



**Universitat de les
Illes Balears**

Interacción de alimentos ricos en vitamina k en pacientes que toman warfarina (anticoagulante oral)

Fernanda Ibáñez Camacho

(Especialista en hematología y hemoterapia, Universidad de Murcia,)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Junio, 2018

Firmas

Autor

I

*Fernanda
Ibáñez Camacho 31/05/2018
[Fecha]*

Certificado

*Miguel David Ferrer Reynés
Tutor del Trabajo*

Aceptado

*Josep A. Tur
Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana*

INDICE

1. ANTECEDENTES.....	4
2. HIPOTESIS.....	12
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
5. PLAN DE TRABAJO.....	16
6. ANEXOS.....	17
7. BIBLIOGRAFIA.....	27

ANTECEDENTES

1. Coagulación sanguínea:

La vitamina K, es una vitamina liposoluble necesaria para la carboxilación de los residuos glutámicos de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, (factores de la vía extrínseca) proteína C y S.

Existen dos vías de adquisición en el organismo de vitamina K: K1 ó filoquinona (2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona), de origen vegetal, presente en la dieta y la K2, ó menaquinona, de origen bacteriano que difieren en el número de unidades isoprenoides que se encuentran en la cadena lateral(1).

La vitamina K actúa como coenzima de la enzima *γ glutamilcarboxilasa* que determina la carboxilación de residuos de ácido glutámico de ciertas proteínas para formar el aminoácido ácido γ -carboxiglutámico (GLA).

La carboxilación de los factores de coagulación se producirá sólo si dicha enzima (*γ glutamilcarboxilasa*) es capaz de convertir al mismo tiempo la forma reducida de la vitamina K (la hidroquinona, KH₂) en la forma oxidada (epóxido de vitamina K, KO). El epóxido de vitamina K es reciclado de vuelta, a su vez, produciéndose vitamina K e hidroquinona mediante otra enzima: *la vitamina K epóxido reductasa*, o VKOR (2).

Figura 1.

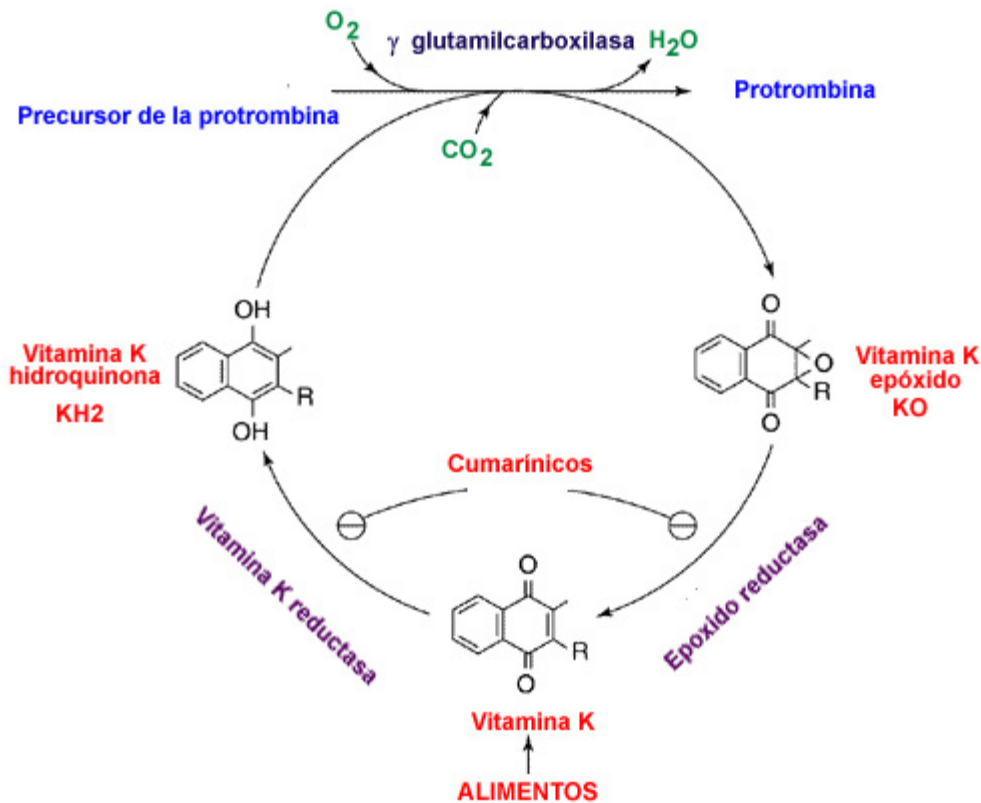


Figura1. Inhibición enzimática cumarínicos.

Algunos fármacos anticoagulantes cumarínicos como la warfarina, desempeñan su acción al inhibir a la VKOR bloqueando la formación de vitamina KH_2 , lo que conduce a una disminución en algunos factores de coagulación, que se explica en el siguiente apartado.

