

UCUENCA

Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Nutrición y Dietética

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO –
NUTRIENTE Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO CON WARFARINA COMO AGENTE ANTITROMBÓTICO

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
Licenciado en Nutrición y Dietética**

Modalidad: Proyecto de investigación

Autoras:

Andrea María Cárdenas Romero CI: 0302516273

Correo electrónico: angymariacar_98@hotmail.com

María Pamela Tejada Bueno CI: 0107288169

Correo electrónico: tejadapamela@hotmail.com

Directora:

BQF. Adriana Monserath Orellana Paucar, PhD. CI: 0103903142

Cuenca – Ecuador

10 - junio - 2022

RESUMEN

Antecedentes. La combinación entre medicamentos con alimentos y medicamentos con plantas medicinales, podría generar efectos secundarios beneficiosos o tóxicos para el paciente.

La warfarina es un anticoagulante y la vitamina K un cofactor que favorece a la coagulación, por lo que al administrarlos conjuntamente se antagonizan. Por ejemplo, los alimentos ricos en vitamina K administrados conjuntamente con warfarina genera una interacción medicamento–alimento, inhibiendo su acción.

Objetivos. Compilar y analizar la información científica clínicamente relevante de las interacciones medicamento – alimento o medicamento - planta medicinal en el tratamiento farmacológico con warfarina como agente antitrombótico.

Metodología. Revisión sistemática de estudios originales sobre las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal, en el tratamiento farmacológico con warfarina como agente antitrombótico.

Resultados. Se obtuvieron 1.539 artículos según los criterios de búsqueda en tres bases de datos, luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión se incluyeron 8 estudios para su revisión y análisis.

Conclusiones. La evaluación de calidad de los estudios se realizó mediante los criterios GRADE y BRIGGS. Se concluyó que la administración conjunta de alimentos y plantas medicinales con warfarina, en la mayoría de los casos, no genera interacciones farmacológicas. Sin embargo, existen excepciones importantes en las que se puede producir sinergismo o antagonismo.

Palabras clave. Interacción. Medicamento-Nutriente. Medicamento-Planta Medicinal. Interacción Farmacológica. Warfarina. Tromboembolismo.

ABSTRACT

Background

The combination of drugs with food and drugs with herbs could generate beneficial or toxic side effects for the patients.

Warfarin is an anticoagulant and vitamin K is a cofactor that favors coagulation. When administered together they antagonize each other. For example, foods rich in vitamin K and warfarin generate a drug-food interaction, inhibiting its action.

Aims

To compile and analyze clinically relevant scientific information on drug-food or drug-herbs interactions in the pharmacological treatment with warfarin as an antithrombotic agent.

Methodology

Systematic review of studies on drug-nutrient and drug-herbs interactions in the pharmacological treatment with warfarin as an antithrombotic agent.

Results

1.539 articles were obtained according to the search criteria in three databases, after applying inclusion and exclusion criteria, eight studies were included for further review and analysis.

Conclusions

GRADE and Briggs criteria were applied for quality evaluation of these articles. The joint administration of food and herbs with warfarin does not generate drug interaction in most of the cases. However, there are important exceptions in which synergism or antagonism can occur.

Key Words

Interaction. Drug-Nutrient. Drug-Medicinal Plant. Interaction Pharmacological. Warfarin. Tromboembolism.

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
Background	3
ÍNDICE	4
AGRADECIMIENTO	11
DEDICATORIA	12
DEDICATORIA	13
CAPÍTULO I	14
1.1. INTRODUCCIÓN	14
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.3. JUSTIFICACIÓN	15
CAPÍTULO II	17
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1 Antecedentes	17
2.2 Fármaco	18
2.3 Warfarina como agente antitrombótico	18
2.4 Interacciones farmacológicas: farmacocinéticas y farmacodinámicas	19
2.5 Interacciones farmacocinéticas	20
2.6 Interacciones farmacodinámicas	21
2.7 Interacciones medicamento - nutriente y medicamento - planta medicinal	22
2.8 Principales aspectos que condicionan las interacciones farmacológicas	22
CAPÍTULO III	27
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	27

CAPÍTULO IV	28
4. METODOLOGÍA.....	28
4.1 Tipo de estudio.....	28
4.2 Universo y muestra	28
4.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	28
4.4 Variables en estudio.....	29
4.5 Métodos, técnicas e instrumentos	30
Autorización	32
Capacitación	32
Supervisión	32
4.6 Plan de Tabulación y Análisis.....	33
4.7 Aspectos Éticos.....	33
4.8 Recursos	33
CAPÍTULO V	34
5. RESULTADOS.....	34
5.1 Resultados de la búsqueda	34
CAPÍTULO VI	85
6. DISCUSIÓN.....	85
Interacción Warfarina-Leche de soja	85
Interacción Warfarina- arándano rojo	85
Interacción Warfarina-Píldora de goteo de Danshen	86
Interacción Warfarina- <i>Lycium barbarum</i>	87
Interacción Warfarina- medicina china	87
Interacción Warfarina -Medicina complementaria.....	88

Interacción Warfarina Hierbas medicinales (San Juan, Ginseng, Ginko, Jengibre)

88

Interacción Warfarina- Ginko y Jengibre	89
CAPÍTULO VII	91
7.CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	91
7.1 Conclusiones.....	91
7.2 Recomendaciones	93
CAPÍTULO VIII.....	95
8.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Andrea María Cárdenas Romero en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO – NUTRIENTE Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON WARFARINA COMO AGENTE ANTITROMBÓTICO", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de junio de 2022.



Andrea María Cárdenas Romero
C.I: 0302516273

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

María Pamela Tejada Bueno en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO – NUTRIENTE Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON WARFARINA COMO AGENTE ANTITROMBÓTICO", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de junio de 2022.



María Pamela Tejada Bueno
C.I: 0107288169

Cláusula de Propiedad Intelectual

Andrea María Cárdenas Romero, autora del trabajo de titulación "REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO – NUTRIENTE Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON WARFARINA COMO AGENTE ANTITROMBÓTICO", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 10 de junio de 2022



Andrea María Cárdenas Romero
C.I: 0302516273

Cláusula de Propiedad Intelectual

María Pamela Tejada Bueno, autora del trabajo de titulación "REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO – NUTRIENTE Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON WARFARINA COMO AGENTE ANTITROMBÓTICO", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 10 de junio de 2022



María Pamela Tejada Bueno
C.I: 0107288169

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Universidad de Cuenca por abrirnos las puertas y permitirnos realizar nuestros estudios en tan prestigiosa universidad, a la vez a todas las personas que fueron nuestros docentes durante nuestros años de formación académica trasmitiéndonos sus conocimientos y fomentándonos a buscar el conocimiento propio. Agradecemos de manera especial a la Doctora Adriana Orellana por ser nuestra profesora y acceder a ser nuestra tutora en nuestro trabajo de titulación, esperamos que siga siendo una excelente docente y persona.

DEDICATORIA

Primeramente, se lo dedico a Dios y a la Virgen por iluminarme y nunca dejarme sola durante toda mi formación académica.

A mis padres Raúl y Daicy por el apoyo incondicional brindado en todos mis años de estudio, siempre sacrificando sueños o anhelos propios para cumplir los míos.

A mis hermanos Raúl y Mateo por apoyarme y atender mis favores siempre que los pedía.

A mis abuelitos Jorge y Nuri por apoyarme, alentarme y sacarme de cualquier apuro o imprevisto que surgía.

