

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Oscanoa TJ, Guevara-Fujita ML, Muñoz-Paredes MY, Acosta O, Fujita RM. Efecto del gen CYP4F2 sobre la dosis de warfarina en pacientes peruanos anticoagulados, 2019-2022. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 3 de julio de 2024 [citado 3 de julio de 2024];17(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2153](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2153)

Recibido / 06/08/2023

Aceptado / 17/05/2024

Publicación en Línea / 03/07/2024



**EFFECTO DEL GEN *CYP4F2* SOBRE LA DOSIS DE WARFARINA EN
PACIENTES PERUANOS ANTICOAGULADOS, 2019-2022**

**EFFECT OF THE *CYP4F2* GENE ON WARFARIN DOSE IN ANTICOAGULATED PERUVIAN
PATIENTS, 2019-2022**

Teodoro J. Oscanoa^{1,2,3a}, María L. Guevara-Fujita^{4,b}, María Y. Muñoz-Paredes^{5c}, Oscar Acosta^{4,d}, Ricardo M. Fujita^{4,e}

1. Servicio de Geriátría, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, ESSALUD, Lima, Perú.
 2. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos, Lima, Perú.
 3. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima Perú.
 4. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Genética y Biología Molecular, Lima, Perú.
 5. Servicio de Hematología, Hospital Emergencia Grau, ESSALUD, Lima, Perú.
- a. Doctor en Medicina
 - b. Doctora en Ciencias, mención en Bioquímica y Biología Molecular
 - c. Médico especialista en Hematología
 - d. Doctor en Ciencias Biológicas
 - e. Doctor en Genética Molecular

Autor corresponsal

Teodoro J. Oscanoa

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres.

Dirección: Alameda del Corregidor 1531, La Molina 15024, Lima Perú.

Teléfono: [\(01\) 3652300](tel:(01)3652300)

Email: tjoscanoae@gmail.com

ORCID:

Teodoro J. Oscanoa

<http://orcid.org/0000-0001-9379-4767>.

Email: tjoscanoae@gmail.com

María L. Guevara-Fujita

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5457-231X>

E-mail: mguevarag@usmp.pe

María Y. Muñoz-Paredes

ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-1451-039X>

E-mail: mymunozp@hotmail.com

Oscar Acosta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-0251>

E-mail: oacostac@usmp.pe

Ricardo M. Fujita

ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-9617-5109>

E-mail: rfujitaa@usmp.pe

Contribuciones de los autores: TJO, MGF, MMP, OA, RMF han participado por igual en la concepción de la idea, recolección de información, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo. Los autores reconocemos la autoría del presente trabajo, las responsabilidades éticas del mismo.

Conflicto de intereses: Ninguno

Financiamiento: Autofinanciado

RESUMEN

Introducción: La warfarina es un anticoagulante cuya eficacia depende de alcanzar y mantener un INR (International Normalised Ratio) en rangos terapéutico. Hasta el 60% de variabilidad dosis-respuesta interindividual puede ser explicada por fármacogenes, al respecto no existen estudios en el Perú. Se estudio el efecto del gen *CYP4F2* en la dosis de warfarina en pacientes peruanos. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo y ambispectivo, con pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Grau ESSALUD, Lima Perú, seleccionados por muestreo no probabilístico por conveniencia. Los criterios inclusión fueron pacientes anticoagulados por más de tres meses y con dosis estables de warfarina (misma dosis por al menos tres atenciones en consultorio externo y con un INR en rangos terapéuticos de 2,5-3,5). Se realizó análisis del gen *CYP4F2*, rs2108622 variante (C>T), tomando muestra de ADN de sangre periférica. **Resultados:** Ingresaron al estudio 70 pacientes con media de edad $69,6 \pm 13,4$, de sexo masculino 38 (54,39%) y femenino 32 (45,7%). La media de dosis de warfarina fue de $31,6 \pm 15,2$ mg/semana. La frecuencia genotípica del gen *CYP4F2* fue 55 (78%), 13 (19%) y 2 (3%) de CC, CT, TT, respectivamente. No se encontró desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg en las variantes estudiadas ($p=0,56$). La media de dosis/semana de Warfarina de los genotipos CC, CT, TT fue de $30,34 \pm 11,98$, $36,4 \pm 25,6$ y $36,25 \pm 1,8$ mg/semana, respectivamente ($p=0,397$). **Conclusión:** En conclusión, aparentemente los genotipos del gen *CYP4F2* no tiene efecto significativo sobre la dosis de Warfarina.