2. La warfarina:

La warfarina es un derivado sintético de la cumarina, una sustancia química que se encuentra de forma natural en muchas plantas, en particular en la *Asperula odorata*. La warfarina, y las cumarinas relacionadas, intervienen en la coagulación sanguínea mediante la inhibición de la vitamina K epóxido reductasa (VKOR), una enzima que como ya se ha comentado en el apartado anterior, recicla la vitamina K oxidada a su forma reducida después de que haya participado en la carboxilación de varias proteínas de la coagulación de la sangre. Al bloquear este ciclo por tanto, no se produce la reducción de la VK a su forma activa. Por esta razón, los medicamentos de esta clase también se conocen como antagonistas de la vitamina K (AVK). Figura 2.

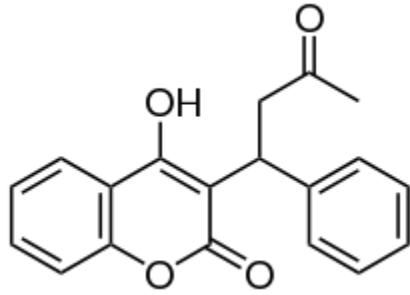


Figura 2. Estructura química de la warfarina.

La warfarina, es por tanto, un AVK que actúa como anticoagulante oral ampliamente utilizado en la clínica diaria con el objetivo de reducir los problemas tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o con implantación de prótesis en las válvulas cardíacas (3), con una reducción de riesgo de trombosis aproximadamente del 64% y una disminución de la mortalidad por todas las causas en un 26% (4). Además, es uno de los medicamentos que causa más ingresos hospitalarios, debidos principalmente a episodios de sangrado, situación que se atribuye, además de su reconocida variabilidad farmacocinética y farmacodinamia (5,6), a la variabilidad genética de la isoenzima CYP2C9 (7) , a su utilización en pacientes de edad avanzada (8) y a la alta probabilidad que tiene de presentar interacciones medicamentosas .

Los episodios hemorrágicos graves y mortales ocurren a una tasa de 7.2 y 1.3 / 100 pacientes por año, respectivamente, de acuerdo con un metanálisis de 33 estudios (31).

Incremento de actividad anticoagulante	Disminución de actividad anticoagulante
Acetaminofén	Azatioprina
Alcohol	Carbamazepina
Amiodarona	Haloperidol
Antitiroideos.	Rifampicina
Metronidazol	Anticonceptivos orales.
Macrolidos	
Diclofenaco	
Hormona tiroidea	
Ciprofloxacino	
Cefalosporinas.	

Tabla 1. Interacciones medicamentosas comunes de warfarina.

Las interacciones farmacológicas (Tabla 1) se han correlacionado con incremento de las tasas de sangrado, así como con dificultad para obtener valores terapéuticos de anticoagulación según sea el caso, a través de mecanismos que incluyen: disfunción plaquetaria (AAS, clopidogrel), irritación gástrica directa (antiinflamatorios no esteroides, (AINES), interferencia en el metabolismo (amiodarona, rifampicina),

disminución síntesis de vitamina K (antibióticos), interferencia con metabolismo de vitamina K (acetaminofén). Dentro de los grupos de medicamentos usados frecuentemente debe resaltarse que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) selectivos, así como el pantoprazol se han relacionado con menores efectos adversos dentro del grupo de los AINES, e inhibidores de bomba de protones respectivamente. En el caso de los pacientes en tratamiento crónico con warfarina, puede ser necesaria la utilización de analgésicos, los cuales pueden aumentar el riesgo de hemorragia. En este sentido, existe evidencia de la capacidad que tienen ciertos fármacos como los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por diferentes mecanismos, de presentar interacción con la warfarina (12).

Este fármaco posee un estrecho margen de acción y requiere una estrecha vigilancia debido a su estrecho rango terapéutico (9), lo cual hace que pequeños cambios en las concentraciones sanguíneas generen algunas de las reacciones adversas propias del mismo siendo las principales el sangrado y la formación de trombos, aumentando con ello la mortalidad (10).

Por todo ello, es necesario en la práctica clínica monitorizar la respuesta del fármaco. El test de laboratorio que se utiliza universalmente para su medida es el TIEMPO DE PROTOMBINA (TP) que es un análisis de sangre que mide cuánto tarda la sangre en coagular. Se puede utilizar para verificar problemas de hemorragia. También se utiliza para comprobar si está funcionando el anticoagulante oral.

El TP también puede llamarse prueba de I.N.R. El I.N.R. significa “Ratio Internacional Normalizado” y es una expresión del tiempo de protrombina. El I.N.R. unifica los resultados del tiempo de protrombina independientemente del laboratorio donde se haya realizado el análisis. Para ello, se utiliza una fórmula de cálculo:

$INR = (TP \text{ problema} / TP \text{ del plasma control})^{ISI}$ donde ISI o índice de sensibilidad internacional es una variable dependiente del tipo y lote de tromboplastina (reactivo necesario para analizar el TP) que facilita el fabricante y que compara su respuesta con la de la tromboplastina de referencia facilitada por la OMS. Cuanto más se asemeja la tromboplastina problema a la de la OMS, más se aproxima el ISI a un valor de 1.

El INR le permite al médico entender los resultados del mismo modo aun cuando provengan de laboratorios y métodos de prueba diferentes. De hecho, en algunos laboratorios, solo se reporta el INR; no se reporta el PT.

