



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ENFERMEDAD TROMBÓTICA Y RESISTENCIA A LA
WARFARINA RELACIONADA CON ALTERACIÓN
GENÉTICA. REPORTE DE CASO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANA PAULA AVILA ROURA

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ENFERMEDAD TROMBÓTICA Y RESISTENCIA A LA
WARFARINA RELACIONADA CON ALTERACIÓN GENÉTICA.
REPORTE DE CASO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANA PAULA AVILA ROURA

DIRECTOR: DR. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Yo, ANA PAULA AVILA ROURA portador de la cédula de ciudadanía No. 0106755911 Declaró ser la autora de la obra: **“Enfermedad trombótica y resistencia a la Warfarina relacionada con alteración genética. Reporte de caso.”**, sobre el cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaró finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 25 de MARZO de 2026

F:   

ANA PAULA AVILA ROURA

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “**Enfermedad trombótica y resistencia a la Warfarina relacionada con alteración genética. Reporte de caso**” realizado por Ana Paula Ávila Roura con documento de identidad No 0106755911, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 25 de MARZO de 2026



F: _____

KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres, Marco y María Isabel, quienes me dieron su apoyo incondicional y me enseñaron la importancia del esfuerzo en todos estos años.

A mi hermana Martina, por su compañía y apoyo constante en cada momento, y a toda mi familia por su respaldo a lo largo de este camino.

Quiero agradecer a mis amigas, quienes me han acompañado durante estos 5 años y han hecho más fácil este camino. Gracias por todo.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, Marco y María Isabel, por su apoyo incondicional, su amor y su confianza en mí. Sin su esfuerzo y motivación constante, este logro no hubiera sido posible.

A mi hermana Martina, quien ha sido un apoyo constante y una compañera incondicional durante estos años, y a toda mi familia por brindarme su respaldo en cada etapa de este camino.

A mis amigos y amigas, quienes durante estos cinco años estuvieron a mi lado compartiendo el esfuerzo, la alegría y los momentos difíciles de este viaje. Gracias por ser un apoyo en cada momento.

Quiero agradecer también a mis profesores y mentores, quienes me guiaron con su conocimiento y dedicación. Su enseñanza no sólo ha enriquecido mi formación académica, sino que ha sido fundamental para el desarrollo de esta investigación.

En especial a mi tutora Adriana, gracias por guiarme durante este proceso.

Finalmente, agradezco a todos los que, de alguna forma, han contribuido a mi crecimiento personal y profesional durante esta etapa. Su apoyo y confianza han sido una inspiración constante en mi desarrollo, y llevaré con gratitud sus enseñanzas en mi camino.

RESUMEN

Introducción:

La resistencia a la warfarina es un problema clínico significativo en pacientes con enfermedades trombóticas porque aumenta el riesgo de trombosis recurrente. Este fenómeno puede ser genético junto con polimorfismos en los genes VKORC1 y CYP2C9, lo que dificulta alcanzar el grado adecuado de control de anticoagulación.

Presentación del caso:

Se presenta el caso de una paciente femenina de 48 años con trombosis venosa profunda recurrente desde 2001. No se logró un control a pesar de varios intentos de ajustar la dosis de warfarina. En 2015, se descubrió que el polimorfismo del gen VKORC1 era la causa genética de la resistencia de la paciente a la warfarina. Posteriormente, se descubrió que tenía síndrome de antifosfolípidos y se instituyó un tratamiento con enoxaparina seguido de rituximab y dabigatrán, que previno exitosamente episodios trombóticos adicionales.

Conclusiones:

Este caso enfatiza el papel de la evaluación genética en pacientes con resistencia a la cumarina, ya que ayuda en la selección de la terapia anticoagulante apropiada y evita complicaciones potenciales mortales en el futuro. Además, el manejo también adecuado incluye el uso de anticoagulantes alternativos y un seguimiento regular. La farmacogenética es relevante en la resistencia a los medicamentos en la enfermedad trombótica, optimizando el tratamiento, la seguridad y la eficacia de la terapia.

Palabras clave:

Anticoagulante, Síndrome antifosfolipídico, Trombosis venosa profunda, Warfarina

ABSTRACT

Introduction:

Warfarin resistance is a significant clinical issue in patients with thrombotic diseases as it increases the risk of recurrent thrombosis. This phenomenon can be genetic, associated with polymorphisms in the VKORC1 and CYP2C9 genes, which complicates achieving adequate anticoagulation control.

Case Presentation:

This case involves a 48-year-old female patient with recurrent deep vein thrombosis since 2001. Control was not achieved despite several attempts to adjust the warfarin dose. In 2015, the VKORC1 gene polymorphism was identified as the genetic cause of the patient's warfarin resistance. She was subsequently diagnosed with antiphospholipid syndrome, and treatment was started with enoxaparin, followed by rituximab and dabigatran, which successfully prevented further thrombotic episodes.

Conclusions: This case emphasizes the importance of genetic evaluation in patients with coumarin resistance, as it assists in selecting the appropriate anticoagulant therapy and prevents potentially life-threatening complications in the future. Furthermore, proper management also includes using alternative anticoagulants and regular follow-up. Pharmacogenetics is relevant in drug resistance in thrombotic diseases, optimizing treatment, safety, and therapy efficacy.

Keywords:

Anticoagulant, Antiphospholipid Syndrome, Deep Vein Thrombosis, Warfarin

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	7
<i>ABSTRACT</i>	8
<i>INTRODUCCIÓN</i>	10
<i>OBJETIVOS</i>	13
Objetivo General.....	13
Objetivos Específicos	13
<i>REPORTE DEL CASO</i>	14
Información del paciente.....	14
Hallazgos clínicos	15
Línea de tiempo.....	15
Evaluación diagnóstica:	16
Intervención terapéutica	20
Seguimiento y resultados.....	20
<i>DISCUSIÓN</i>	22
<i>PERSPECTIVA DEL PACIENTE</i>	24
<i>CONCLUSIONES</i>	25
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	27
<i>ANEXOS</i>	30

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trombótica es la dolencia en la que existe una formación anormal de uno o varios coágulos sanguíneos en el sistema circulatorio, lo que puede llegar a desencadenar eventos graves como una trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Los Dicumarínicos, y entre ellos la Warfarina, se han posicionado como uno de los más habituales tratamientos utilizados para prevenir y tratar estas complicaciones por su efecto inhibidor de la vitamina K, que interfiere con la síntesis de varios factores de la coagulación sanguínea. Sin embargo, su efectividad se puede ver afectada en algunos pacientes que se enfrentan a resistencia a la warfarina. (1,2).

La resistencia a la Warfarina se describe en términos de ser requerido dosis mayores que las apropiadas para la tensión enfermedad. Esta frase de patología es muy peligrosa ya que posiciona a estos pacientes en dos extremos, ya sea complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Esta resistencia se puede dividir en resistencia básica y la última resistencia que ha sido adquirida por una enfermedad. La adquirida puede ser por varias razones entre las cuales pueden hallarse la ausencia del cumplimiento de las indicaciones del tratamiento, la interacción producida con otras medicaciones, alta ingesta de vitamina K en la dieta o incapacidad para absorber el fármaco dentro del organismo. Por otro lado, la resistencia genética, que se ha vuelto un área de creciente interés, está relacionada con polimorfismos en genes que influyen en el metabolismo de la Warfarina, siendo los más estudiados los genes CYP2C9 y VKORC1 (2-6).

El gen CYP2C9 codifica una enzima del citocromo P450 que tiene importancia en el metabolismo de la Warfarina, mientras el gen VKORC1 presenta una secuencia que contiene la subunidad 1 del complejo de la vitamina K epóxido reductasa, que es importante para la regeneración de la vitamina K, que es necesaria para la síntesis de factores de coagulación. Estos genes han sido mostrados a alterar no sólo la velocidad de metabolismo de la Warfarina pero también la sensibilidad a sus efectos. Polimorfismos en el gen CYP2C9, como los alelos *2 y *3, están relacionados con un metabolismo más lento de la Warfarina, esta situación representa gran riesgo de hemorragia en aquellos pacientes que sean tratados con la dosis estándar del medicamento. Por el otro lado se han encontrado asociativa las mutaciones en el gen VKORC1, el polimorfismo -1639 G>A, que han hecho que se requiera menor dosis de Warfarina con el fin de alcanzar una respuesta clínicamente efectiva. (4,6,7).

En la población latinoamericana, estudios han mostrado una alta prevalencia de estos polimorfismos, lo que resalta la importancia de la farmacogenética en la personalización del tratamiento con este dicumarínico en esta región. Además, se ha observado que la resistencia genética a la Warfarina es más común en ciertas poblaciones, como la afroamericana y caucásica, mientras que en las poblaciones asiáticas, los casos de resistencia son menos frecuentes (4,5)

El manejo de la resistencia a la Warfarina requiere un enfoque personalizado. En pacientes que presentan resistencia, es fundamental realizar una evaluación genética para identificar variaciones en los genes CYP2C9 y VKORC1. Esto permite ajustar las dosis de manera más precisa y disminuir el riesgo de complicaciones. Además, en ciertos casos, puede ser necesario considerar el uso de anticoagulantes alternativos, como los anticoagulantes orales directos (ACOD), que no dependen de la vitamina K y no se ven afectados por las mismas alteraciones moleculares. (6-8).

El diagnóstico de la resistencia a la Warfarina se realiza mediante la medición del cociente internacional normalizado (INR), que evalúa el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Este método se utiliza para supervisar la efectividad de la terapia anticoagulante en los pacientes. Su objetivo es asegurar que el efecto se mantenga dentro de un rango terapéutico seguro, lo que ayuda a prevenir complicaciones como el sangrado. En aquellos pacientes que presentan resistencia a los anticoagulantes orales, los niveles de INR pueden permanecer fuera de este rango, incluso después de ajustar la dosis del medicamento. Además de las pruebas de laboratorio, la genotipificación de los genes relacionados con el metabolismo de la Warfarina es fundamental para confirmar la resistencia genética y orientar el tratamiento. (5,7,9).

La farmacogenética ha demostrado ser una herramienta valiosa en la optimización del tratamiento anticoagulante, ya que permite predecir la respuesta de un paciente a la Warfarina basándose en su perfil genético. Esto no solo mejora la seguridad del tratamiento, reduciendo el riesgo de eventos adversos, sino que también aumenta la eficacia del mismo, asegurando que los pacientes reciban la dosis adecuada desde el principio. En este contexto, la farmacogenética puede desempeñar un papel clave en el futuro del manejo de la enfermedad trombótica y la resistencia a los dicumarínicos (7,9).

La investigación sobre la resistencia a la Warfarina en pacientes con enfermedad trombótica es fundamental debido a las serias consecuencias que puede acarrear esta

condición. El análisis de casos como el que se presenta ofrece una oportunidad para explorar y crear estrategias de tratamiento más efectivas, lo que podría influir de manera significativa en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes que enfrentan resistencia a la Warfarina.(9).

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar un caso clínico sobre resistencia a la Warfarina en pacientes con enfermedad trombótica.

Objetivos Específicos

- Describir las manifestaciones clínicas y el curso evolutivo de un paciente con resistencia genética a la Warfarina y enfermedad trombótica recurrente.
- Identificar las alteraciones genéticas implicadas en la resistencia a la Warfarina
- Evaluar la eficacia de los tratamientos anticoagulantes alternativos, como enoxaparina y dabigatrán, utilizados tras el diagnóstico de resistencia a la Warfarina

REPORTE DEL CASO

Información del paciente

Paciente de 48 años de edad refiere que tras su segundo parto en el año 2001 experimenta dolor intenso en la ingle, acompañado de edema y cianosis en la pierna izquierda. Consultó al médico de familia, quien diagnosticó flebitis y ordenó un Doppler venoso donde se evidenció presencia de un coágulo en el sistema venoso profundo, extendiéndose desde la ingle hasta la vena safena a la altura del pulmón. La paciente fue hospitalizada de emergencia durante tres semanas, recibiendo tratamiento intravenoso. Posteriormente, fue dada de alta con una prescripción de Warfarina (Cumadín).

Durante 10 años, paciente experimentó trombosis venosas profundas (TVP) recurrentes. Durante la mayor parte de este tiempo, se le administró Warfarina, ajustando la dosis en varias ocasiones sin éxito. La sospecha de una posible alteración en el medicamento llevó a importar Cumadín desde Colombia, pero esto no dio resultados positivos. Exámenes realizados en Guayaquil y Estados Unidos sugirieron una posible enfermedad trombótica, aunque sin un diagnóstico definitivo. En 2012, se sospechó la presencia de un coágulo abdominal y se consideró una enfermedad autoinmune como causa. Finalmente, en 2015 se determinó que la paciente presentaba resistencia genética a la Warfarina debido al gen VKORC1. Se cambió el tratamiento a enoxaparina, sin embargo, presentó nuevamente enfermedad trombótica. Se realizaron pruebas adicionales de enfermedades autoinmunes, lo que condujo al examen de factor lúpico positivo por lo que se diagnosticó síndrome antifosfolípido.

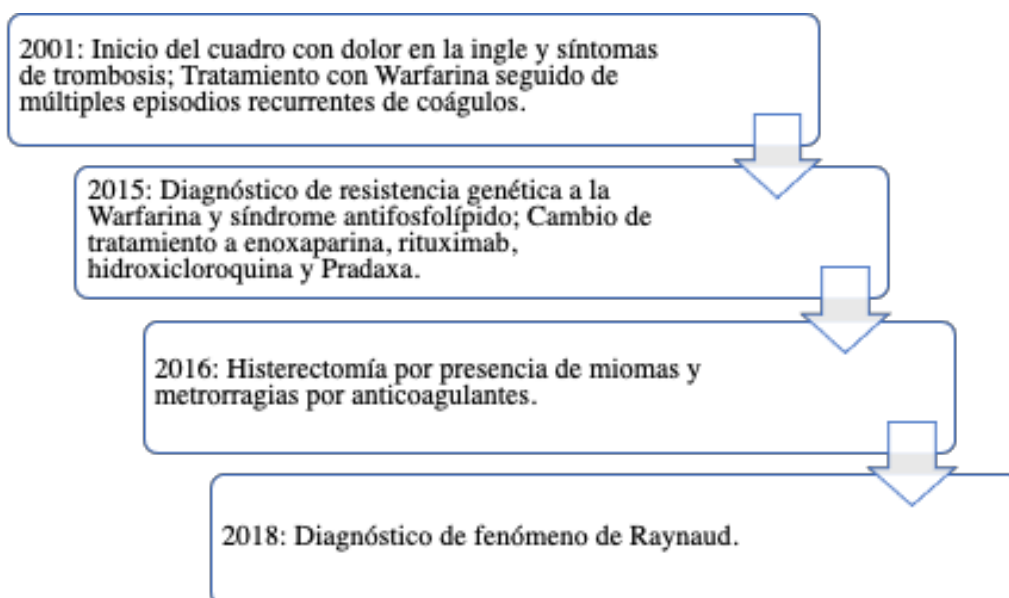
En los antecedentes personales gineco-obstétricos, la paciente ha tenido 2 gestaciones, con 2 hijos vivos, ambos nacidos por parto por cesárea. En cuanto a los antecedentes familiares, por parte paterna, se reporta un episodio de trombosis en su padre. El abuelo materno presenta diabetes mellitus tipo 2, mientras que el abuelo paterno tiene antecedentes de trombosis venosa profunda y aneurisma cardíaco. Además, la abuela paterna tiene hipertensión arterial.

Hallazgos clínicos

La paciente presentó un episodio inicial de flebitis. Posteriormente, los hallazgos del estudio Doppler venoso revelaron la presencia de coágulos en el sistema venoso profundo, específicamente en las venas poplítea, safena y femoral. Además, se le diagnosticó tiroiditis aguda con base en los hallazgos obtenidos mediante estudios radiológicos.

Línea de tiempo

Figura 1.

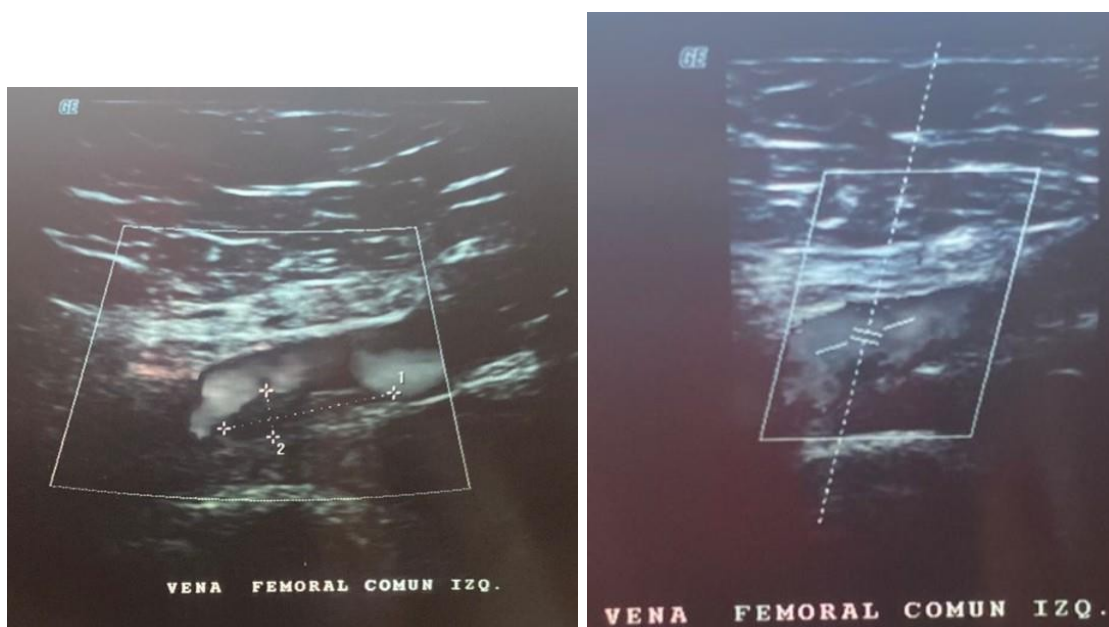


Evaluación diagnóstica:

A la paciente se le solicitó una Eco Doppler, donde se evidencia datos en relación con trombosis venosa profunda izquierda trombo a nivel de la vena femoral común y de la vena poplítea (Figura 2-4).

Por otra parte se le realizó exámenes de laboratorio, estos hallazgos indican un evento trombótico en curso y problemas de coagulación, sugiriendo un diagnóstico de trombosis (Tabla 1-3).

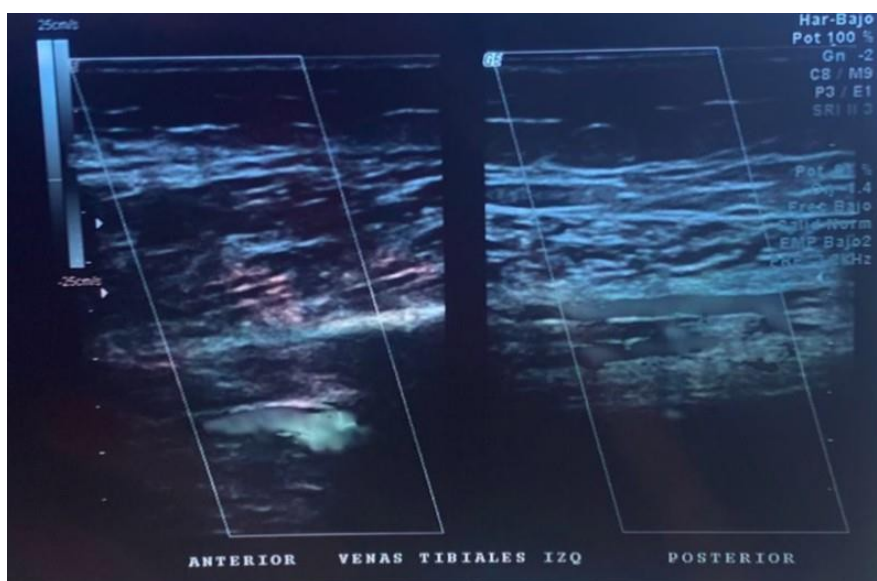
Figura 2. Doppler color vena femoral



Fuente: Historia clínica del paciente

Nota: Con la aplicación del Doppler color se observó disminución del calibre de la luz vascular a nivel de la vena femoral común izquierda cerca de la unión safeno femoral.

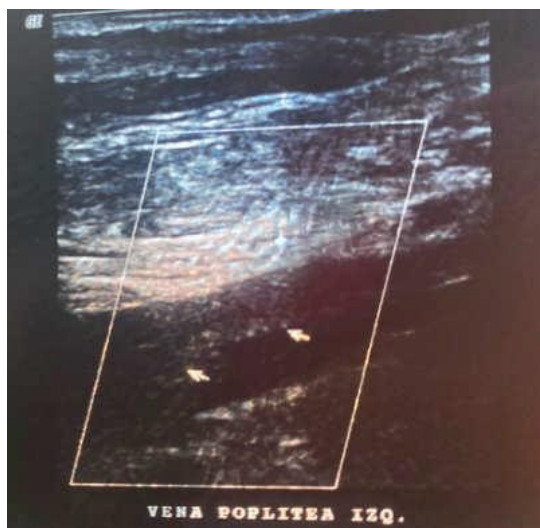
Figura 3. Doppler color venas tibiales Izquierdas



Fuente: Historia clínica del paciente

Nota: Con la aplicación del Doppler color se observó dilatación de las venas tibiales anteriores y posteriores.

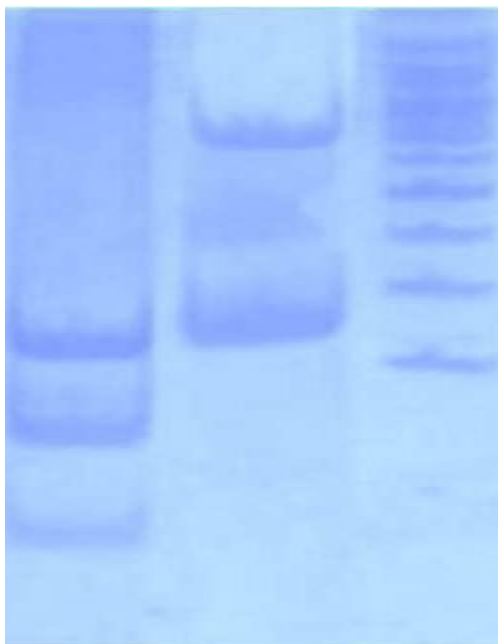
Figura 4. Doppler color vena poplítea izquierda



Fuente: Historia clínica de la paciente

Nota: En la vena poplítea izquierda no se observa flujo, encontrándose una imagen alargada, hiperecoica, que obstruye todo el trayecto en relación con trombo.

Figura 5. Electroforesis en gel



Fuente: historia clínica del paciente

Nota: Electroforesis en gel. Se observan los distintos patrones de bandas correspondientes a los tres genotipos posibles para el polimorfismo de VKORC1

Tabla 1.

Tiempo de protrombina	56,4%	Seg%	12-14seg/70-100%
INR	0,50	%	1-1,20
Tiempo parcial de tromboplastina	42,8	Seg	20-40
Anticoagulante lúpico	POSITIVO (64,7seg)		
Dímero D	898,0	Ng FEU/ml	100-800

Fuente: Historia clínica del paciente

Nota: Tiempo de protrombina menor a los rangos de normalidad, INR fuera de los rangos normales y Dímero D elevado, lo que refiere que la paciente está cursando un evento trombótico

Tabla 2.

Tiempo de protrombina	10 segundos	Seg/ %	12 seg igual al 100%
INR	0,61	%	1-1,15

Fuente: Historia clínica del paciente

Nota: Tiempo de protrombina e INR menor a los rangos requeridos.

Tabla 3.

Tiempo de protrombina	10 segundos	
INR	1.00	(2-3,5)

Fuente: Historia clínica del paciente

Nota: INR continúa fuera de los rangos requeridos (2-3 seg).

Desafíos Diagnósticos

La paciente requirió exámenes avanzados en laboratorios fuera del país (EE. UU.) para confirmar la resistencia a la Warfarina, lo que implicó dificultades logísticas y financieras. En cuanto a problemas financieros, el tratamiento y las pruebas genéticas tuvieron un costo elevado para la paciente, quien dependía del autofinanciamiento. Por último, el acceso a tratamientos más avanzados y personalizados en su contexto local fue limitado, lo que prolongó el proceso diagnóstico.

Otras Consideraciones Diagnósticas

- **Factores genéticos y farmacogenéticos:** Los polimorfismos en **VKORC1** y posibles alteraciones en otros genes como **CYP2C9** influyeron directamente en la resistencia a la Warfarina.
- **Enfermedades autoinmunes:** El diagnóstico posterior de síndrome antifosfolípido y tiroiditis aguda complicaron el manejo y tratamiento de la paciente, afectando las decisiones sobre anticoagulantes.

Pronóstico

La trombosis recurrente y resistencia a la Warfarina, en la paciente presentó un riesgo elevado de eventos tromboembólicos, que fueron manejados exitosamente con el cambio a anticoagulantes orales directos (dabigatrán) y terapias inmunosupresoras. Dentro el pronóstico a largo plazo después del cambio de tratamiento con hidroxiclороquina, y una vez tratada la enfermedad autoinmune con rituximab, la paciente no ha presentado recurrencias de coágulos, mejorando significativamente su calidad de vida y reduciendo el riesgo de futuros eventos trombóticos.

Intervención terapéutica

En el caso clínico presentado, la paciente recibió varias intervenciones terapéuticas a lo largo de su tratamiento para la trombosis venosa profunda y resistencia a los diocumarínicos. Inicialmente, se le administró warfarina como anticoagulante, con múltiples ajustes de dosis debido a la incapacidad de alcanzar un INR terapéutico adecuado. Esto provocaba una falta de control en la coagulación, lo que resultaba en recurrencias tromboticas. Posteriormente, tras la detección de resistencia genética a la warfarina relacionada con polimorfismos en el gen VKORC1 en 2015, el tratamiento cambió a enoxaparina, un anticoagulante de acción más directa, para mejorar la efectividad de la terapia. Tras el diagnóstico de síndrome antifosfolípido, la paciente comenzó a recibir tratamientos inmunosupresores con rituximab e hidroxiclороquina. Esto se hizo con el objetivo de controlar la actividad autoinmune responsable de los eventos tromboticos recurrentes, el rituximab se aplicó en 6 ocasiones. Además, la enoxaparina fue sustituida por dabigatrán (Pradaxa), un anticoagulante oral directo, administrado a una dosis de 110 mg dos veces al día, mejorando así el control de la coagulación sin las complicaciones asociadas a los antagonistas de la vitamina K. En 2016, la paciente se sometió a una histerectomía debido a la presencia de miomas y sangrados relacionados con el uso prolongado de anticoagulantes. Los cambios en el tratamiento han logrado una mejoría significativa, y desde la implementación del nuevo régimen con dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), rituximab (administrado en 6 ocasiones) e hidroxiclороquina, la paciente no ha experimentado nuevos episodios tromboticos. Se debe tener en cuenta que el tratamiento administrado con anticuerpo monoclonal (rituximab), se administra por la presencia de la enfermedad autoinmune (Síndrome antifosfolípido).

Seguimiento y resultados

Desde que se realizó el cambio en el régimen terapéutico, la paciente ha experimentado una mejoría significativa. El tratamiento con dabigatrán, en combinación con hidroxiclороquina, ha logrado prevenir nuevos episodios tromboticos, y los niveles de coagulación se han mantenido dentro de los rangos terapéuticos esperados. El tratamiento 21 inmunosupresor es administrado para la enfermedad autoinmune que presenta la paciente. Esta evolución favorable fue evaluada por el equipo médico, confirmando el control adecuado tanto de la enfermedad trombotica como del síndrome antifosfolípido.

El seguimiento diagnóstico incluyó pruebas periódicas para evaluar marcadores de coagulación, como el INR, aunque con el uso de dabigatrán este ya no es estrictamente necesario. También se monitorizaron otros parámetros, como el anticoagulante lúpico y marcadores de actividad autoinmune, sin observar alteraciones significativas que indicaran una reactivación de la enfermedad.

El cumplimiento del tratamiento fue monitoreado mediante consultas regulares en las que la paciente confirmó su adherencia al régimen terapéutico. Los médicos también evaluaron la tolerabilidad del tratamiento, que fue bien aceptado por la paciente. No se reportaron efectos adversos mayores ni complicaciones graves asociadas al uso de los medicamentos. La paciente toleró bien tanto el dabigatrán como los inmunosupresores, sin presentar síntomas significativos.

Durante el seguimiento, no se documentaron eventos adversos graves ni complicaciones inesperadas. La ausencia de nuevos coágulos y de episodios hemorrágicos sugirió que la paciente respondió favorablemente al tratamiento, con un perfil de seguridad adecuado. A la fecha, el manejo de la enfermedad ha sido exitoso, permitiendo un control estable de la condición trombótica y autoinmune.

DISCUSIÓN

Erkan y Ortel (17) realizan una revisión detallada sobre la gestión del síndrome antifosfolípido (SAF). Subrayan que el tratamiento principal es la anticoagulación para prevenir eventos tromboticos recurrentes, siendo la warfarina el estándar debido a su efectividad. La dosis de warfarina se ajusta para mantener un INR entre 2.0 y 3.0, aunque algunos pacientes pueden necesitar un INR más alto. En el caso de la paciente, varios ajustes de warfarina no lograron un control adecuado, lo que resalta la importancia de considerar factores como la resistencia genética a este medicamento. La introducción de los anticoagulantes orales directos (DOACs) ha suscitado debate sobre su uso en SAF, ya que, aunque son más fáciles de administrar y tienen un perfil de seguridad favorable, algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de eventos tromboticos con rivaroxabán, especialmente en pacientes con triple positividad. La resistencia a la warfarina y el diagnóstico de SAF complicaron el uso de DOACs en la paciente.

La "Guía de Trombosis de Canadá" (18) sugiere la warfarina como el tratamiento inicial, pero también considera los DOACs para aquellos pacientes que no pueden mantener un INR adecuado con warfarina o que tienen contraindicaciones para los antagonistas de vitamina K. En este caso, se decidió cambiar a enoxaparina debido a la resistencia a la warfarina y las dificultades para mantener un INR terapéutico.

Dean (19) menciona cómo los genotipos VKORC1 y CYP2C9 influyen en la terapia con warfarina. Estas variaciones genéticas pueden impactar de manera significativa la respuesta del paciente, lo que requiere ajustes de dosis personalizados. La identificación de resistencia genética en la paciente ayudó a entender por qué no pudo alcanzar un INR terapéutico a pesar de varios ajustes.

Ansell (20) examina las estrategias para revertir la anticoagulación en situaciones de emergencia, como el sangrado o la necesidad de cirugía urgente. En el contexto del SAF, esto es fundamental debido al riesgo constante de eventos tromboticos. Las estrategias incluyen la administración de vitamina K, plasma fresco congelado y concentrados de complejo de protrombina. La transición de warfarina a enoxaparina en la paciente resalta la importancia de gestionar adecuadamente el riesgo de sangrado y trombosis.

Zuily et al. (21) analizan el uso de DOACs en pacientes con SAF trombotico, señalando que pueden incrementar el riesgo de recurrencia de trombosis, especialmente en aquellos

con triple positividad. La EMA y la FDA desaconsejan el uso de DOACs en estos casos, mientras que algunas sociedades científicas sugieren evitar rivaroxabán en pacientes con triple positividad o eventos arteriales, aunque consideran que los DOACs pueden ser una opción para aquellos que no logran un INR adecuado con warfarina o que tienen contraindicaciones para su uso.

Tektonidou, A, Limper et al. (22) ofrecen recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del SAF en adultos. Enfatizan que un perfil de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) de alto riesgo está vinculado a un mayor riesgo de SAF trombótico y obstétrico. En este contexto, el diagnóstico de SAF y factor lúpico positivo en la paciente justificó el uso de enoxaparina, de acuerdo con las recomendaciones de evitar rivaroxabán en pacientes de alto riesgo.

Las recomendaciones comparadas sugieren una preferencia por la warfarina en el tratamiento del SAF, especialmente en pacientes con alto riesgo trombótico o antecedentes de trombosis arterial. Aunque los DOACs presentan ventajas en términos de administración y perfil de seguridad, la evidencia actual sugiere que pueden ser menos efectivos que la warfarina en ciertos subgrupos de pacientes. La genotipificación para optimizar la dosificación de warfarina representa una estrategia prometedora para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento, mientras que las estrategias para la reversión de la anticoagulación son esenciales para el manejo de emergencias en pacientes con SAF. Además, la resistencia a la warfarina es un desafío significativo, ya que los polimorfismos en VKORC1 y CYP2C9 pueden influir en la respuesta del paciente, requiriendo ajustes de dosis personalizados para alcanzar un INR terapéutico.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

Como experiencia personal, este ha sido un proceso bastante largo y agotador, el manejo de la resistencia a la Warfarina implicó múltiples hospitalizaciones y ajustes en el tratamiento sin tener mejoras en mi caso. Por lo que se volvía un proceso bastante agotador en ciertas ocasiones, sin embargo con el tiempo aprendí a superar cada paso de este camino, hasta que llego el diagnóstico de una enfermedad autoinmune y el cambio total a un nuevo régimen de medicación volvió a desestabilizarme, sin embargo estos diagnósticos y tratamientos han sido clave para estabilizar mi condición y prevenir la formación de nuevos coágulos. Con esta experiencia solo podría aportar que es de gran importancia la evaluación continua y la adaptación del tratamiento en pacientes con resistencia a los anticoagulantes convencionales y pensar más allá y buscar nuevas enfermedades lo antes posible para poder reajustar rápido y eficazmente los tratamientos.

CONCLUSIONES

Objetivo específico: describir las manifestaciones clínicas y el curso evolutivo de un paciente con resistencia genética a la warfarina y enfermedad trombótica recurrente.

1. El caso aportado demuestra que la paciente sufrió episodios trombóticos venosos profundos recurrentes desde el año 2001, pese al tratamiento con warfarina. La manifestación clínica inicial fue precisamente la flebitis seguida de los flebotrombos en el sistema venoso profundo. La resistencia genética a la warfarina, descrita en el año 2015 en el contexto de polimorfismos en el gen VKORC1, dificultó el manejo terapéutico de la paciente. La importancia de este hallazgo radica en la relevancia que tiene un diagnóstico de esta condición como un medio para resolver un manejo adecuado y evitar complicaciones graves. Las limitaciones del caso son claras: la dificultad en acceder a pruebas genéticas (por sus características de especialización) y los costes asociados a tratamientos personalizados. Se recomienda la realización de estudios genéticos sistemáticos a los pacientes que presentan trombosis recurrentes para un manejo diagnóstico y terapéutico adecuado.

El segundo objetivo fue identificar las alteraciones genéticas implicadas en la resistencia a la warfarina.

2. En este caso, la resistencia a la warfarina se relaciona con polimorfismos en el gen VKORC1 y debió tener necesidad de dosis terapéuticas más altas para alcanzar los niveles de anticoagulación esperados. Este hallazgo pone de manifiesto la relevancia de la farmacogenética en la terapia de las enfermedades trombóticas. Las limitaciones incluyen la falta de recursos para cumplir los estudios genéticos en áreas con limitaciones. Se recomienda la inclusión del genotipado en pacientes que presentan dificultad para mantener el INR terapéutico con el objetivo de personalizar el tratamiento de anticoagulación.

El tercer objetivo consistió en evaluar la eficacia de los tratamientos anticoagulantes alternativos, como enoxaparina y dabigatrán, utilizados tras el diagnóstico de resistencia a la warfarina.

3. El tratamiento de esta paciente se modificó una vez que se le diagnosticó resistencia a la warfarina, utilizando enoxaparina, rituximab y dabigatrán. Estos tratamientos demostraron ser eficaces, es decir, se ha interrumpido la aparición de nuevos episodios trombóticos, contribuyendo positivamente a la calidad de vida de la paciente. Por tanto, la conclusión que se expone es que en los pacientes con resistencia a la warfarina debe considerarse la posibilidad de utilizar anticoagulantes alternativos. Por último, en cuanto a limitaciones, apuntamos la escasa disponibilidad en algunas regiones de estos tratamientos, así como el alto coste de los tratamientos. En ese sentido, se recomienda que en pacientes con resistencia comprobada a la warfarina se consideren como alternativas los anticoagulantes orales directos (ACOD) y las terapias inmunosupresoras, conforme al perfil del paciente.

La enfermedad trombótica, trastorno propio de las patologías extremas del sistema vascular, debe recibir un enfoque personalizado para el tratamiento, en especial ante la resistencia a la warfarina de su(s) enfermo(s). La evaluación genética, el uso de anticoagulantes alternativos y un seguimiento clínico continuo son determinantes en los resultados y la seguridad del tratamiento. Las limitaciones para acceder a las pruebas y a los tratamientos hacen que haya que desarrollar y potenciar la infraestructura sanitarias correspondiente al manejo de estos tipos de enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Li S, Sun J, Liu S, Zhou F, Gross ML, Li W. Missense VKOR mutants exhibit severe warfarin resistance but lack VKCFD via shifting to an aberrantly reduced state. [Internet] *Blood Adv.* 2023 ;7(10):2271–82. [citado 18 de mayo 2024] Disponible en: [10.1182/bloodadvances.2021006876](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006876)
2. Hull R, Garcia D, Vazquez F. Biology of warfarin and modulators of INR control [Internet]. *UpToDate*; 2024 [citado 18 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/biology-of-warfarin-and-modulators-of-inrcontrol>
3. Mostbauer H, Nishkumay O, Rokyta O, Vavryniuk V. Warfarin resistance: possibilities to solve this problem. A case report. *Journal of International Medical.* [Internet]2022 23;50(6):030006052211039. [citado 18 de mayo 2024]. Disponible en: [10.1177/03000605221103959](https://doi.org/10.1177/03000605221103959)
4. Guzmán N, Vega M, Reyes F, Guzmán-Oyarzo D, Andaur M, Boguen R et al. Farmacogenómica de los anticoagulantes orales: La importancia de establecer algoritmos de dosificación en población chilena [Internet]. *Revista Medica de Chile.* 2020 sept.;148(9):1307-1314.[citado 19 de mayo]. Disponible en: doi: 10.4067/S0034-98872020000901307.
5. Schulman A. Vitamin K-dependent clotting factors: Gamma carboxylation and functions of Gla; 2024 [Internet] *Up to Date.* [Citado 18 de mayo 2024] Disponible en : https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/vitamin-k-dependent-clotting-factorsgamma-carboxylation-and-functions-of-gla?search=5.%09Schulman+A.+Vitamin+Kdependent+clotting+factors%3A+Gamma+carboxylation+and+functions+of+Gla%3B+2024&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
6. Castelhanos, R. Ferrer, H. Segura, P. Ojeda, M. et al. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. *AMC* [Internet]. 2014 ; 18(2): 226-239. [citado 19 mayo 2024]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000200009&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000200009&lng=es)
7. Giraldo J. resistance and sensibility to warfarin. *Rev. Arch Med Camagüet* Vol19 2015.

8. Isaza C, Henao J, Beltran L. Resistencia y sensibilidad a warfarina. [Internet]. Rev Investigaciones andina. No. 20 Vol. 12. 2010 [citado 19 de mayo 2024]. Disponible en: <https://revia.areandina.edu.co/index.php/IA/article/view/238/256>
9. Isaza C, Henao J, Beltran L, porras G, et al. Factores genéticos y ambientales asociados con la respuesta a warfarina en pacientes colombianos. [Internet]. Rev. Biomédica 2010;30:410-20. [citado 19 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84316250014.pdf>
10. Negaresh S, Silva A, Corriols M. Polimorfismos genéticos CYP2C9 y VKORC1-1639 implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de Warfarina en población latinoamericana. [Internet] Revista Torreón Universitario. 2021;10(27):76–91. D [citado 19 de mayo 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/torreon.v10i27.10842>
11. Zhao L, Zhai Z, Li P. One Rare Warfarin Resistance Case and Possible Mechanism Exploration. [Internet] Pharmgenomics Pers Med. 2023;Volume 16:609–15. [citado 19 mayo 2024]. Disponible en: [10.2147/PGPM.S404474](https://doi.org/10.2147/PGPM.S404474)
12. Polo J, Pallares V, Turegano M, Romero J, Prieto M, Cinza S. Situación actual de los anticoagulantes orales de acción directa en atención primaria de España. [Internet]. Medicina de Familia SEMERGEN. 2024;50(3):102136. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9401950>
13. Valladares B, Delgadillo L, Zaragoza A, Rivero N, et al. Diagnóstico de warfarina en muestras remitidas al CIESA durante el período 2015-2018. [Internet]. Una problemática recurrente. J.Selva Andina Anim. Sci. 2021 [citado 19 de mayo 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2311-25812021000100003&lng=es.
14. Malik J, Ishaq U, Javed N, Baig MA, Javaid M. Genetic Warfarin-Resistance Resulting in Surgery to Change a Prosthetic Valve. [Internet]. Eur J Case Rep Intern Med. [citado 19 de mayo 2024] 2020;7(11):001851. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7654999/pdf/1851-1-15629-1-10-20200803.pdf>
15. Universidad Católica de Cuenca. Líneas De Investigación Institucionales. Univ CatolCuenca . 2020;88–148

16. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud ,. 2019;2013–7
17. Erkan D, Ortel T. Antiphospholipid syndrome: Management. UpToDate.[internet]. 2024. [citado 19 de mayo 2024] Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/antiphospholipid-syndrome-management/print?search=sindrome+antifosfolipidico&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
18. Society guideline links: Antiphospholipid syndrome. Thrombosis Canada: Clinical guide on thrombophilia – Antiphospholipid antibody syndrome [internet]. 2022. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/society-guideline-links-antiphospholipid-syndrome?search=sindrome+antifosfolipidico&source=search_result&selectedTitle=8%7E150&usage_type=default&display_rank=8
19. Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype. [Internet]2018. National Center for Biotechnology Information. [citado 22 de octubre 2024] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/>
20. Ansell JE. Anticoagulation Reversal. DynaMed. EBSCO Information Services. [citado 22 de octubre 2024] disponible en: <https://www.dynamed.com/management/anticoagulation-reversal>
21. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. [internet] 2020; 18: 2126–2137 [citado 22 de octubre 2024] Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14935>
22. Tektonidou, M. Andreoli, L. Limper, M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Annals of the Rheumatic Diseases [internet]. 2019;78:1296-1304. [citado 22 de octubre 2024] Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/10/1296.full.pdf>



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Ana Paula Avila Roura, portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106755911. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación "**ENFERMEDAD TROMBÓTICA Y RESISTENCIA A LA WARFARINA RELACIONADA CON ALTERACIÓN GENÉTICA. REPORTE DE CASO**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26/03/2026

F:

Ana Paula Avila Roura

CI: 0106755911

www.ucacue.edu.ec