Palabras claves: Warfarina, farmacogenética, *CYP4F2*, anticoagulación, índice internacional normalizado (**Fuente:** DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Warfarin is an anticoagulant whose efficacy depends on reaching and maintaining an INR (International Normalized Ratio) within therapeutic ranges. Up to 60% of interindividual dose-response variability can be explained by pharmacogenes, in this regard there are no studies in Peru. We studied the effect of the *CYP4F2* gene on the dose of warfarin in Peruvian patients.

Material and Methods: A descriptive and ambispective observational study was carried out with patients seen in the Grau ESSALUD Hospital Hematology Service, Lima, Peru, selected by non-probabilistic convenience sampling. The inclusion criteria were patients anticoagulated for more than three months and with stable doses of warfarin (same dose for at least three outpatient visits and with an INR in therapeutic ranges of 2.5-3.5). Analysis of the *CYP4F2* gene was performed by taking a DNA sample from peripheral blood. **Results:** 70 patients with a mean age of 69.6 ± 13.4 , male 38 (54.39%) and female 32 (45.7%) entered the study. The mean dose of warfarin was 31.6 ± 15.2 mg/week. The genotypic frequency of the *CYP4F2* gene, rs2108622 variant (C>T) was 55 (78%), 13 (19%) and 2 (3%) of CC, CT, TT, respectively. No deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium was found in the variants studied ($p=0.56$). Mean warfarin doses/week of the CC, CT, TT genotypes were 30.34 ± 11.98 ; 36.4 ± 25.6 and 36.25 ± 1.8 mg/week, respectively ($p=0.397$). **Conclusion:** In conclusion, it appears that *CYP4F2* gene genotypes do not have a significant effect on warfarin dose.

Keywords: Warfarin, pharmacogenetics, **CYP4F2**, anticoagulation, international normalized ratio

INTRODUCCIÓN

La warfarina es uno de los cumarínicos de acción anticoagulante más frecuentemente prescrito para la prevención primaria y secundaria de trastornos tromboembólicos. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO: dabigatrán, rivaroxaban, apixaban), no han desplazado a la warfarina^{1,2}, especialmente en pacientes portadores de válvula mecánica y pacientes con síndrome antifosfolípídico³, donde la warfarina sigue siendo de elección.

La warfarina es un antagonista de la enzima vitamina K-epóxido-reductasa, y esta enzima es codificada por el gen *VKORC1* (*Vitamin K epoxide reductase complex 1*). Por lo tanto, la warfarina disminuye la actividad de los factores de coagulación dependiente de la vitamina K (II, VII, IX y X). La warfarina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 2C9 isoenzima (*CYP2C9*) a nivel hepático y tiene un terapéutico estrecho y una gran variabilidad interindividual, pudiendo variar la dosis entre 1 y 20 mg/día⁴ para obtener un efecto anticoagulante adecuado. El efecto anticoagulante se mide con el INR (*International Normalised Ratio*) y el rango terapéutico usual es entre 2,0 y 3,5, por encima de estos niveles (INR > 3,5) se incrementa el riesgo de hemorragia, por el contrario, y por debajo (INR <2) de ello, aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos⁴. El estrecho margen terapéutico de la Warfarina, hace que sus reacciones adversas sean relativamente frecuentes; este cumarínico forma parte de medicamentos asociados hasta del 10% de todas las reacciones adversas que son causantes de hospitalizaciones, especialmente en personas mayores de 65 años⁵.

La gran variación interindividual en el requerimiento de dosis de warfarina, ha sido asociada a factores clínicos, demográficos, ambientales (edad, sexo, índice de masa corporal, la ingesta diaria de vitamina K, comorbilidades, la interacción farmacológica y tabaquismo); por otro lado, se ha descrito que los factores genéticos podrían representar hasta el 60% de la variabilidad⁶. Se han publicado varios estudios meta-analíticos sobre la relación entre determinados genotipos y su influencia en la dosis de warfarina en paciente anticoagulados, existe un consenso en que los fármacogenes *CYP2C9*, *VKORC1* y *CYP4F2* influyen significativamente en la dosis de warfarina requerida por los pacientes, aunque el grado difiere según el tipo de fármacogen y las poblaciones estudiadas⁶. El gen *CYP4F2* codifica la enzima *CYP4F2* (citocromo P450 4F2), que es

responsable de la metabolización primaria de la vitamina K a nivel hepático. El mecanismo de acción de la warfarina consiste en bloquear el ciclo redox de la vitamina K para disminuir la concentración de la vitamina K en su forma reducida, que es un coactivador de varios factores de la coagulación⁷. El efecto del gen *CYP4F2* sobre la dosis de warfarina, ha sido extensamente estudiada en el mundo, se ha encontrado que los portadores de los genotipos CT y TT requirieron dosis de warfarina un 9 y un 20% más altas en comparación con los portadores del genotipo CC, respectivamente⁸; sin embargo, en América Latina solo hay tres estudios que proceden de Brasil⁹⁻¹¹. No se ha realizado, hasta el momento ningún estudio sobre el tema en el Perú.

El presente estudio tiene el objetivo de estudiar el efecto del gen *CYP4F2*, rs2108622 variante (C>T), en la dosis de Warfarina en pacientes peruanos.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y ámbito del estudio: se realizó un estudio observacional descriptivo y ambispectivo (retrospectivo-prospectivo). Ingresaron al estudio 70 pacientes atendidos en el consultorio externo del Servicio de Hematología del Hospital Grau ESSALUD, Lima Perú, de octubre 2019 a febrero 2022, seleccionados por muestreo no probabilístico por conveniencia.

Población de estudio y criterios de selección

Los criterios inclusión fueron pacientes anticoagulados por más de tres meses y con dosis estables de warfarina (misma dosis por al menos tres atenciones en consultorio externo y con un INR en rangos terapéuticos de 2,5-3,5). Los criterios de exclusión fueron diagnóstico de cirrosis hepática, neoplasias malignas, hospitalización dentro de las cuatro semanas, enfermedades febriles o diarreas dos semanas previas a la evaluación e INR>3.5 antes de iniciar warfarina.

Procedimiento y Genotipificación

Luego del llenado del cuestionario y consentimiento informado, se tomó muestra de sangre venosa en tubos con anticoagulante EDTA en un volumen aproximado de 3 ml. Las muestras obtenidas fueron codificadas en el Centro de Investigación de Genética y Biología Molecular (CIGBM) de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres en Lima, Perú. Se realizó la extracción de ADN usando la técnica de Miller modificada¹². Realizada la extracción, se revisó la calidad (geles de agarosa al 1%) y la concentración de ADN usando Nanodrop Lite (Thermo Scientific). Una vez que se obtuvo y se aseguró la calidad de las muestras, se realizó la amplificación por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) de cada muestra, usando cebadores específicos que flanquean las regiones polimórficas del gen *CYP4F2*, rs2108622 variante (C>T).

Estos cebadores fueron mandados a sintetizar basándose lo reportado por Cen et al.¹³ y Li et al.¹⁴. La técnica de PCR se llevó a cabo en un volumen de 25 ul por muestra. Este volumen contenía 50 ng de ADN, 10uM de cada iniciador, 1,5 mM de MgCl₂ por reacción, mezcla de dNTPs (10mM) y 1 U de Taq polimerasa en 10X buffer. Cada reacción de PCR se hizo bajo las condiciones de temperatura de alineamiento y número de ciclos correspondiente. Los productos de amplificación de cada fragmento y de cada paciente, se sometieron a una mezcla con la enzima de restricción correspondiente a cada

polimorfismo y se incubaron por 3-18 horas a 37°C. Posteriormente, se realizó corridas de geles de agarosa al 2%, para diferenciar los genotipos de cada individuo, caracterizando de esa manera, las variantes presentes para el gen *CYP4F2*.

Variables de estudio

Las variables estudiadas fueron la edad, sexo, Índice de Masa Corporal (IMC), Comorbilidades, Índice de Charlson ¹⁵, medicamentos concomitantes, Indicación de Warfarina, dosis diaria y semanal de Warfarina y los genotipos del gen *CYP4F2*.

Análisis estadístico

Se analizaron las variables en frecuencias usando porcentajes, media, mediana y rango. Se realizó el ANOVA (Análisis de la varianza), prueba paramétrica de desigualdad de medias poblacionales de las dosis de warfarina en mg/semana, requeridas de acuerdo al genotipo *CYP4F2* (CC, CT, TT), considerándose significativa si $p < 0,05$. Se evaluó la desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg en las variantes estudiadas.

Aspectos éticos y administrativos

Todos los pacientes que ingresaron al estudio previamente firmaron por escrito el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital Almenara, Lima Perú (carta N°1706-GRPA-ESSALUD-2019). Se cumplió con la confidencialidad de la información de los participantes en los estudios, en lo referente a la historia clínica; de igual manera la información obtenida se mantuvo y se mantendrá confidencial, al igual que la historia clínica del paciente. El diseño del estudio no excluyó paciente por género ni grupo étnico.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 70 pacientes usuarios de warfarina, con media de edad $69,6 \pm 13,4$, de sexo masculino 38 (54,3%) y femenino 32 (45,7%) (Ver tabla 1). La media dosis/semana de warfarina fue $31,6 \pm 15,2$ mg/semana. La media del índice de Charlson fue de $3,5 \pm 1,6$. Las indicaciones más frecuentes de Warfarina fueron fibrilación auricular (50%), prótesis mecánica ((35,7%) y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (14,3%). La comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión arterial (70%), falla cardíaca ((28,6%) y dislipidemia (20%) . Los fármacos más frecuentes prescritos conjuntamente con warfarina fueron betabloqueadores ((57,1%), antagonistas de la angiotensina II (ARA2) (50%), estatinas (40%), inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (IECA) (17,1%) y tiazidas (15,7%) (ver tabla 1).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

| Características | Valores |
|---|--------------|
| Edad (media edad y desviación estándar) | 69,6 ± 13,40 |
| Sexo | |
| Masculino n (%) | 38 (54,3%) |
| femenino n (%) | 32 (45,7%) |
| Índice de Masa Corporal (IMC) | 27,2 (5,4) |
| Comorbilidades | |
| Hipertensión arterial | 49(70%) |
| Falla cardiaca | 20 (28,6%) |
| Dislipidemia | 14 (20%) |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 12 (17%) |
| Desorden cerebrovascular | 10 (14,29%) |
| Hipotiroidismo | 6 (8,57%) |
| Índice de Charlson (Media y desviación estándar) | 3,5 ± 1,60 |
| Medicamentos | |
| Betabloqueadores n (%) | 40 (57,14%) |
| Antagonistas de la angiotensina II (ARA2) n (%) | 35 (50%) |
| Estatinas n (%) | 28 (40%) |
| Inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (IECA)n (%) | 12 (17,1%) |
| Tiazidas n (%) | 11 (15,71%) |
| Metformina | 10 (14.29%) |
| espironolactona | 9 (12,86%) |
| Digoxina n (%) | 9 (12,.86%) |
| Levotiroxina | 7 (10%) |
| Ácido Acetilsalicílico | 4 (5,71%) |
| Amiodarona n (%) | 3 (4,29%) |
| Inhibidores de la bomba de protones n (%) | 2 (2,86%) |
| Paracetamol n(%) | 1 (1,43%) |
| Indicación de warfarina | |
| Prótesis mecánica n (%) | 25 (35,7%) |

| | |
|--|--------------|
| Fibrilación auricular n (%) | 35 (50%) |
| Trombosis venosa profunda/Embolia pulmonar n (%) | 10 (14,3%) |
| Dosis diaria warfarina mg/día (Media y desviación estándar) | 5,1± 3,50) |
| Dosis/semana de Warfarina mg/semana. (Media y desviación estándar) | 31,6 ± 15,20 |

La frecuencia genotípica del gen *CYP4F2*, rs2108622 variante (C>T), fue 55 (78%), 13 (19%) y 2 (3%) de CC, CT, TT, respectivamente. No se encontró desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg en las variantes estudiadas ($p=0,56$). La media de dosis/semana de Warfarina de los genotipos CC, CT, TT fue de $30,34 \pm 11,98$, $36,4 \pm 25,6$ y $36,25 \pm 1,8$ mg/semana, respectivamente ($p=0,397$). Ver Tabla 2.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Tabla 2. Relación entre genotipos del gen *CYP4F2*, rs2108622 variante (C>T), y media de dosis/semanal de warfarina

| Genotipo | n | % | Dosis mg/semana (Desviación estándar) | p |
|-------------------------|----|--------|--|--------|
| <i>CYP4F2</i> (1347C>T) | | | | |
| CC | 55 | 78,57% | 30,34±11,88 | |
| CT | 13 | 18,57% | 36,42 ±25,58 | |
| TT | 2 | 2,86% | 36,25 ±1,77 | 0,397* |

* ANOVA (Análisis de la varianza), prueba paramétrica de desigualdad de medias poblacionales

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero en el Perú sobre la farmacogenética del gen *CYP4F2*, rs2108622 variante (C>T), y su efecto sobre la dosis de Warfarina, donde no se encontró diferencia significativa de los genotipos CC, CT y TT. Otro hallazgo importante, es que por primera vez se reporta la frecuencia genotípica del gen *CYP4F2* en peruanos.

En relación con el gen *CYP4F2* nuestro estudio no encontró diferencia significativa de dosis media de warfarina/semana entre los genotipos CC, CT Y TT. Sun y col en un estudio metanalítico que incluyó 22 estudios (no se incluyó ningún estudio de América Latina), encontró que en comparación con el genotipo CC de *CYP4F2*, los portadores de los genotipos CT y TT requirieron una dosis de warfarina 9 y 20 % más alta, respectivamente⁸. Otro estudio metanalítico reciente encontró que los pacientes con genotipo *CYP4F2* rs2108622 TT, requirieron más de un 10 % más de la dosis diaria media de warfarina en la población china Han¹⁶. Nuestros hallazgos son compatibles con los únicos tres estudios realizados en América Latina, los cuales fueron en hechos en Brasil, donde tampoco encontraron diferencia significativa de los genotipos CC, CT, TT del gen *CYP4F2* sobre la dosis de warfarina⁹⁻¹¹.

Otro hallazgo importante es que, por primera vez en el Perú, se reporta la frecuencia del polimorfismo del farmacogen *CYP4F2*. La frecuencia genotípica del gen *CYP4F2* encontrada fue de 78%, 19% y 3% de CC, CT y TT, respectivamente. La frecuencia de polimorfismo CC es una de las más altas reportada hasta la actualidad (78%), que supera a la encontrada en Singapur¹⁷ y el cual fue de 70%, y está cerca de la reportada en afroamericanos (84%)¹⁷.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, el número de pacientes es relativamente bajo, y potencialmente puede explicar los hallazgos negativos de la relación de la dosis de warfarina *CYP4F2*; por lo tanto, se requieren estudios con mayor número de pacientes no solamente investigando estos genes candidatos, sino también con estudios de genoma completo. Segundo, potencialmente el uso de fármacos concomitantes podría alterar los resultados por el fenómeno de seroconversión, es decir, la interacción farmacológica entre warfarina y otros fármacos que pueden alterar su metabolismo a nivel

hepático y afectar la dosis para llegar a un INR ideal. Sin embargo, la posibilidad de seroconversión, parece alejada puesto que los medicamentos causantes de este fenómeno no fueron utilizados en los pacientes estudiados, entre las cuales están el lanzoprazol y la interacción fármaco-gen, pero con otros farmacogenes diferentes (Vgr. *CYP2C19*)¹⁸; y solo el 4,3% de paciente estaban con amiodarona (inhibidor del *CYP2C9*)¹⁹.

En conclusion, el estudio sobre la farmacogenetica de la warfarina, con el gen *CYP4F2*, no encontró efecto significativo de los polimorfismos de este gen con la dosis de warfarina, hallazgos que coinciden con estudios realizados en América Latina. Se requiere más estudios con mayor número de para confirmar estos hallazgos.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

1. He Y, Wong ICK, Li X, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(1):285-300. doi:10.1111/bcp.12911
2. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1):105-112.e15. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041
3. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Risk–Benefit Profile of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Established Therapeutic Indications: An Overview of Systematic Reviews and Observational Studies. *Drug Saf*. 2016;39(12):1175-1187. doi:10.1007/s40264-016-0464-3
4. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):509-511. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02806.x
5. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759-770. doi:10.1007/s00228-017-2225-3
6. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. Influence of *CYP2C9* and *VKORC1* on Patient Response to Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Novelli G, ed. *PLoS One*. 2012;7(8):e44064.

- doi:10.1371/journal.pone.0044064
7. van Gorp R, Schurgers L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538-9557. doi:10.3390/nu7115479
 8. SUN X, YU W-Y, MA W-L, HUANG L-H, YANG G-P. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Reports*. 2016;4(4):498-506. doi:10.3892/br.2016.599
 9. Tavares LC, Marcatto LR, Soares RAG, Krieger JE, Pereira AC, Santos PCJL. Association Between ABCB1 Polymorphism and Stable Warfarin Dose Requirements in Brazilian Patients. *Front Pharmacol*. 2018;9. doi:10.3389/fphar.2018.00542
 10. Perini J, Struchiner C, Silva-Assunção E, et al. Pharmacogenetics of Warfarin: Development of a Dosing Algorithm for Brazilian Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(6):722-728. doi:10.1038/clpt.2008.166
 11. Botton MR, Bandinelli E, Rohde LEP, Amon LC, Hutz MH. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):442-450. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03942.x
 12. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215. doi:10.1093/nar/16.3.1215
 13. Cen H-J, Zeng W-T, Leng X-Y, et al. CYP4F2 rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):234-240. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03698.x
 14. Li J, Yang W, Xie Z, Yu K, Chen Y, Cui K. Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):96. doi:10.1186/s12872-018-0837-x
 15. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-1251. doi:10.1016/0895-4356(94)90129-5

16. Zhao Z, Zhao F, Wang X, et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Han Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(6):819-833. doi:10.1007/s40262-023-01258-y
17. Singh O, Sandanaraj E, Subramanian K, Lee LH, Chowbay B. Influence of CYP4F2 rs2108622 (V433M) on Warfarin Dose Requirement in Asian Patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(2):130-136. doi:10.2133/dmpk.DMPK-10-RG-080
18. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar H-J, Swen JJ. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9(9):2890. doi:10.3390/jcm9092890
19. Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(2):222-240. doi:10.1111/bcp.12441

PUBLICACIÓN ANTICIPADA