A mis padrinos Jorge y Fanny por estar presentes durante toda mi carrera, brindarme amor, apoyo y conocimiento.

A mi nutri amiga y ahora colega, por siempre estar presente desde el primer día de universidad hasta el último día de internado.

A mis mejores amigas por apoyarme en cada decisión y por siempre estar orgullosas de mis logros.

Este trabajo de titulación es el logro final de todo el esfuerzo, sacrificio, noches de desvelo, risas y llantos durante 5 largos años, me lo dedico a mí, por no soltar la toalla y siempre querer superarme, soy mi mejor proyecto y esto es el inicio de algo grande.

Con Cariño Andre

DEDICATORIA

Primeramente, este trabajo de titulación a Dios por darme la sabiduría, iluminarme y permitirme culminar con mi formación académica en la Universidad de Cuenca.

A mi madre, María Luisa por brindarme la vida y apoyarme en todas las decisiones que he tomado en mis años de formación académica, por impulsarme a cumplir mis sueños y metas, por brindarme su amor incondicional a pesar de mis falencias.

A mi familia por ser un pilar fundamental durante toda mi vida y enseñarme buenos valores.

A mi compañera de curso, cómplice, y compañera de trabajo de titulación por incentivar me a seguir adelante y apoyarme durante todos los años de estudio, por estar presente en los buenos y malos momentos.

A mis amigas por siempre confiar en mi y apoyarme durante las etapas buenas y malas, por impulsarme a ser mejor persona y ayudarme a confiar en mí.

Este trabajo de titulación es el esfuerzo final realizado después de 5 años de estudio, sacrificio, lágrimas, risas y momentos inolvidables por lo que me lo dedico a mí por ser persistente y lograr con todas las metas propuestas.

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

Una interacción farmacológica es considerada un evento en el que una sustancia afecta la acción de un fármaco, aumentando o disminuyendo el efecto del mismo. Dichas interacciones pueden ocurrir por accidente o desconocimiento de los agentes activos involucrados en la combinación, pudiendo ser medicamento - nutriente o medicamento - planta medicinal. Dentro de la clasificación de interacción farmacológica existen dos tipos: a) las interacciones farmacocinéticas, que afectan cualquiera de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco y b) las interacciones farmacodinámicas, que alteran el efecto del fármaco en el organismo en el órgano diana. Al existir varios principios activos en las plantas medicinales y alimentos, algunos conocidos y otros no, es muy probable que se produzcan interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas al realizar la administración de la warfarina conjuntamente con algún alimento o planta medicinal.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Ecuador, la combinación de medicamentos con alimentos o plantas medicinales es una práctica que se la realiza comúnmente y en su mayoría es influenciada culturalmente por los saberes ancestrales asociados con el uso terapéutico de plantas medicinales o por la facilidad de recordar el momento de la toma del medicamento al asociarlo con los tiempos de comida. Incluso en la práctica, algunos profesionales de la salud al momento de prescribir una receta lo recomiendan de esta manera.

Estas interacciones medicamento – nutriente, medicamento - planta medicinal son producidas por tres factores, el primero por un reducido tiempo de consulta entre el

médico y el paciente para manifestar el horario de toma de medicamentos y su correcta administración. El segundo la falta de acceso a información oficial, que en la mayoría de ocasiones el paciente la suple con la influencia de las redes sociales o páginas web informales. Finalmente, el tercero por la falta de un sistema multidisciplinario que brinde soporte profesional al médico para una apropiada prescripción del medicamento con las correctas indicaciones sobre las interacciones que pueden ocurrir entre medicamento – nutriente y/o medicamento - planta medicinal. Estos tres factores poseen una alta probabilidad de ocurrencia, lo cual a su vez podría provocar que no exista una adecuada adherencia al tratamiento farmacológico en los pacientes.

Por lo antes mencionado surge la interrogante que este trabajo pretende resolver: ¿cuáles son las interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico con warfarina como agente antitrombótico?

1.3. JUSTIFICACIÓN

En el Ecuador es muy común la administración de medicamentos con plantas medicinales o con alimentos debido al poco o nulo acceso a información científica sobre la adecuada administración de medicamentos. Comúnmente, esta práctica está fomentada por la falta de costumbre del paciente de leer la ficha técnica de los medicamentos, por la confianza del paciente en las prácticas de medicina ancestral o en el contenido de páginas web o redes sociales sin fundamento científico.

En este contexto, las interacciones farmacológicas podrían generar efectos positivos en la absorción del medicamento al combinarlos con alimentos. Por ejemplo, la administración de anticoagulantes orales con comidas de tipo graso mejoran la biodisponibilidad (1).

Por otra parte, también existen medicamentos que al consumirlos con alimentos (nutrientes) o plantas medicinales generan efectos adversos pudiendo llevar a la disminución de la concentración plasmática del medicamento y por lo tanto a la generación de efectos subterapéuticos. Por ejemplo, al combinar el hierro con

lácteos, el calcio contenido en los lácteos forma quelatos al combinarse con el hierro y no se absorbe (2)(3). También pueden mejorar la absorción del medicamento pudiendo incrementar la concentración plasmática del fármaco e inclusive causar efectos tóxicos dependiendo de la amplitud del intervalo terapéutico. Por ejemplo, los hipoglucemiantes orales administrados conjuntamente con *Lupinusmutabilis* pueden generar hipoglucemia (4). Como consecuencia, los efectos adversos relacionados con este tipo de interacciones farmacológicas podrían incrementar el tiempo de estancia hospitalaria o influir de manera relevante en el fracaso de la terapia farmacológica.

En general, los pacientes con terapia farmacológica anticoagulante y/o antiagregante, son polimedicados. Por tanto, el conocimiento y manejo de las interacciones farmacológicas es de suma importancia para la adherencia y éxito del tratamiento (5).

Por los motivos previamente expuestos, se consideró necesario el desarrollo de una revisión sistemática de las interacciones medicamento – alimento y medicamento – planta medicinal reportadas con la finalidad de que esta información sea de fácil acceso para el paciente y para los profesionales de la salud para reconocer o anticipar la ocurrencia de las interacciones de este tipo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Hasta hace no muchos años las interacciones fármaco-nutrimiento fueron consideradas como un tema relativamente alejado de la práctica clínica, hasta que por sí mismo se abrió camino a través de la relevancia de sus manifestaciones clínicas. Un claro ejemplo fue el propuesto en 1927 Burrows y Farr, quienes formularon la primera sospecha de una interacción fármaco-nutriente entre el: aceite mineral (laxante) y vitaminas liposolubles. Posteriormente, en el año 1939, Curtis y Balmer reafirmaron el efecto negativo del aceite mineral sobre la absorción del β -caroteno (6).

El Estado está en la obligación de organizar e implementar las políticas necesarias para atender todas las necesidades de salud que puedan surgir, ya sea por mantener una infraestructura adecuada, rehabilitación de alta calidad y tratamiento oportuno en el goce de este derecho como parte del derecho a la vida. La medicina es la herramienta básica relacionada con un sistema moderno, después de aplicar los métodos de diagnóstico adecuados, la medicina puede prevenir, curar, aliviar y tratar las enfermedades y sus síntomas. Sin embargo, cuando la medicación prescrita se administra de manera inadecuada, puede convertirse en una amenaza para la salud personal y colectiva (8).

Existen patologías de tipo cardiológico, hematológico y neurológico que requieren anticoagulación durante su tratamiento y para la prevención de complicaciones a largo plazo. La warfarina es el medicamento oral anticoagulante del arquetipo de esta función. Este medicamento inhibe los factores de coagulación que dependen de la vitamina K (7).

La terapia de anticoagulación con warfarina puede aumentar la liberación de placas ateroscleróticas y aumentar el riesgo de complicaciones sistémicas de microembolia

de colesterol. Cuando se observa este fenómeno, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina. Solo se describen aquellas que son frecuentes (1-10%), muy frecuentes (> 10%) y clínicamente relevantes, para el resto consultar la ficha técnica. Debido a los efectos anticoagulantes, la reacción adversa más común es el sangrado fatal o no ante cualquier tejido u órgano. El sangrado durante la terapia de anticoagulación no siempre está relacionado con el INR. Se han descrito casos de tratamiento continuo con warfarina en pacientes que registran alopecia y disminución de la densidad mineral ósea (9).

2.2 Fármaco

Este término está definido por la legislación americana como una sustancia utilizada con el fin de diagnosticar, brindar tratamiento, curación o la prevención de una enfermedad, o para tratar afecciones que repercutan en la estructura o el funcionamiento del organismo. Una definición más simple, pero práctica, sería describir un fármaco como cualquier producto químico o biológico que afecta al organismo y su funcionamiento (17).

El ingrediente activo es una sustancia natural, semisintética o biotecnológica, capaz de producir un cambio biológico medible al interactuar en el organismo. Además el fármaco influye en la afinidad específica que tienen los receptores (18).

2.3 Warfarina como agente antitrombótico

La warfarina impide que los factores de la coagulación II, VII, IX y X se formen en el hígado, ya que inhibe la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediadas por la vitamina K. Este medicamento no tiene un efecto trombolítico directo, sin embargo, limita la extensión de los trombos ya existentes (38).

La warfarina se utiliza en la profilaxis o en el tratamiento de la trombosis venosa, embolismo pulmonar, en complicaciones tromboembólicas que se asocian a fibrilación auricular o sustitución de válvulas cardíacas, después de un infarto agudo de miocardio, reduciendo el riesgo de muerte por infartos recurrentes.

La warfarina presenta algunos efectos negativos asociados a su uso. Entre ellos se encuentran: el sangrado principal (prevalencia de 60%), mal hemorrágico (40%) y el sangrado maligno que puede afectar la vida de los pacientes si no se gestiona correctamente (39).

Para alcanzar un efecto adecuado la dosis requerida depende de factores como la edad, el género, el índice de masa corporal (IMC), la ingesta de vitamina K, las comorbilidades y la administración de otros fármacos (40).

Existen algunas contraindicaciones en el uso de la warfarina como son la hipersensibilidad, el embarazo, las lesiones que pueden tener sangrado, las cirugías recientes o las intervenciones futuras en el sistema nervioso central, úlceras en el tracto gastrointestinal, cualquier clase de hemorragia, hipertensión arterial grave, la administración conjunta de elevadas dosis de AINE, entre otras (25).

2.4 Interacciones farmacológicas: farmacocinéticas y farmacodinámicas

La farmacocinética de un fármaco depende de la química y de los factores químicos y del paciente. Explica los efectos de los medicamentos en el cuerpo y estudia la unión al receptor, los efectos posreceptor y las interacciones químicas. La farmacocinética de un fármaco determina el inicio, la duración y la intensidad de sus efectos. El comportamiento farmacocinético de la mayoría de los fármacos se puede expresar mediante ecuaciones que involucran estos procesos (24).

La farmacodinamia estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y su acción dentro del organismo humano, en esta se pueden distinguir distintas propiedades como: efectos terapéuticos, efectos secundarios, centro de actividad y

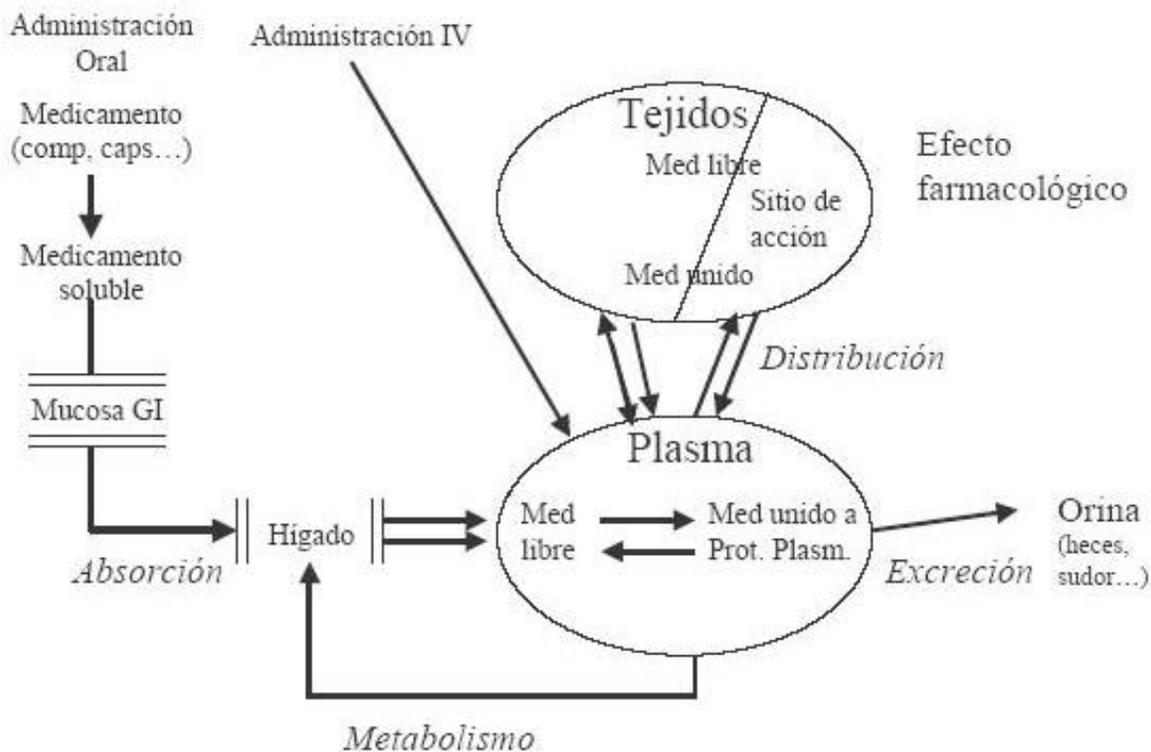
mecanismo de acción, estos efectos también pueden ser influenciados por factores como: edad, composición genética y patologías preexistentes (24).

2.5 Interacciones farmacocinéticas

Se refiere a las alteraciones cuantitativa o cualitativa relacionada con el efecto de un fármaco, Las interacciones farmacocinéticas ocurren durante la absorción, distribución, metabolismo o excreción y generalmente aumentan o disminuyen la concentración plasmática del fármaco (25).

Las interacciones farmacocinéticas son las que registran influencia a un fármaco sobre el ciclo del organismo, además incluyen alteraciones de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) (26) como se puede observar en la Figura 1.

Figura 1 Esquema de los procesos farmacocinéticos (26).



Es decir, estas interacciones son un fenómeno que surge cuando el efecto de un fármaco es modificado por la administración previa o simultánea de otro fármaco (27).

2.6 Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas se distinguen por el hecho de que dos fármacos que compiten por el mismo receptor, como la atropina (o un fármaco y un fármaco endógeno), pueden bloquear de forma opuesta el receptor muscarínico de acetilcolina (28).

Estas interacciones son relativamente previsibles ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. Suelen ser

comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar (26).

Ocurren cuando los efectos de un fármaco en los órganos son alterados por otro. En aquellos casos en los que aumenta la acción farmacológica, la interacción puede describirse como unidireccional: cuando el efecto disminuye, la interacción es bidireccional. Desde un punto de vista mecanicista, las interacciones farmacodinámicas pueden ser provocadas por dos (o más) fármacos que interactúan en un solo tipo de sitio subcelular (receptor) o en múltiples sitios dentro de un solo órgano relacionado con el sistema homeostático (29).

Se refiere a aquellos fármacos o medicamentos que cambian la sensibilidad o la respuesta del tejido a otro medicamento debido a su efecto similar (antonista) o bloqueo. Estos efectos generalmente ocurren, pero también pueden ser intracelulares (19).

2.7 Interacciones medicamento - nutriente y medicamento - planta medicinal

Las interacciones entre medicamentos y nutrientes son cada vez más importantes. Mientras que hace unos años no se tomaban en cuenta, ahora se sabe que los nutrientes de los alimentos pueden interactuar con los medicamentos. Por otra parte, también los medicamentos tienen un efecto sobre el estado nutricional del paciente pues son capaces de generar deficiencias nutricionales o interferir con los procesos naturales provocando hambre o anorexia, vómito o náuseas, entre otros síntomas. (30).

2.8 Principales aspectos que condicionan las interacciones farmacológicas

Edad avanzada

Los adultos mayores presentan generalmente más de una enfermedad diagnosticada, por lo que es común observar polimedicación en este grupo etario. Adicionalmente, los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento, modifican los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos (31).

La vejez, también llamada senescencia, en los seres humanos, la etapa final de la vida normal. Las definiciones de vejez no son consistentes desde los puntos de vista de la biología, la demografía (condiciones de mortalidad y morbilidad), el empleo y la jubilación y la sociología. Sin embargo, para fines administrativos y estadísticos públicos, la vejez se define a menudo como 60 o 65 años o más.

La vejez tiene una doble definición. Es la última etapa en los procesos de vida de un individuo, y es un grupo de edad o generación que comprende un segmento de los miembros más viejos de una población. Los aspectos sociales de la vejez están influenciados por la relación de los efectos fisiológicos del envejecimiento y las experiencias colectivas y valores compartidos de esa generación con la organización particular de la sociedad en la que existe.

Polimedicación

La polimedicación comprende el consumo de dos o más medicamentos en un periodo dado. A mayor cantidad de fármacos, mayor probabilidad de presentar interacciones farmacológicas (32).

Se considera un problema de salud pública ya que puede involucrar consecuencias como la falta de adherencia y los efectos clínicos asociados con las interacciones

farmacológicas que incrementan el riesgo de caídas de la morbilidad y mortalidad. Por ende, las consecuencias económicas para el Estado y para el paciente son negativas debido al incremento de gastos por la compra de medicamentos y por los días de hospitalización (32)

Estado de salud

Un paciente que está tomando medicación no tiene un estado de salud óptimo. Esta situación clínica es más visible cuando se refiere a los pacientes crónicos que deben recibir terapia farmacológica de por vida. En algunas ocasiones los pacientes cursan más de una enfermedad crónica, por lo que se incrementa el riesgo de sufrir interacciones farmacológicas entre medicamentos o del tipo medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal (32).

Intervalo terapéutico del medicamento

El intervalo terapéutico de un medicamento, hace referencia al margen comprendido entre la concentración plasmática mínima efectiva y la máxima efectiva (32).

Los medicamentos con intervalos terapéuticos amplios tienen menos probabilidad de presentar variabilidad en la concentración plasmática debida a interacciones farmacológicas y, por tanto, efectos adversos asociados presentan una menor importancia clínica. Lo contrario ocurre con los medicamentos con intervalos terapéuticos estrechos, en los que las modificaciones en las concentraciones plasmáticas, aunque sean mínimas, podrían llegar a tener mayor relevancia clínica (33).

Dieta

Las interacciones farmacológicas asociadas con la dieta son muy comunes ya que en la mayoría de pacientes los alimentos interfieren con la absorción de los medicamentos disminuyendo su eficacia, ocasionando efectos adversos o modificando su biodisponibilidad en el organismo. Cuando se dificulta predecir el esquema de absorción de un medicamento es recomendable que se administre con el estómago vacío, a menos que el paciente presente molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, etc (34).

La administración conjunta de nutrientes y medicamentos podría favorecer el desarrollo de reacciones químicas que generen un compuesto inactivo o la formación de quelatos que se depositan a nivel intestinal dificultando la absorción. Por este motivo, en algunos casos se recomienda administrar la medicación 1 o 2 horas antes o 2 horas después de las comidas. (34).

Método de alimentación

Varios pacientes son alimentados por vía enteral o vía parenteral de acuerdo a lo prescrito por el médico tratante con el objetivo de evitar la descompensación nutricional del paciente. Este método de alimentación es el más común en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (35). Cuando el paciente está sujeto a una alimentación enteral existe casi la seguridad de que dicho paciente tenga que someterse a la vez a terapia farmacológica, es aquí donde el riesgo de presentar una interacción entre medicamento - nutriente es mayor. Para evitar dicha interacción, idealmente debería interrumpirse la sonda de alimentación en el momento en el que se administra el medicamento. Sin embargo, este procedimiento no es el adecuado, porque existe la posibilidad de una descompensación nutricional (36).

La alimentación enteral esta comúnmente asociada a la presencia de interacciones farmacológicas por lo que deberían ser rápidamente reconocidas para prevenir efectos adversos del medicamento, aumentando la eficacia y seguridad del mismo (37).

Otro problema de relevancia clínica en cuanto al método de alimentación es la toma del medicamento junto con infusiones de plantas medicinales, debido a que no se conocen con exactitud todos los principios activos presentes en las plantas, pudiendo causar interacciones con el medicamento administrado de manera concomitante (37).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 Objetivo general

Compilar y analizar la información científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento – alimento o medicamento - planta medicinal en el tratamiento farmacológico con warfarina como agente antitrombótico.

3.2 Objetivos específicos

- Establecer la pregunta clínica de interés (PICO) y los criterios de inclusión / exclusión de los estudios revisados para la identificación de aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico con warfarina como agente antitrombótico.
- Elaborar las ecuaciones de búsqueda para la revisión sistemática de la información contenida en las bases de datos electrónicas PubMed, BVS y Google Académico.
- Seleccionar los estudios con información clínicamente relevante sobre interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal.
- Desarrollar la síntesis cualitativa e interpretación de los resultados de los estudios seleccionados.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados mediante los criterios del Instituto Joanna Briggs.
- Evaluar la calidad de la evidencia científica de los estudios seleccionados empleando la escala GRADE (Grades of Recommendation Assessment Development and Evaluation).

CAPÍTULO IV

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática

4.2 Universo y muestra

La información fue obtenida a través de una ecuación estructurada de búsqueda diseñada por las autoras y la directora, en bases de datos electrónicas PubMed, Google Académico y BVS. La investigación se enfocó en estudios originales de revistas científicas indexadas en el periodo de: 1960 – 2021, sobre las interacciones farmacológicas de la warfarina como agente antitrombótico con alimentos / nutrientes y/o plantas medicinales.

Se obtuvieron 1521 artículos mediante ecuaciones de búsquedas en las bases de datos electrónicas antes mencionada: 923 de Google Académico, 441 de BVS y 157 de PubMed. Posteriormente se analizaron individualmente los artículos y según los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos se seleccionaron 8. Tres de ellos no reportaron interacción alguna, uno reportó sinergismo, uno antagonismo y 3 reportaron una interacción que provoca toxicidad incrementada.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.3.1 Criterios de inclusión

- Tipo de Publicación: estudios publicados en revistas científicas indexadas.

- Fuentes documentales: PubMed, Google Académico y BVS.
- Periodo: 1960-2021.
- Idioma de las publicaciones: inglés y español
- Palabras clave utilizadas: Términos MeSH.
- Estudios: artículos originales de ensayos controlados aleatorizados referidos a interacciones entre nutrientes y/o plantas medicinales con la warfarina como agente antitrombótico.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Tipo de Publicación: estudios publicados en revistas científicas no indexadas.
- Fuentes documentales: otras diferentes a PubMed, Google Académico y BVS
- Periodo: fuera de los años 1960-2021
- Idioma de las publicaciones: cualquier otro idioma que no sea inglés y español.

4.4 Variables en estudio

- Bases de datos electrónicas de carácter científico
- Revista científica indexada
- Año de publicación
- Idioma
- Términos MeSH
- Evaluación GRADE
- Evaluación del Instituto Joanna Briggs

4.5 Métodos, técnicas e instrumentos

Se realizó una revisión estructurada de estudios originales publicados en revistas indexadas en las bases de datos digitales: PubMed, Google Académico y BVS.

4.5.1 Técnicas

La búsqueda, identificación y selección de artículos se realizó mediante el siguiente procedimiento:

1. Búsqueda de artículos en las bases de datos e identificación de artículos potenciales.

Se realizó una búsqueda de los artículos científicos de origen primario en inglés y español, en las bases de datos: PubMed, Google Académico y BVS mediante el uso de términos MeSH y la aplicación de ecuaciones de búsqueda para cada una de las tres bases de datos electrónicas. Las estrategias de búsqueda fueron ejecutadas de acuerdo a las recomendaciones PICO ((Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome).

Se utilizó el gestor bibliográfico “Zotero” con el fin de evitar la duplicación de artículos.

2. Selección de artículos potenciales

La selección de artículos se ejecutó considerando los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. A continuación, se ejecutó la lectura del resumen (“abstract”) de cada artículo identificado. Cuando se presentó alguna duda sobre la inclusión de un artículo, se realizó la lectura completa del texto con la finalidad de alcanzar un consenso entre las autoras (42).

Las autoras del proyecto de investigación actuaron como revisores individuales e independientes en la selección de los artículos potenciales.

En una matriz en Excel elaborada con esta finalidad se registró la información de artículos potencialmente elegibles, y se reportaron las causas por las que se eligieron para la revisión sistemática o se eliminaron, esto permitió a la directora de la investigación verificar la concordancia de los criterios de selección de las autoras.

3. Extracción de datos de los artículos seleccionados

La extracción de datos fue realizada por las autoras del trabajo de investigación, reportando los registros en una matriz en Excel elaborada con esta finalidad. Se registró información sobre el tema de estudio los resultados obtenidos La valoración de la calidad metodológica se realizó mediante la aplicación de la escala GRADE (43).

4. Análisis de calidad metodológica y científica de los artículos seleccionados

Los estudios se analizaron individualmente y se registraron los resultados de la evaluación de la calidad metodológica y científica se registraron en una matriz en Excel, elaborada para este fin (44).

5. Síntesis cualitativa y presentación de los resultados de la revisión sistemática.

La síntesis cualitativa incluyó una discusión sobre las limitaciones del estudio y los posibles sesgos. También se discutió acerca de los resultados y su aplicabilidad, con recomendaciones para futuros estudios.

Los resultados se presentaron mediante diagramas de flujo, tablas y gráficos para una mejor comprensión.

4.5.2 Instrumentos

Los datos del estudio se registraron en matrices elaboradas en Microsoft Excel: Tabla 1: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia GRADE y Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia BRIGGS

4.5.3 Procedimiento

Autorización

Las revisiones sistemáticas no requieren autorizaciones específicas de los autores de los estudios seleccionados.

Capacitación

Las capacitaciones sobre la elaboración de ecuaciones de búsqueda, evaluación de la calidad científica y metodológica de los artículos seleccionados y el proceso de desarrollo de la síntesis cualitativa de la revisión sistemática, estuvo a cargo de la Dra. Adriana Orellana Paucar, directora del proyecto de investigación.

Supervisión

El presente proyecto de investigación estuvo supervisado por la Dra. Adriana Orellana Paucar, directora del proyecto de investigación.

4.6 Plan de Tabulación y Análisis

La revisión sistemática de artículos científicos no involucra el análisis estadístico de la información extraída.

La tabulación de calificaciones asignadas a los estudios mediante la evaluación de la calidad científica y metodológica de los estudios se ejecutó a través de las funciones correspondientes del software Microsoft Excel.

4.7 Aspectos Éticos

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación en el Área de la Salud (COBIAS) de la Universidad de Cuenca.

4.8 Recursos

4.8.1 Recursos Humanos

- Autoras del proyecto de investigación:
 - Andrea María Cárdenas Romero.
 - María Pamela Tejada Bueno.
- Directora del proyecto de investigación:
 - Dra. Adriana Orellana Paucar.

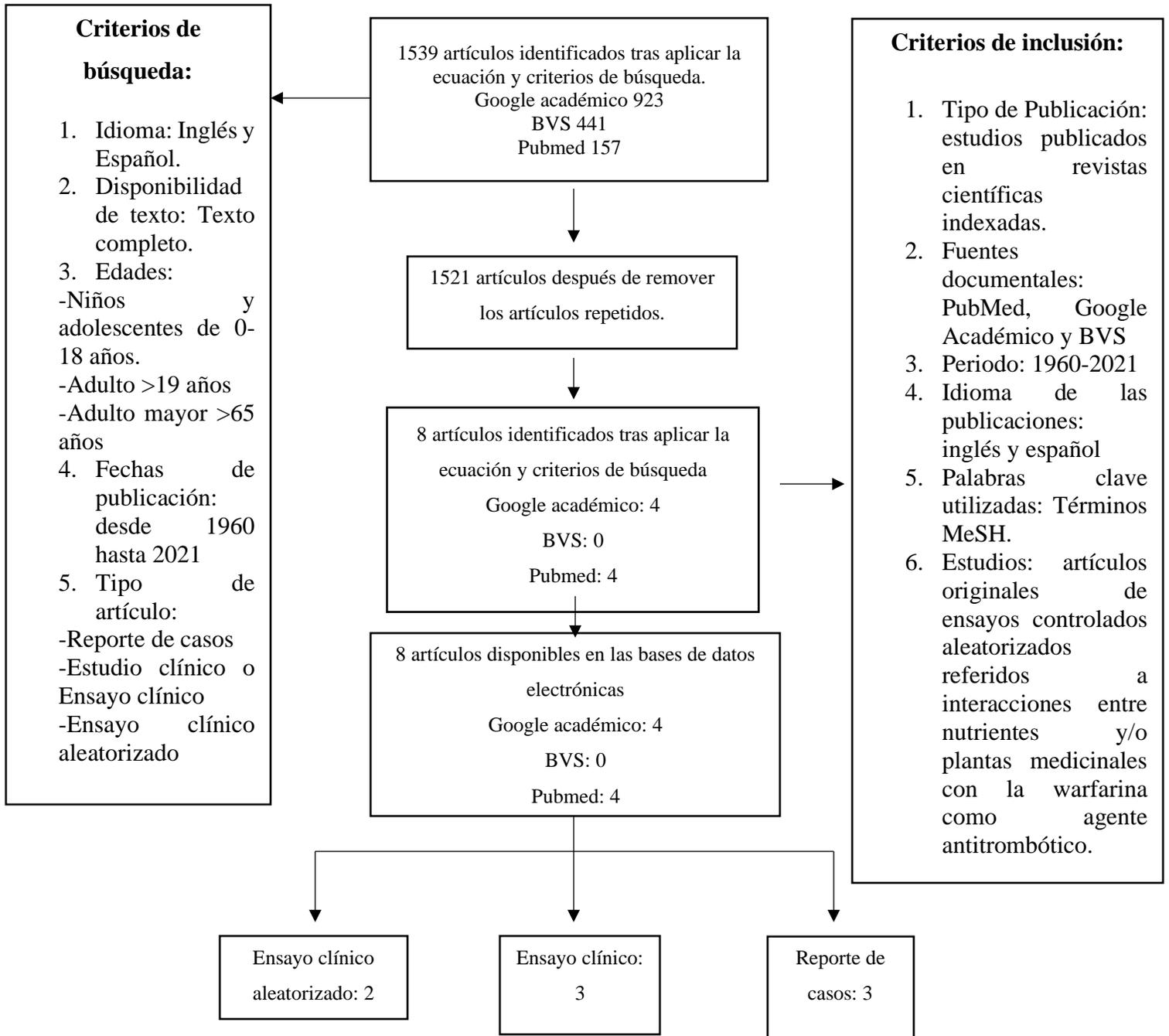
CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1 Resultados de la búsqueda

Mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas Google Académico, BVS y PubMed se obtuvieron 1.539 artículos, 15 fueron eliminados por estar duplicados y 3 por no ser artículos. Finalmente se obtuvo un total de 1.521 artículos. El total de cada base de datos electrónicas se sintetiza en la Tabla 1: Artículos por base de datos electrónica. Posteriormente se realizó la revisión de cada artículo con una lectura del resumen o abstract y conforme a los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 8 artículos, conforme se resume en el Gráfico 1.

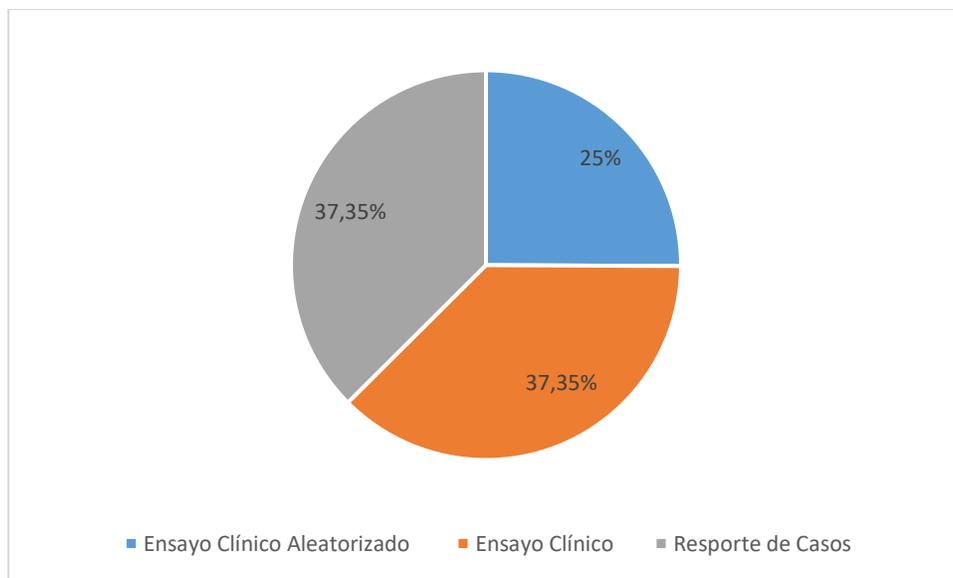
Gráfico 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura



5.2 Clasificación de artículos por tipo de estudio

El 25 % de los estudios científicos seleccionados corresponden a ensayo clínico aleatorizado. Con 37,5% se encuentra reporte de casos y a su vez con el mismo porcentaje estudios o ensayo clínico. Gráfico 2: Clasificación por tipo de estudio.

Gráfico 2. Clasificación de artículos por tipo de estudio



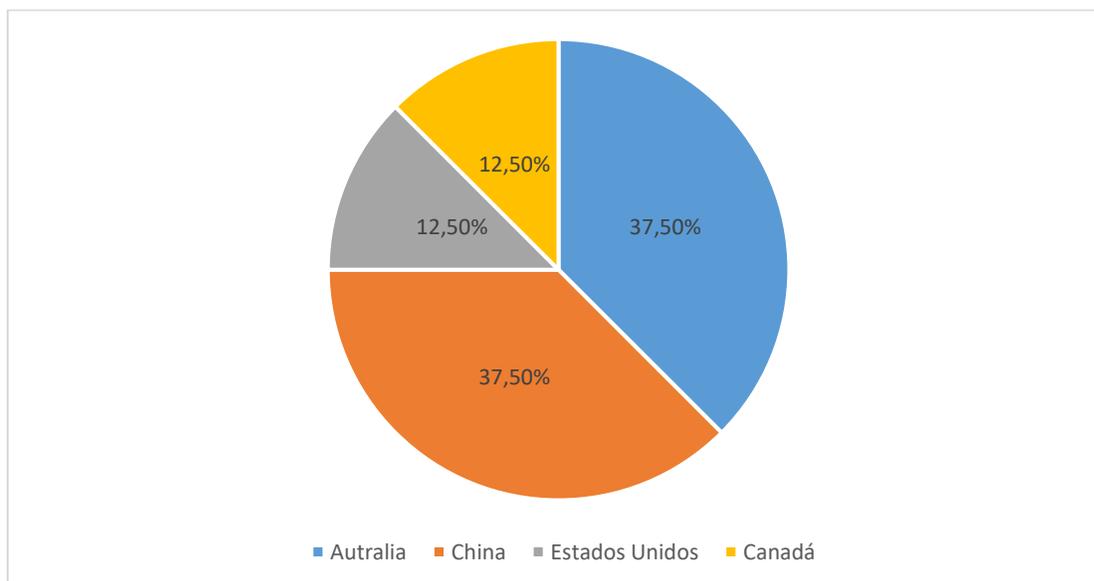
Fuente: Matriz de artículos científicos seleccionados

Elaboración: Autoras

5.3 Clasificación de artículos por países

Se han clasificado a los estudios de acuerdo al país en donde fue realizado el estudio, comparten el mismo porcentaje 37,5% China y Australia, mientras que Canadá y Estados Unidos representan un porcentaje de 12,5% cada uno. Gráfico 3: Clasificación de artículos por países.

Gráfico 3. Clasificación de artículos por tipo de estudio



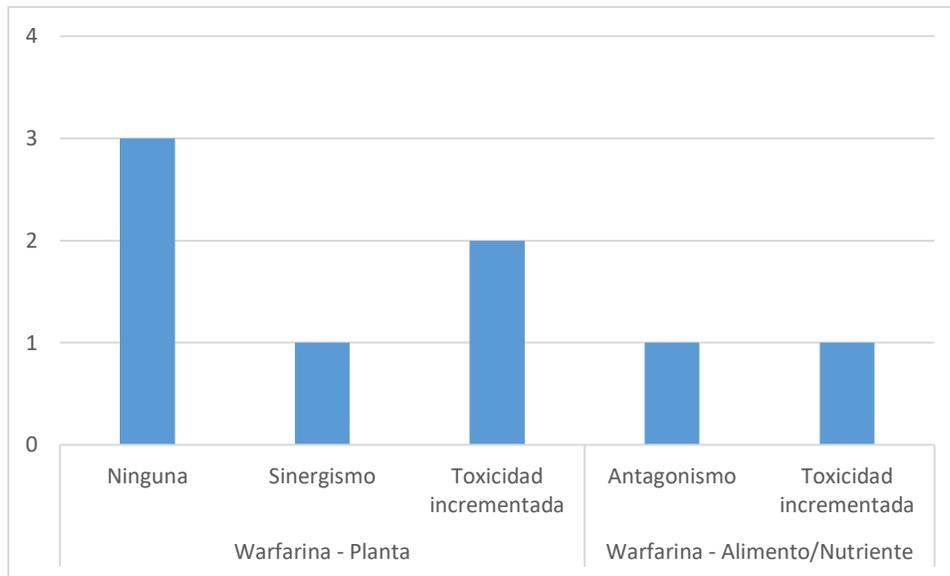
Fuente: Matriz de artículos científicos seleccionados

Elaboración: Autoras

5.4 Interacciones identificadas

Se realizó el análisis individual de cada artículo seleccionado para ser incluido en el estudio donde se reporta en tres artículos la ausencia de interacciones farmacológicas entre la warfarina y nutrientes/alimentos y/o plantas medicinales. En dos investigaciones se reporta toxicidad incrementada, una con alimento/nutriente y otra con planta medicinal. Una investigación reportó sinergismo de la warfarina con una planta medicinal mientras que otra investigación reportó antagonismo de la warfarina con alimento/nutriente. Gráfico 4: Interacciones identificadas.

Gráfico 4. Interacciones identificadas



Fuente: Matriz de artículos científicos seleccionados

Elaboración: Autoras

5.5 Calidad metodológica de la evidencia obtenida

Calidad metodológica

La búsqueda de información se reflejó en la metodología GRADE que según Aguayo, Flores y Soria (45) “En el sistema GRADE la calidad de la evidencia se clasifica, inicialmente, en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales; posteriormente, según una serie de consideraciones, la evidencia queda en alta, moderada, baja y muy baja. La fuerza de las recomendaciones se apoya no solo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores como son el balance entre riesgos y beneficios, los valores y preferencias de pacientes y profesionales, y el consumo de recursos o costes.” (45)

Respecto a la herramienta GRADE, se obtiene que los estudios analíticos evidencian calidad moderada, los reportes de caso: calidad baja y los estudios cuasi experimentales poseen una alta calidad. Tabla 8: Matriz de evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE).

Tabla 1: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia GRADE

Artículo N°	Autor(es)	Título	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de Publicación	Magnitud del efecto	Gradiente dosis respuesta	Efecto de factores confusores	
463	Jiang, X. et al.	Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects	Ensayo clínico	Baja	Ausencia de enmascaramiento de la asignación de grupos de tratamiento (-1)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática	No existe imprecisión	No existe sesgos de publicación	12 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
484	Josie A Cambria-Kiely	Effect of Soy Milk on Warfarin Efficacy	Reporte de Caso	Alta	Un solo paciente presenta el efecto adverso, sin poder generalizarlos. Ausencia de enmascaramiento de la	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática	No existe imprecisión	No existe sesgos de publicación	1 persona	Existe gradiente dosis respuesta (+1)	No se analizan factores confusores	Alta

					asignación de grupos de tratamiento (-2)								
812	Jiang, X. et al.	Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects : a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach	Ensayo Clínico Aleatorizado	Moderada	Ausencia de enmascaramiento de la asignación de grupos de tratamiento	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática	No existe imprecisión	No existe sesgos de publicación	24 personas	Existe gradiente dosis respuesta (+1)	No se analizan factores confusores	Alta
888	Zhuang, W. et al.	Medication with caution:	Reporte de caso	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la		No existe sesgos de publicación	4 personas	Existe gradiente dosis respuesta (+1)	No se analizan	Alta

		Analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets			asignación de grupos de tratamiento (-1)	encia de resultados	revisión sistemática		publicación			factores confusores	
1018	Mohammed Abdul, et al.	Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects	Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación de grupos de tratamiento. solo se incluyen los varones adultos jóvenes entre 18 y 34 años, lo que no permite generalizar los resultados al resto de la población;	Heterogeneidad no explicada de resultados individuales (-1)	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática	No existe imprecisión	No existe sesgos de publicación	12 personas	No existe gradiente dosis respuesta	Intervienen factores confusores como el genotipo	Baja

					existen 6 genotipos diferentes del sistema sanguíneo humano y este estudio se realizó en 2. (-3)								
1172	Shalansky, et al.	Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal	Ensayo clínico	Baja	No hubo dosis específica de Warfarina y los diarios son subjetivos. Ausencia de enmascaramiento de la asignación de grupos de tratamiento. (-2)	Existe heterogeneidad de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática	No existe imprecisión	No existe sesgos de publicación	171 personas	Existe gradiente dosis respuesta (+1)	Existen factores confusores en los resultados	Moderada

		nal analysis											
1332	Chunxia o Lv, et all.	The Effect of Compound Danshen Dripping Pills on the Dose and Concentration of Warfarin in Patients with Various Genetic Polymorphisms	Ensayo clínico	Alta	El estudio se realizó sólo en pacientes chinos y no se midieron los compuestos activos de la píldora de goteo del compuesto Danshen (CDDP). Ausencia de enmascaramiento de la asignación de grupos de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática	No existe imprecisión	No existe sesgos de publicación	59 personas	Existe gradiente dosis respuesta en relación al genotipo de los participantes (+1)	No se analizan factores confusores	Alta
1503	H. Leung, et al.	Warfarin overdoses due to the possible effects of Lycium barbarum L.	Reporte de caso	Baja	Un solo paciente reporta el efecto adverso, y presenta varias enfermedades concomitantes (-1).	Existe heterogeneidad en los resultados, debido a la variedad de medicame	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática	No existe imprecisión	No existe sesgos de publicación	1 persona	Existe gradiente dosis respuesta	Si existen factores confusores	Baja

UCUENCA

					Ausencia de enmascaramiento de la asignación de grupos de tratamiento (-1).	ntos suministrados								
--	--	--	--	--	---	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia BRIGGS

Reporte de casos													
Número de artículo	Autor (es)	Año de publicación	Título	Características demográficas claras	La historia clínica clara y cronológica	Condición actual del paciente claro	Diagnóstico, evaluación y resultados claros	Intervención o tratamientos claros	Condición después de la intervención clara	Los efectos adversos fueron descritos	El informe proporciona información que pueda ser utilizada	Observaciones	Resultado
484	Josie A Cambria-Kiely	2002	Effect of Soy Milk on Warfarin Efficacy	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No Aclara	Si	Este estudio tiene una limitación considerable al ser un solo paciente al que investiga, sin embargo los resultados obtenidos informan que si existe una interacción entre la leche de soya y la warfarina pero como se mencionó anteriormente al ser un solo paciente al que se estudia, no se puede realizar comparaciones para reafirmar esa interacción.	Se excluye

888	Wei Zhuang, et al	2020	Medication with caution: Analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No Aclar a	Si	En el caso de este estudio, fueron 4 pacientes analizados, cada uno con diferentes patologías, ingiriendo distintos tipos de hierbas para investigar si existe o no interacciones entre estas y los tratamientos con warfarina que lleva cada uno de los pacientes, sin embargo, no puede ser un estudio confiable ya que no hay una muestra grande que se pueda comparar las enfermedades, el tratamiento y dosificación del medicamento con las hierbas que ingirieron cada uno de los pacientes.	Se excluye
1503	H. Leung, et al.	2008	Warfarin overdose due to the possible effects of Lycium barbarum L.	Si	No	Si	No	No	No	No	Si	Hace falta información para considerarlo un reporte relevante para su inclusión en el estudio, además existe la limitación de que es solo un paciente ha reportado el efecto adverso, por lo que no tenemos modelo de comparación por ende tampoco podemos generalizarlo al resto de la población. Otra limitación es que la paciente tiene varias enfermedades concomitantes (4) y toma varios medicamentos al día (5), lo que deja en duda si la reacción está relacionada con la hierba o con las enfermedades concomitantes y su medicación.	Se excluye
Ensayo Clínico													

Número de artículo	Autor(es)	Año de publicación	Título	Causa y efecto claros	Participantes incluidos en alguna comparación similar	Participantes incluidos en alguna comparación similar.	Grupo de control existente	Múltiples mediciones del resultado	Seguimiento completo	Medición de resultados de los participantes en alguna comparación de la misma manera	Medición de resultados de manera confiable	Análisis estadístico apropiado	Observaciones	Resultado
463	Xue min Jiang, et al	2005	Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Este estudio se realizó con una muestra representativa de pacientes, con criterios de inclusión y descartando aquellos que no tenían las características que se buscaban, en este caso se realizó controles a cada paso de la investigación, obteniendo resultados confiables sobre la interacción entre la warfarina y las hierbas utilizadas, sin embargo, también existe una limitante que en esta investigación solamente se incluyeron individuos del sexo masculino.	Buscar más información

1172	Shalansky, et al.	2007	Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal	Si	No	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	En este estudio el tamaño de la muestra es estadísticamente significativo para tener confianza en los resultados, sin embargo, aunque hubo muchos eventos de sangrado para sacar conclusiones, se debe considerar que los cuestionarios fueron subjetivos y llenados sin entrenamiento previo, por lo que depende totalmente de la la autoidentificación del sangrado por parte del paciente, por lo que se sugiere que los resultados se confirmen con ensayos aleatorizados; Otra limitación fue que no hubo una dosis específica de warfarina, sino que hubo aumentos progresivos durante el estudio y hubo pocas semanas en las que ocurrieron tanto mediciones de INR como aumentos de dosis; el estudio informa que el análisis no controló todos los factores que podrían estar asociados con el sangrado.	Buscar mas información
------	-------------------	------	--	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	------------------------

13 32	Chun xiao Lv, et all.	2019	The Effect of Compound Danshen Dripping Pills on the Dose and Concentration of Warfarin in Patients with Various Genetic Polymorphisms	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	El tamaño de la muestra de este estudio es relativamente pequeño; sin embargo, se debe considerar que este estudio se enfoca en pacientes con patologías cardíacas, enfermedad coronaria y fibrilación auricular, por lo que el tamaño de la muestra es más relevante para este tipo de población. Una limitación fue que el estudio se realizó solo en pacientes chinos y no se midieron los compuestos activos de la píldora de goteo Compound Danshen (CDDP); por lo tanto, se debe realizar más investigación sobre los agentes activos contenidos en CDDP.					Buscar mas información
Ensayo Clínico Aleatorizado																		
Número de artículo	Autor(es)	Año de publicación	Título	Aleatorización real de pacientes	Ocultación de grupo de tratamiento	Grupos de tratamiento o similares al inicio	Participantes asignados al tratamiento	Participantes que reciben en tratamiento o asignados	Evaluadores cegados al tratamiento	Participantes tratados de manera idéntica	Seguimiento completo	Participantes analizados en los grupos asignados al azar	Medición de resultados de igual manera	Medición de resultados de manera confiable	Análisis estadístico adecuado	Diseño de ensayo apropiado	Observaciones	Resultado

812	Xue min Jiang, et al	2006	Investigation of the Effects of Herbal Medicines on Warfarin Response in Healthy Subjects: A Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling Approach	Si	No Aclara	Si	No Aclara	No Aplicación	No Aplicación	No Aclara	Si	No Aclara	Si	Si	No Aclara	No Aclara	Este estudio esta realizado en base a otros del mismo diseño, sin embargo, no tiene información clara sobre la metodología, inclusión, exclusión y aleatorización de pacientes, además de los grupos y sesgos durante el	Buscar mas información
-----	----------------------	------	---	----	-----------	----	-----------	---------------	---------------	-----------	----	-----------	----	----	-----------	-----------	--	------------------------

10 18	Mohammed Abdul, et al.	2008	Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects	Si	No Aclarada	Si	No Aclarada	No Aclarada	No Aclarada	Si	En este estudio existen una serie de limitaciones tales como: el tamaño de la muestra es relativamente pequeño, solo 12 participantes que concluyeron en el estudio; solo se incluyen adultos varones jóvenes entre 18 y 34 años, lo que	Buscar más información							
----------	------------------------	------	--	----	-------------	----	-------------	-------------	-------------	----	----	----	----	----	----	----	----	--	------------------------

Tabla 3a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos: datos informativos

Número de artículo	Autor (es)	Año de publicación	Idioma	Título	Revista	País	Información de el financiamiento del estudio	Tipo de estudio
463	Jiang, X. et al.	2005	Inglés	Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects	British Journal of Clinical Pharmacology	Australia	Asistencia económica brindada por Vincent Fairfax Family Foundation and National Health and Medical Research Council	Estudio cuasi - experimental
484	Josie A Cambria-Kiely	2002	Inglés	Effect of Soy Milk on Warfarin Efficacy	The Annals of Pharmacotherapy	Estados Unidos	No hay información.	Reporte de caso

812	Jiang, X. et al.	2006	Inglés	Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach	HERBAL MEDICINE	Australia	Asistencia económica brindada por National Health and Medical Research Council (NHMRC)	Estudio cuasi - experimental
888	Zhuang, W. et al.	2020	Inglés	Medication with caution: Analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets	Journal of Ethnopharmacology	China	Asistencia económica brindada por Foundation for Beijing Science & Technology Development of TCM of China (No. JJ2016-10)	Reporte de caso

							and the National of Traditional Chinese Medicine Innovative Talents Training Project of China	
1018	Mohammed Abdul, et al.	2008	Inglés	Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects	British Journal of Pharmacology	Australia	Asistencia económica brindada por National Health and Medical Research Council project grant, the St Vincent's Clinical Trial Centre (Darlinghurst, NSW, Australia).	Estudio quasi-experimental

117 2	Shalansky , et all.	2007	Inglés	Risk of warfarin-related bleeding events and suprathereapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis	Pharmacotherapy	Canadá	Asistencia ecnómica brindada por St. Paul's Hospital Foundation, Vancouver, British Columbia, