treatment, tobacco use, race risk (SAmE TT2R2) score predicts warfarin control in a Singaporean population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;00;26(1):64-9. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.030>
2. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother.* 2002 oct.;36(10):1512-7. <https://doi.org/10.1345/aph.1C025>
3. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother.* 2005 jun.;39(6):1008-12. <https://doi.org/10.1345/aph.1E566>
4. Gan GG, Teh A, Goh KY, Chong HT, Pang KW. Racial background is a determinant factor in the maintenance dosage of warfarin. *Int J Hematol.* 2003 ago.;78(1):84-6. <https://doi.org/10.1007/bf02983247>
5. El Rouby S, Mestres CA, LaDuca FM, Zucker ML. Racial and ethnic differences in warfarin response. *J Heart Valve Dis.* 2004;02;13(1):15-21.
6. Limdi NA, Brown TM, Shendre A, Liu N, Hill CE, Beasley TM. Quality of anticoagulation control and hemorrhage risk among African American and European American warfarin users. *Pharmacogenet Genomics.* 2017 oct.;27(10):347-55. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000298>
7. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. A network meta-analysis of CYP2C9, CYP2C9 with VKORC1 and CYP2C9 with VKORC1 and CYP4F2 genotype-based warfarin dosing strategies compared to traditional. *J Clin Pharm Ther.* 2021;00;46(3):640-8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13334>
8. Limdi NA, Beasley TM, Crowley MR, Goldstein JA, Rieder MJ, Flockhart DA, *et al.* VKORC1 polymorphisms, haplotypes and haplotype groups on warfarin dose among African-Americans and European-Americans. *Pharmacogenomics.* 2008 oct.;9(10):1445-58. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.10.1445>
9. Lee MTM, *et al.* VKORC1 haplotypes in five East-Asian populations and Indians. *Pharmacogenomics.* 2009 oct.;10(10):1609-16. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.80>
10. Lee MT, Chen CH, Chuang HP, Lu LS, Chou CH, Chen YT, *et al.* VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005 nov.;94(4):773-9. <https://doi.org/10.1160/TH05-04-0290>
11. Tabrizi AR, Zehnbauer BA, Borecki IB, McGrath SD, Buchman TG, Freeman BD. The frequency and effects of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms in patients receiving warfarin. *J Am Coll Surg.* 2002 mzo.;194(3):267-73. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(01\)01163-2](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(01)01163-2)
12. Wiwanitkit V. Pharmacogenomic effect of cytochrome P450 2C9 polymorphisms in different populations. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006 2006 may.;12(2):219-22. <https://doi.org/10.1177/107602960601200211>
13. Scott SA, Jaremko M, Lubitz SA, Kornreich R, Halperin JL, Desnick RJ. CYP2C9\*8 is prevalent among African-Americans: implications for pharmacogenetic dosing. *Pharmacogenomics.* 2009 ago.;10(8):1243-55. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.71>
14. Liu Y, Jeong H, Takahashi H, Drozda K, Patel SR, Shapiro NL, *et al.* Decreased warfarin clearance associated with the CYP2C9 R150H (\*8) polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 abr.;91(4):660-5. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.269>
15. Kealey C, Chen Z, Christie J, Thorn CF, Whitehead AS, Price M, *et al.* Warfarin and cytochrome P450 2C9 genotype: possible ethnic variation in warfarin sensitivity. *Pharmacogenomics.* 2007 mzo.;8(3):217-25. <https://doi.org/10.2217/14622416.8.3.217>
16. Shin J, Kayser SR. Accuracy of the pharmacogenetic dosing table in the warfarin label in predicting initial therapeutic warfarin doses in a large, racially diverse cohort. *Pharmacotherapy.* 2011 nov.;31(9):863-70. <https://doi.org/10.1592/phco.31.9.863>
17. Shin J, Cao D. Comparison of warfarin pharmacogenetic dosing algorithms in a racially diverse large cohort. *Pharmacogenomics.* 2010 dic. 22;12(1):125-34. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.168>
18. Shaw PB, Donovan JL, Tran MT, Lemon SC, Burgwinkle P, Gore J. Accuracy assessment of pharmacogenetically predictive warfarin dosing algorithms in patients of an academic medical center anticoagulation clinic. *J Thromb Thrombolysis.* 2010 ago.;30(2):220-5. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0459-3>

19. Daneshjou R, Gamazon ER, Burkley B, Cavallari LH, Johnson JA, Klein TE, *et al.* Genetic variant in folate homeostasis is associated with lower warfarin dose in African Americans. *Blood*. 2014 oct. 2;124(14):2298-305. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-568436>
20. Murata M. [Possible application of pharmacogenomics to warfarin therapy]. *Rinsho Byori*. 2011 2011/08;59(6):594-7.
21. Schelleman H, Chen Z, Kealey C, Whitehead AS, Christie J, Price M, *et al.* Warfarin response and vitamin K epoxide reductase complex 1 in African Americans and Caucasians. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 may.;81(5):742-7. <https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100144>
22. Limdi NA, Arnett DK, Goldstein JA, Beasley TM, McGwin G, Adler BK, *et al.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin dose, anticoagulation attainment and maintenance among European-Americans and African-Americans. *Pharmacogenomics*. 2008 may.;9(5):511-26. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.5.511>
23. Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: A product from the ESRC Methods Programme 2006. <https://doi.org/10.13140/2.1.1018.4643>
24. Ohara M, Suzuki Y, Shinohara S, Gong IY, Schmerk CL, Tirona RG, *et al.* Differences in warfarin pharmacodynamics and predictors of response among three racial populations. *Clin Pharmacokinet*. 2019 mzo.;58(8):1077-89. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00745-5>
25. Mak M, Lam C, Pineda SJ, Lou M, Xu LY, Meeks C, *et al.* Pharmacogenetics of warfarin in a diverse patient population. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019 nov.;24(6):521-33. <https://doi.org/10.1177/1074248419843530>
26. Takahashi H, Ohara M, Shibata S, Lee MT, Cavallari LH, Nutescu EA, *et al.* Correlations between the enantio- and regio-selective metabolisms of warfarin. *Pharmacogenomics*. 2017 ene.;18(2):133-42. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0149>
27. Mili FD, Allen T, Wadell PW, Hooper WC, Staercke C, Bean CJ, *et al.* VKORC1-1639A allele influences warfarin maintenance dosage among Blacks receiving warfarin anticoagulation: a retrospective cohort study. *Future Cardiol*. 2018 ene.;14(1):15-26. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0025>
28. Limdi NA, Brown TM, Yan Q, Thigpen JL, Shendre A, Liu N, *et al.* Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. *Blood*. 2015/05;126(4):539-45. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627042>
29. Kubo K, Ohara M, Tachikawa M, Cavallari LH, Lee MTM, Wen MS, *et al.* Population differences in S-warfarin pharmacokinetics among African Americans, Asians and whites: their influence on pharmacogenetic dosing algorithms. *Pharmacogenomics J*. 2017 dic.;17(6):494-500. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.57>
30. Shendre A, Brown TM, Liu N, Hill CE, Beasley TM, Nickerson DA, *et al.* Race-Specific Influence of CYP4F2 on dose and risk of hemorrhage among warfarin users. *Pharmacotherapy*. 2016 mzo.;36(3):263-72. <https://doi.org/10.1002/phar.1717>
31. Hernandez W, Gamazon ER, Aquino-Michaels K, Smithberger E, O'Brien TJ, Harralson AF, *et al.* Integrated analysis of genetic variation and gene expression reveals novel variant for increased warfarin dose requirement in African Americans. *J Thromb Haemost*. 2017 abr;15(4):735-43. <https://doi.org/10.1111/jth.13639>
32. Drozda K, Wong S, Patel SR, Bress AP, Nutescu EA, Kittles RA, *et al.* Poor warfarin dose prediction with pharmacogenetic algorithms that exclude genotypes important for African Americans. *Pharmacogenet Genomics*. 2015 feb.;25(2):73-81. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000108>
33. Nagai R, Ohara M, Cavallari LH, Drozda K, Patel SR, Nutescu EA, *et al.* Factors influencing pharmacokinetics of warfarin in African-Americans: implications for pharmacogenetic dosing algorithms. *Pharmacogenomics*. 2015;16(3):217-25. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.160>
34. Ndadza A, Cindi Z, Makambwa E, Chimusa E, Wonkam A, Kengne AP, *et al.* Warfarin dose and CYP2C gene cluster: An African ancestral-specific variant is a strong predictor of dose in black South African patients. *OMICS*. 2019 ene.;23(1):36-44. <https://doi.org/10.1089/omi.2018.0174>
35. Hernandez W, Aquino-Michaels K, Drozda K, Patel S, Jeong Y, Takahashi H, *et al.* Novel single nucleotide polymorphism in CYP2C9 is associated with changes in warfarin clearance and CYP2C9 expression levels in African Americans. *Transl Res*. 2015 jun.;165(6):651-7. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.11.006>
36. Bargal SA, Kight JN, Augusto de Oliveira F, Shahin MH, Langae T, Gong Y, *et al.* Implications of polymorphisms in the BCKDK and GATA-4 gene regions on stable warfarin dose in African Americans. *Clin Transl Sci*. 2021 mzo.;14(2):492-6. <https://doi.org/10.1111/cts.12939>

37. Liu N, Irvin MR, Zhi D, Patki A, Beasley TM, Nickerson DA, *et al.* Influence of common and rare genetic variation on warfarin dose among African-Americans and European-Americans using the exome array. *Pharmacogenomics*. 2017 jul.;18(11):1059-73. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0046>
38. Iwuchukwu OF, Ramirez AH, Shi Y, Bowton EA, Kawai VK, Schildcrout JS, *et al.* Genetic determinants of variability in warfarin response after the dose-titration phase. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 nov.;26(11):510-6. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000244>
39. De T, Alarcon C, Hernandez W, Liko I, Cavallari LH, Duarte JD, *et al.* Association of genetic variants with warfarin-associated bleeding among patients of African descent. *JAMA*. 2018 oct. 23;320(16):1670-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14955>
40. Zhang H, Alarcon C, Cavallari LH, Nutescu E, Carvill GL, Perera MA, *et al.* Genomewide association study identifies copy number variants associated with warfarin dose response and risk of venous thromboembolism in African Americans. *Clin Pharmacol Ther*. 2023 mzo.;113(3):624-33. <https://doi.org/10.1002/cpt.2820>
41. Gottlieb A, Daneshjou R, DeGorter M, Bourgeois S, Svensson PJ, Wadelius M, *et al.* Cohort-specific imputation of gene expression improves prediction of warfarin dose for African Americans. *Genome Med*. 2017 nov. 24;9(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0495-0>
42. Gray IC, Nobile C, Muresu R, Ford S, Spurr NK. A 2.4-megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics*. 1995 jul. 20;28(2):328-32. <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1149>
43. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, *et al.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 feb.;83(2):312-21. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100290>
44. Yang L, Ge W, Yu F, Zhu H. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement--a systematic review and meta analysis. *Thromb Res*. 2010/00;125(4):e159-66. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.10.017>
45. Suarez-Kurtz G, Amorim A, Damasceno A, Hutz MH, de Moraes MO, Ojopi EB, *et al.* VKORC1 polymorphisms in Brazilians: comparison with the Portuguese and Portuguese-speaking Africans and pharmacogenetic implications. *Pharmacogenomics*. 2010 sept.;11(9):1257-67. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.89>
46. Suarez-Kurtz G, Botton MR. Pharmacogenomics of warfarin in populations of African descent. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 feb.;75(2):334-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04354.x>
47. Price ET. Warfarin pharmacogenomics and African ancestry. *Blood*. 2015 jul.;126(4):434-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-649509>
48. Shendre A, Dillon C, Limdi NA. Pharmacogenetics of warfarin dosing in patients of African and European ancestry. *Pharmacogenomics*. 2018 nov.;19(17):1357-71. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0146>
49. Alzubiedi S, Saleh MI. Pharmacogenetic-guided Warfarin Dosing Algorithm in African-Americans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016 ene.;67(1):86-92. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000317>
50. Hernandez W, Danahey K, Pei X, Yeo KJ, Leung E, Volchenboum SL, *et al.* Pharmacogenomic genotypes define genetic ancestry in patients and enable population-specific genomic implementation. *Pharmacogenomics J*. 2020 feb.;20(1):126-35. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0095-z>
51. Ramirez AH, Shi Y, Schildcrout JS, Delaney JT, Xu H, Oetjens MT, *et al.* Predicting warfarin dosage in European-Americans and African-Americans using DNA samples linked to an electronic health record. *Pharmacogenomics*. 2012 mzo.;13(4):407-18. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.164>
52. Suarez-Kurtz G, Struchiner CJ. Differential effects of predictors of warfarin dose according to race/color categories in the admixed Brazilian population. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 mzo.;27(5):210-1. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000273>
53. Wiley LK, Vanhouten JP, Samuels DC, Aldrich MC, Roden DM, Peterson JF, *et al.* Strategies for equitable pharmacogenomic-guided warfarin dosing among European and African American individuals in a clinical population. *Pac Symp Biocomput*. 2017;22:545-56. [https://doi.org/10.1142/9789813207813\\_0050](https://doi.org/10.1142/9789813207813_0050)
54. Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA, Gamazon ER, Konkashbaev A, Daneshjou R, *et al.* Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. *Lancet*. 2013 ago. 31;382(9894):790-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60681-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60681-9)

55. Cosgun E, Limdi NA, Duarte CW. High-dimensional pharmacogenetic prediction of a continuous trait using machine learning techniques with application to warfarin dose prediction in African Americans. *Bioinformatics*. 2011 may. 15;27(10):1384-9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr159>
56. Liu R, Li X, Zhang W, Zhou HH. Comparison of nine statistical model based warfarin pharmacogenetic dosing algorithms using the racially diverse international warfarin pharmacogenetic consortium cohort database. *PLoS One*. 2015 ago.;10(8):e0135784-e. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135784>

**Tabla 1.** Variantes genéticas asociadas como variables independientes a desenlaces relacionados con warfarina

| Primer Autor      | Año  | Desenlaces                                       | Variables independientes                                                                                                                                                                                                                                                             | Población                                                                  |
|-------------------|------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Katarzyna Drozda  | 2015 | Dosis de warfarina                               | cyp2c9*5, *6, *8, *11; rs12777823 G > A                                                                                                                                                                                                                                              | Afroamericanos                                                             |
| Wenndy Hernandez  | 2015 | Aclaramiento de la warfarina                     | cyp2c9 (rs7089580)                                                                                                                                                                                                                                                                   | Afroamericanos                                                             |
| Nita A. Limdi     | 2015 | Dosis de warfarina                               | vkorc1 (rs9923231); cyp2c9*2 (rs1799853), *3 (rs1057910); cyp4f2 (rs2108622), snp de CYP2C9 específicos para afroamericanos *5 (rs28371686), *6 (rs9332131), *8 (rs7900194), y *11 (rs28371685), rs12777823; FPGs (rs7856096); EPHX1(rs1057140); GGCX (rs699664) y CALU; (rs2290228) | Caucásicos, hispanos y asiáticos,                                          |
| Rui Nagai         | 2015 | Aclaramiento de la warfarina                     | cyp2c9*2, *3, *5, *6, *8, *11, rs7089580; rs12777823; vkorc1 rs9923231                                                                                                                                                                                                               | Afroamericanos                                                             |
| Otito F Iwuchukwu | 2016 | Dosis de warfarina                               | GGCX (rs11676382 y rs699664), cyp2c9*8 (rs7900194), cyp4f2 (rs2108622), ggcx (rs699664)                                                                                                                                                                                              | Afroamericanos y americanos europeos                                       |
| Aditi Shendre     | 2016 | Dosis de warfarina                               | CYP2C9*3, *5, *6, y *11, rs12777823, cyp4f2*3 (rs2108622)                                                                                                                                                                                                                            | Afroamericanos, europeos americanos, asiáticos e hispánicos                |
| K Kubo            | 2017 | Aclaramiento de S-warfarina                      | cyp2c9*2, *3, *5, *6, *11, rs12777823 y vkorc1-1639G4A, cyp2c9 449G4A (CYP2C9*8)                                                                                                                                                                                                     | Asiáticos (chinos), blancos (italianos y estadounidenses) y afroamericanos |
| Nianjun Liu       | 2017 | Dosis de warfarina                               | rs9923231 (VKORC1 SNP -1639G > A); rs12777823, STX4 (rs10871454), (exm1279100), gen (ZNF776), cyp2c9 [*2 (rs1799853), *3 (rs1057910)], cyp24f2 [rs2108622] and vkorc1(rs9923231), cox15 y FGF5.                                                                                      | Afroamericanos y europeos americanos                                       |
| W. Hernandez      | 2017 | Dosis de warfarina                               | vkorc1 -1639G > A (rs9923231, rs749670, rs4889606 y rs9926533), alelos cyp2c9 *2, *3, *5, *8 y *11 y CALU                                                                                                                                                                            | Afroamericanos                                                             |
| Harumi Takahashi  | 2017 | Aclaramiento oral (CLpo) de S-warfarina (S-CLpo) | cyp2c9 (cyp2c9*2, *3, *5, *6 y *11, también 8*), cyp1A2 y cyp3A4                                                                                                                                                                                                                     | Chinos, caucásicos y afroamericanos.                                       |
| Assaf Gottlieb    | 2017 | Dosis de warfarina                               | eQTLs en STX4, vkorc1 y cyp2c10                                                                                                                                                                                                                                                      | Afroamericanos y euroamericanos                                            |
| Arinao Ndadza     | 2019 | Dosis de warfarina                               | cyp2c rs12777823G > A, cyp2c9 c.430C > T (*2), c.1075a > C (*3), c.449G > A (*8), c.1003C > T (*11) y un SNP vkorc1 (VKORC1 g.-1639G > A)                                                                                                                                            | Afroamericanos y de ascendencia mixta                                      |

|                   |      |                                                                       |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |
|-------------------|------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tanima De         | 2018 | Desenlaces según riesgo de sangrado                                   | rs115112393, rs16871327, rs78132896, rs114504854                                                                      | Afroamericanos                                                                                                                                |
| Fatima Donia Mili | 2018 | Dosis de warfarina                                                    | CYP2C9*2, VKORC1 4719T > C y VKORC1-1639G > A                                                                         | Negros mixtos                                                                                                                                 |
| May Mak           | 2019 | Dosis de warfarina                                                    | VKORC1 (1639 G > A), CYP2C9*2, CYP2C9*3, y CYP4F2                                                                     | Caucásicos, hispanos (de origen mexicano principalmente) y asiáticos (ascendencia china, japonesa, coreana, filipina, vietnamita e indonesia) |
| Minami Ohara      | 2019 | Aclaramiento de S-warfarina [CL(S)]                                   | CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*8, VKORC1-1639G>A                                                                          | Asiáticos [chinos], pacientes afroamericanos y pacientes blancos (canadienses)                                                                |
| Salma A. Bargal   | 2021 | Dosis de warfarina                                                    | rs56314408 cerca de BCKDK o GATA-4 rs2645400                                                                          | Afroamericanos                                                                                                                                |
| Honghong Zhang    | 2023 | Dosis de warfarina y riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV) | CNV's: 10q26.12del, 5q35.1-q35.2del (riesgo de TEV), así como 1q31.2del, 6q14.1del y 19p13.31del (dosis de warfarina) | Afroamericanos                                                                                                                                |

Fuente: elaboración propia.