En cuanto a su farmacocinética, *tabla 2*, después de una dosis oral, la warfarina se absorbe prácticamente en su totalidad con una concentración plasmática máxima observada en las primeras 4 horas. No hay diferencias apreciables en los volúmenes de distribución después de una dosis única de warfarina por vía oral o intravenosa, siendo este volumen relativamente pequeño (0.14 litros/kg). Sin embargo, la fase de distribución es más larga después de la administración oral. Las concentraciones de warfarina en el plasma fetal son próximas a las de la madre, si bien el fármaco no ha sido detectado en la leche materna, aproximadamente el 99% del fármaco se une a las proteínas del plasma.

Metabolismo: la eliminación de la warfarina se realiza casi completamente por metabolización por las enzimas microsomales hepáticas (citocromo P-450) originando metabolitos hidroxilados inactivos o reducidos. Estos metabolitos son eliminados preferentemente por la orina.

Excreción: la semi-vida terminal de la warfarina después de una dosis única es de una semana aproximadamente, si bien la semi-vida efectiva suele ser de una media de 40 horas.

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de la warfarina en los ancianos y los jóvenes. Sin embargo los las personas mayores (> 60 años) parecen mostrar una respuesta TP/INR mayor de la esperada en respuesta a los efectos anticoagulantes de la warfarina. A medida que aumenta la edad, se requieren dosis menores de warfarina para producir el mismo nivel terapéutico de anticoagulación.

La insuficiencia renal parece tener un efecto inapreciable sobre los efectos anticoagulantes de la warfarina, de modo que no son necesarias restricciones de las dosis. Por el contrario, la insuficiencia hepática puede potenciar los efectos de la warfarina debido a un deterioro de la síntesis de los factores de coagulación y una reducción de la metabolización del fármaco.


PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	ACENOCUMAROL	WARFARINA
Semivida eliminación-horas	5-9	30-40
Días hasta alcanzar acción terapéutica desde el inicio	2-3	4-5
Días que se mantienen su efecto desde la suspensión	2	2-5
Unión a proteínas plasmáticas	98%-Interacciones	
Metabolismo	Hepático (metabolitos sin actividad anticoagulante)- Interacciones	
Excreción	Renal	

Tabla 2. Farmacocinética dicumarínicos

3. Efectos de la dieta en la eficacia de la warfarina:

En la farmacoterapia del fármaco, las interacciones medicamentosas son un tema importante, debido a que su presentación puede causar problemas de efectividad o seguridad de la misma. Por ello, el conocimiento del mecanismo de la interacción y su efecto sobre la efectividad o seguridad de la farmacoterapia facilita a los profesionales de la salud definir la estrategia farmacoterapéutica con mayor probabilidad de efectividad y seguridad (11). Sin embargo, no sólo los fármacos pueden interactuar con los anticoagulantes orales, ya que los alimentos ricos en vitamina k, juegan un papel muy importante en la interacción con los anticoagulantes orales, disminuyendo el efecto del fármaco en dichos pacientes (13,14). Así pues, tanto la asociación americana del corazón (AHA) como la sociedad europea cardiológica (ACC) reportan que la toma de alimentos ricos en vitamina K, reduce el efecto anticoagulante de la warfarina (15).

A menudo, se brinda asesoramiento educativo a los pacientes que comienzan el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK). Se hace un gran énfasis en la información nutricional. La creencia común es que la ingesta de vitamina K en la dieta podría contrarrestar el efecto anticoagulante de los AVK y, durante muchos años, se ha desalentado a los pacientes a consumir alimentos ricos en vitamina K, como las verduras de hoja verde, *Tabla 3*. Por lo tanto, durante muchos años, se ha recomendado a los pacientes tratados con AVK que reduzcan el contenido de vitamina K en la dieta para evitar una interacción alimento-fármaco que influya en la estabilidad de la anticoagulación.

Alimento	Vitamina K microgramos ($\mu\text{g}/100\text{ gr}$)
Col verde o rizado	440
Espinaca	380
Aceite de soja	193
Brócoli	180
Repollito de brusellas	177
Aceite de canela	127
Espárragos	122
Aceite de semillas de algodón	60
Aceite de oliva	55
margarina	42
mayonesa	41
Lechuga iceberg	35
Judías verdes	33

Tabla 3. Alimentos ricos en vitamina K.

Este supuesto fue uno de los impulsores para el desarrollo y la introducción de los anticoagulantes orales que no son VKA, los NOAC, anteriormente denominados nuevos o novedosos anticoagulantes orales (16). En la actualidad existen tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) (17) con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento anti-trombótico en diferentes situaciones, (18-20) como el tratamiento de la FA y el TEV. El amplio margen terapéutico, la escasa variabilidad interindividual, el que pueda administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y con pocas interacciones, son las ventajas que ofrecen frente a los AVK. Al con-

trario que los AVK, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina (Factor II) o el factor Xa directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos.

Este tema también ha sido destacado por varias sociedades internacionales como las citadas anteriormente (AHA y ACC), pero sigue habiendo incertidumbre sobre cuál podría ser la dieta más apropiada para sugerir a los pacientes en el tratamiento anticoagulante con AVK. En particular, la Guía de Fundación 2003 AHA / ACC a Tratamiento con warfarina (21) informó que el aumento de la ingesta de la dieta de vitamina K, suficiente para reducir la respuesta anticoagulante a la warfarina, se produce en pacientes que consumen vegetales verdes, pero esta indicación fue apoyada por un estudio en referencia a la vitamina K en suplementación, en lugar de la ingesta de vitamina K en la dieta (21).

Franco et al (22) encontraron que en 39 pacientes en tratamiento con AVK con varias indicaciones, el consumo de varios alimentos ricos en vitamina K, particularmente lechuga, verduras de primavera y otras verduras, aumentó significativamente durante la semana previa a la dosificación de INR ($P \leq 0.05$), en el grupo de pacientes con un INR <2 . Por el contrario, entre los pacientes con un INR > 4 , el consumo de los mismos alimentos se redujo significativamente ($P \leq 0.05$). Calcularon una puntuación de ingesta de vitamina K que se asoció inversamente con el nivel de anticoagulación.

En un estudio que incluyó 115 pacientes tratados con AVK por enfermedad arterial o TEV(23) la ingesta reciente de filoquinona se correlacionó inversamente con TP ($r = -0.22$, $P = 0.017$) e INR ($r = -0.23$, $P = 0.011$), mientras que hubo una asociación positiva entre el consumo habitual de vitamina K y la dosis media de warfarina ($r = 0.23$, $P = 0.011$).

Zuchinali et al (24), estimaron la ingesta media de vitamina K en 132 pacientes anticoagulados. Los autores clasificaron los alimentos en 3 grupos: alto contenido de vitamina K (380-712 $\mu\text{g} / 100 \text{ g}$): té verde, hojas de nabo y espinacas; contenido de vitamina K moderado a alto (120-180 $\mu\text{g} / 100 \text{ g}$): brócoli, coles de Bruselas, repollo, lechuga crujiente, soja o aceite de canola; contenido moderado de vitamina k (20-95 $\mu\text{g} / 100 \text{ g}$): hígado de ternera, berros, espárragos, lechuga, guisantes, repollo, rúcula y pepino con cáscara cruda. La ingesta media de vitamina K fue menor entre los pacientes que tenían un menor coeficiente de variación (CV) de INR ($<10\%$) en comparación con los pacientes inestables (CV $> 10\%$) [12 (7-14) versus 14 (7-19), respectivamente, $P = 0.012$]. Sin embargo, los autores no encontraron ninguna diferencia en el consumo de alimentos ricos en vitamina K entre los 2 grupos.

Kim et al (25) encontraron que el grupo de alta ingesta de vitamina K ($> 195,7 \mu\text{g} / \text{día}$) tenía un CV de INR menor que el grupo de baja ingesta ($<126,5 \mu\text{g} / \text{día}$) ($19,2 \pm 8,96\%$ frente a $25,5 \pm 8,61 \%$, $P < 0.05$). De manera similar, en un estudio anidado de casos y controles en 1157 pacientes de la clínica de anticoagulación de Leiden, el resultado principal estuvo representado por un INR subterapéutico incidental (<2.0 para baja intensidad <2.5 para tratamiento de alta intensidad). Se encontró una disminución del 20% en el riesgo de INR subterapéutico incidente en pacientes con una ingesta alta de vitamina K ($> 300 \mu\text{g} / \text{día}$), mientras que se observó un aumento del 33% en el riesgo en pacientes con una ingesta baja de vitamina K en la dieta ($<100 \mu\text{g} / \text{día}$).

En un análisis factorial, Rasmussen et al (26) encontraron que solo el 8% de la variación de INR podría ser atribuible al comportamiento descrito relacionado con la salud, como

la dieta, la actividad física y el peso corporal. Además, los autores encontraron una relación negativa entre la ingesta de vitamina K y la dosis de mantenimiento de warfarina.

En el estudio de Ji Na Park et al, (27) sin embargo, no se pudo encontrar una correlación estadísticamente relevante entre la ingesta habitual de vitamina K de los pacientes que toman warfarina y TTR (tiempo de rango terapéutico) y CV (coeficiente de variación) de INR. Las posibles causas de los resultados pueden inferirse por los siguientes: en primer lugar, existe la posibilidad de que la precisión de la evaluación de la ingesta de vitamina K se haya reducido y, podría haber diferencias interindividuales en la biodisponibilidad de la vitamina K en la dieta (28).

Por lo tanto, se requieren más estudios para considerar el nivel de vitamina K en plasma además de la ingesta de vitamina K.

Pocos estudios por tanto, informan de la relación entre la vitamina K dietética y el efecto anticoagulante. Se ha informado en la mayoría de ellos que una mayor ingesta de vitamina K se asocia significativamente con un menor porcentaje de TTR (29). Destacar que un estudio sobre la correlación entre la dieta mediterránea y la calidad de la anticoagulación confirmó que la dieta mediterránea no está asociada con cambios en la TTR (30).

Por último destacar que la frecuencia de trombosis asociada a warfarina en pacientes infratratados se encuentra entre 10 a 16% según cifras internacionales y se ha visto en EEUU un incremento de la prescripción en un 45% desde 1998 a 2004.

HIPOTESIS

De los datos aportados en los antecedentes, se deduce la interacción existente entre una dieta rica en vitamina K y el tratamiento anticoagulante con AVK. ¿Podrían entonces, los alimentos ricos en vitamina K afectar a la efectividad de la warfarina, bajando el rango de INR <1.5, comparado con aquellos pacientes que no cambian su dieta?

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo será determinar la interacción entre la dieta rica en vitamina K y la alteración (en este caso, disminución) del rango de INR, en la población anticoagulada del Hospital Clínico Universitario de Torrevieja en tratamiento con dicho fármaco.

Como objetivo secundario, se determinará la relevancia clínica de dicha interacción a partir del número de episodios trombóticos registrados.

MATERIAL Y METODOS

1. Diseño:

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, intervencional y descriptivo.

2. Inclusión de pacientes:

Se incluirán en éste estudio, una muestra de 38 pacientes mediante método de muestreo no probabilístico, en los que se seleccionan pacientes ambulatorios mayores de 18 años (edades comprendidas entre 34 y 96 años) del Hospital Universitario clínico de Torrevieja que toman warfarina de manera crónica, en cualquiera de sus formas de

presentación, potencia o marca comercial, desde junio de 2018 hasta junio de 2019 de acuerdo con el comité ético de investigación y previa firma de consentimiento informado. *Anexo 1*.

El cálculo de la muestra, se ha calculado según la fórmula de Murray y Larry:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot \sigma^2}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot \sigma^2}$$

donde: n:

n = es el tamaño de la muestra poblacional a obtener.

N = es el tamaño de la población total estudiada conocida: 631 sujetos.

σ =Representa la desviación estándar de la población. Utilizaremos la constante 0.5.

Z = es el valor obtenido mediante niveles de confianza del 95% que equivale a (1.96)

e = representa el límite aceptable de error muestral, 5% (0.05) será el valor usado en esta investigación.

3. Exclusión de pacientes:

Se excluirán aquellos pacientes con terapia de warfarina de corto plazo (3 meses), pacientes que tomen anticoagulación adicional (aspirina, heparina, clopidroguel), pacientes que sean menores de 18 años, que hayan tomado alcohol y aquellos con patologías diferentes a trombosis venosa profunda, trombosis pulmonar, fibrilación auricular, trombofilia hereditaria y portadores de prótesis cardíaca valvular.

4. Medición cualitativa ingesta vitamina K:

Se realizará una encuesta retrospectiva sobre la cantidad de alimentos ricos en vitamina K y se evaluará la ingesta de los mismos mediante el cálculo de los microgramos ingeridos tal y como se muestra en la *tabla 4*, de aquellos pacientes que presenten INR

entre 1.5-2 en los últimos 3 -5 días. Se incluirán cómo alimentos ricos en vitamina K: espinacas, acelgas, col verde, aceite de soja, lechuga, judías verdes, repollo y remolacha verde.

La encuesta evaluará la ingesta de dieta de vitamina K mediante consumo bajo, medio o alto, según los valores que se presentan en la *tabla 5*.

Alimento	Contenido en mcg de vit k	Porción
Espinacas	265	½ taza
acelgas	531	½ taza
Col verde	530	½ taza
Lechuga	270	½ taza
Judías verdes	300	½ taza
Brócoli	89	1 taza
Repollo	82	½ taza
Remolacha	700	1 taza
Aceite de soja	27	1 cucharada

Tabla 4. Cantidad de vit k en mcrg por porciones.

Ingesta baja (< 90 mcg/diarios)	Ingesta media (90-120 mcg/diarios)	Ingesta alta (>120 mcg/diarios)
------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------

Tabla 5. Ingesta vitamina K.

5. Medición de otros parámetros:

Para cada paciente, información clínica y parámetros de laboratorio que incluyen edad, sexo, diagnóstico de enfermedad, dosis de warfarina y resultados de INR, serán recolectados al revisar los registros médicos mediante el programa de anticoagulación TAONET. Los antecedentes de la toma de vitamina K durante el tratamiento con warfarina se determinará mediante registros médicos y encuesta realizada por el personal de enfermería de cada centro de salud correspondiente.

La información clínica y los parámetros de laboratorio se obtendrán mediante registros médicos. El efecto anticoagulante se evaluará mediante el uso de la razón internacional normalizada (INR).

Los eventos tromboticos, se evaluarán mediante exploración física y realización de eco doppler en miembros inferiores como despistaje de la trombosis venosa profunda.

6. Variables del estudio

Variable independiente: Ingesta de vitamina K

Variable dependiente principal: Rango de INR

Variable dependiente secundaria: eventos tromboticos.

7. Análisis estadístico

En este estudio, se incluirá, como variable predictora, la ingesta de vitamina K (baja, media o alta) y como segunda variable, el rango de INR (<1.5 o ≥ 1.5). Dado que se trata de dos variables cualitativas categóricas, y dado que se espera que según aumente o disminuya la ingesta de vitamina K, aumente o disminuya la frecuencia en uno de los rangos de INR, se realizará como análisis estadístico una **Chi cuadrado** para ver si hay diferencias significativas respecto a la independencia de las dos variables. Si se obtuviera diferencias significativas, se realizará la misma Chi cuadrado dos a dos para ver la dirección de la variación.

PLAN DE TRABAJO. CALENDARIO DE ACTUACION

Una vez seleccionados los pacientes, durante las dos primeras semanas, se pasará la encuesta a dicha muestra de pacientes. En la tercera semana, se realizará el test de INR y el estudio estadístico y se verificará si existe o no, relación estadística. Si se demuestra que existe relación entre la ingesta de vitamina K y el rango de INR, entre la cuarta y sexta semana, se citarán en consulta a los pacientes para facilitarles un plan de actuación con recomendaciones dietéticas, *anexo 3*. En la octava y en la undécima semana, se les volverá a citar en consulta para realización de nuevo valor de INR, y ver si está en rango o no, tras la nueva intervención dietética.

En la semana 14, aquellos pacientes que estén en rango correcto de INR, se les volverá a incluir en el calendario de control de pacientes estables.

Por último, a lo largo de las 14 semanas, aquellos pacientes con INR <1.5 , serán evaluados mediante exploración física y mediante realización de eco doppler para valorar la presencia/ausencia de trombosis venosa profunda (evento trombotico más frecuente en este tipo de población)

Semana 1-2	Encuesta
Semana 3	Control INR Estudio estadístico
Semana 4-6	Recomendaciones dietéticas
Semana 8	Control INR
Semana 11	Control INR
Semana 14	Modificación frecuencia de revisión

ANEXOS

Anexo 1. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

MODELO FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Título del Estudio	:	“Interacción de alimentos ricos en vitamina K en pacientes anticoagulados con warfarina”
N° de Protocolo	:	
Investigador Responsable	:	Fernanda Ibáñez Camacho
Lugar en que se realizará el estudio (Dpto, Sede, Facultad, etc)	:	Hospital Clínico Torrevieja Salud. Dpto de hematología. Consulta de anticoagulación.
Unidad Académica	:	
N° de teléfonos asociados al estudio	:	
Correo electrónico Investigador Responsable	:	

Este formulario de consentimiento puede tener palabras que Usted no entienda, por favor debe solicitar al investigador o persona responsable del estudio que le clarifique cualquier palabra o duda que se le presente. Usted tiene derecho a una copia de este formulario de consentimiento para pensar sobre su participación en este estudio o para discutirlo con familiares, amigos antes de tomar una decisión.

El propósito de este documento es ayudarle a tomar una decisión informada para decidir participar o no en el estudio denominado **“interacción de alimentos ricos en vitamina K en pacientes anticoagulados con warfarina”**

1.- INTRODUCCIÓN:

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación.

Antes que Usted decida participar en el estudio lea cuidadosamente este formulario y haga todas las preguntas que tenga, para asegurar que entienda los procedimientos del estudio, riesgos y beneficios; de tal forma que Usted pueda decidir voluntariamente si desea participar o no. Si luego de leer este documento tiene alguna duda, pida al investigador responsable o personal del estudio que le explique, sienta absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayuda a aclarar sus dudas. Ellos/as le deberán proporcionar toda la información que necesite para entender el estudio.

Una vez que haya comprendido el estudio y si Usted desea participar, entonces se le solicitará que firme esta forma de consentimiento, del cual recibirá una copia firmada y fechada.

2.- PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Se realiza este estudio, por el gran número de pacientes que toman anticoagulantes orales (warfarina, en este caso) y la dificultad que conlleva mantener en rango a éstos pacientes, ya que se trata de un medicamento que interacciona con varios alimentos, y las consecuencias que conllevan si no están en dicho rango terapéutico.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los pacientes que no se controlan bien con éste fármaco, son pacientes con un alto de riesgo de complicaciones (trombóticas y hemorrágicas), susceptibles a largos periodos de ingreso, con las secuelas y el gasto sanitario que ello conlleva.

4. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo determinar la relación que existe entre la toma de dieta rica en vitamina K y el rango de INR terapéutico.

5.- PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:

5.1.- En este estudio se incluyen pacientes ambulatorios mayores de 18 años del Hospital Universitario clínico de Torrevieja que toman warfarina de manera crónica, en cualquiera de sus formas de presentación, potencia o marca comercial.

5.2.- En este estudio se incluye un tamaño muestral de 38 pacientes.

6.- PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

6.1.- Usted va a ser seleccionado para contestar una encuesta referida a la toma de cierta alimentación, cuando se compruebe en sus controles que tiene un INR <2.

6.2.- Si decide participar en el estudio, se le realizarán controles de INR dentro de un cronograma de actividades establecido previamente.

6.3.- Ninguna de las actividades que se especifican causarán molestia alguna.

6.4.- El proyecto tendrá una duración de un año.

6.5.- El número de visitas se establecerá según cronograma de actividades establecido previamente.

7.- BENEFICIOS DEL ESTUDIO

7.1.- Este estudio tiene el beneficio de producir conocimiento científico con relación a las interacciones alimenticias que hay en pacientes que toman warfarina.

7.2.- En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que una dieta rica en vitamina k puede influir negativamente en la efectividad del fármaco

7.3.- Con este estudio conocerá de manera clara si usted tiene riesgo de complicaciones trombóticas al tomar dieta rica en vitamina k.

7.4.- Este estudio no considera compensación económica alguna.

8.- RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

8.1- A juicio de los investigadores el estudio no implica ningún tipo de riesgo físico o psicológico para Usted. Sus respuestas no le ocasionarán ningún riesgo ni tendrán consecuencias de ninguna naturaleza.

8.2- Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica realizarle un control de INR y Posteriormente se le pasará una encuesta acerca de los alimentos de vitamina K ingeridos en los últimos días.

9.- BENEFICIOS

9.1- Es probable que Usted no reciba ningún beneficio personal por participar en este estudio.

9.2- Su **enfermedad, condición, síntomas, fenómeno social**, podrían mejorar como resultado de su participación en este estudio, sin embargo, no existen garantías que ello ocurra.

9.3- Este estudio tiene el beneficio de producir conocimiento científico para determinar la relación que existe entre la toma de dieta rica en vitamina K y el rango de INR terapéutico.

9.4- Los hallazgos que arroje la investigación podrían aportar a la ciencia para un mejor tratamiento para el futuro de enfermedades que requieren anticoagulación).

10.- TIEMPO:

10.1- ¿Cuánto tiempo me tomará participar en este estudio?

El estudio durará 14 semanas desde la realización de la primera encuesta.

10.2- El número de visitas del participante se realizará en la consulta de anticoagulación según el cronograma que se adjunta:

Semana 1-2	Encuesta
Semana 3	Estudio estadístico
Semana 4-6	Recomendaciones dietéticas
Semana 8	Control INR
Semana 11	Control INR
Semana 14	Modificación frecuencia de revisión

12.- CONFIDENCIALIDAD Y ALMACENAMIENTO INFORMACIÓN

Solamente, la investigadora principal, Dra Ibáñez, tendrá acceso a los datos en que puedan identificar a un participante (directa o indirectamente. No divulgaremos ninguna información proporcionada por usted durante la investigación. Cuando los resultados de la investigación sean publicados o se discutan en conferencias científicas, no se incluirá información que pueda revelar su identidad. Toda divulgación de la información obtenida se realizará con fines científicos y/o pedagógicos.

13.- VOLUNTARIEDAD

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede decidir participar o no en este proyecto, su decisión de participar o no en este proyecto no afectará la atención que puede seguir recibiendo.

Usted podrá retirarse de la investigación en cualquier momento. Retirarse no tiene ninguna consecuencia para Usted.

14.- PREGUNTAS/INFORMACIÓN:

14.1- Usted tiene derecho a clarificar todas las dudas que se le presenten, podrá solicitar información más detallada sobre la investigación o algún tema relacionado con el estudio, en el momento que desee, debe comunicarse con la investigadora principal la Dra Ibáñez ,teléfono xxxxxxxx

14.2- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

14.3- Cuando ocurran cambios en las condiciones o en los procedimientos de un estudio y también en estudios de largo plazo, el investigador responsable deberá Renovar el Consentimiento.

15. COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

15.1- El Comité Ético Científico del Hospital Clínico de Torre Vieja Salud, revisó y avaló la realización de este estudio. El Comité es un grupo de personas independientes del estudio, que evalúa el cumplimiento de la normativa ética nacional e internacional y asegurar la protección de los derechos, la seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en una investigación.

15.2- Si Usted tiene dudas o consultas sobre sus derechos como participante de la investigación debe comunicarse con el Comité Ético Científico del Hospital Clínico de Torre Vieja Salud.

15.3- Con el propósito de velar por el fiel cumplimiento del Consentimiento Informado, es posible que Usted sea contactado por algún integrante del Comité para realizar una breve entrevista o encuesta, en forma personal, telefónica o electrónica. El investigador responsable del estudio estará al tanto de la comunicación entre Usted y el Comité. Usted puede negarse a participar de la encuesta, sin que afecte su participación en el estudio.

16. DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES

16.1- He leído, comprendido y discutido la información anterior con el investigador responsable del estudio y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria.

16.2- Mi participación en este estudio es voluntaria, podré renunciar a participar en cualquier momento, sin causa y sin responsabilidad alguna.

16.3- Si durante el transcurso de la investigación, surge información relevante para continuar participando en el estudio, el investigador deberá entregar esta información.

16.4- He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos y/o educativos.

16.7- Si durante el transcurso de la investigación me surgen dudas respecto a la investigación o sobre mi participación en el estudio, puedo contactar con la investigadora responsable, Dra Ibáñez teléfono..... correo electrónico.....

Acepto participar en este estudio de investigación titulado “**Interacción de alimentos ricos en vitamina K en pacientes anticoagulados con warfarina..**”
Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1 Fecha

Testigo 2 Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

17. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

“Interacción alimentos ricos en vitamina K en pacientes anticoagulados con warfarina”

Investigador principal: Fernanda Ibáñez Camacho.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Clínico Torre Vieja Salud.

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paci

Anexo 2. ENCUESTA PACIENTES WARFARINA

ENCUESTA DIETA VITAMINA K EN PACIENTES QUE TOMAN AVK POR PARTE DEL PERSONAL MEDICO

1. ¿Ha ingerido en los últimos 3- 5 días, alimentos como espinacas, acelgas, col verde, aceite de soja lechuga, espárragos, judías verdes, repollo y remolacha verde?
2. Si es afirmativo, ¿qué cantidad y cuando lo tomó?
3. Si no ha sido así, ¿ha tomado algún fármaco de nueva introducción?
4. ¿Ha presenciado episodios de trombosis o sangrado en las últimas 48 horas?
5. ¿Ha tomado correctamente la medicación en los últimos 3-5 días?
6. ¿Ha ingerido alcohol en los últimos 3-5 días?

Anexo 3. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

-Llevar una dieta saludable, variada y constante, sin realizar cambios bruscos.

-Las verduras de hoja verde, como las acelgas, las espinacas, el brócoli o la coliflor, son alimentos ricos en vitamina K. Si bien es cierto que estos alimentos son saludables, es recomendable tomarlos de manera constante en vez de suprimirlos.

-Disminuir el consumo de grasas animales, como la mantequilla, la bollería industrial o los embutidos, porque pueden comprometer la salud cardiovascular.

-Evitar el alcohol y algunos alimentos ricos en vitamina E, como el zumo de arándanos, porque diluyen la sangre.

-Los suplementos vitamínicos solo deben tomarse bajo el asesoramiento de un especialista.

-Tener especial atención con algunos medicamentos y antibióticos porque también pueden interferir en la coagulación de la sangre.

BIBLIOGRAFIA

1. Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval PMenaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr.* 2013; 4 : 463-473] [[PubMed](#)]
2. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Anticoagulantes orales. Mecanismo de acción, efectividad clínica y rango terapéutico óptimo. *Pecho.* 1995; 108 : 231S-246S.
3. Meckley L, Gudgeon J, Anderson J, et al. A policy model to evaluate the benefits, risks and costs of warfarin pharmacogenomic testing. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 61–74.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanálisis: terapia antitrombótica para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular . *Ann Intern Med* 2007; 146 : 857-867.[[PubMed](#)]
5. Fihn S, Callahan C, Martin D, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-9.
6. Hylek E, Heiman H, Skates S, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-62.
7. Joffe H, Xu R, Johnson F, et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1123-8.
8. Hirsh J, Dalen J, Anderson D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8S-21S.
9. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. La farmacología y el manejo de los antagonistas de la vitamina K: la Séptima Conferencia ACCP sobre terapia antitrombótica y trombolítica. *Pecho.* 2004; 126 : 204S-233S.
10. Blanco HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparación de los resultados entre los pacientes asignados al azar a la terapia con warfarina según el control anticoagulante: resultados de SPORTIF III y V. *Arch Intern Med.* 2007; 167 : 239-245. [[PubMed](#)]

11. Ko Y, Malone D, Skrepnek G, et al. Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers. *Drug Saf* 2008; 31: 525-36.
12. Yurgaki J, Rodriguez F. Warfarina: uso contemporáneo. *Rev Fac Med* 2009; 17.
13. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165:1095–1106.
14. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 1995;108:231S–246S
15. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al., American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1633–1652.
16. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, et al. Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (NOAC): ya no son nuevos ni novedosos. *Thromb Haemost* 2014; 111 : 781-782. [[PubMed](#)]
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 : 1139-1151. [[PubMed](#)]
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, y col. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 : 981-992. [[PubMed](#)]
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, y col. Rivaroxaban versus warfarin in the fibrillation atrial no valvular. *N Engl J Med* 2011; 365 : 883-891. [[PubMed](#)]
20. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, y col. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 : 2093-2104. [[PubMed](#)]
21. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, y col. American Heart Association / American College of Cardiology F. American Heart Association / American College of Cardiology Foundation guía para la terapia con warfarina. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 : 1633-1652. [[PubMed](#)]
22. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, et al. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004; 116:651–656. [[PubMed](#)]
23. Custodio das Dores SM, Booth SL, Martini LA, et al. Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin: a factor analysis. *Eur J Nutr* 2007; 46:147–154. [[PubMed](#)]
24. Zuchinali P, Souza GC, de Assis MC, et al. Dietary vitamin K intake and stability of anticoagulation with coumarins: evidence derived from a clinical trial. *Nutr Hosp* 2012; 27:1987–1992. [[PubMed](#)]

25. Kim KH, Choi WS, Lee JH, et al. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost* 2010; 104:755–759. [PubMed]
26. Rasmussen MA, Skov J, Bladbjerg EM, et al. Multivariate analysis of the relation between diet and warfarin dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:321–328. [PubMed]
27. [Ji Na Park](#), [Ji Sun Lee](#), [Min Young Noh](#), and [Mi-Kyung Sung](#). Association Between Usual Vitamin K Intake and Anticoagulation in Patients Under Warfarin Therapy. Published online 2015 Oct 31. doi: [10.7762/cnr.2015.4.4.235](https://doi.org/10.7762/cnr.2015.4.4.235). . 2015 Oct; 4(4): 235–241.
28. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev.* 2012;26:1–14. [PubMed]
29. Leblanc C, Presse N, Lalonde G, Dumas S, Ferland G. Higher vitamin K intake is associated with better INR control and a decreased need for INR tests in long-term warfarin therapy. *Thromb Res.* 2014;134:210–212. [PubMed]
30. Pignatelli P, Pastori D, Vicario T, Bucci T, Del Ben M, Russo R, Tanzilli A, Nardoni ML, Bartimoccia S, Nocella C, Ferro D, Saliola M, Cangemi R, Lip GY, Violi F. Relationship between Mediterranean diet and time in therapeutic range in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists. *Europace.* 2015;17:1223–1228. [PubMed]
31. Linkins LA , Choi PT , Douketis JD . Impacto clínico de la hemorragia en pacientes que toman tratamiento anticoagulante oral para la tromboembolia venosa: un metanálisis . *Ann Intern Med* 2003; **139** : 893-900.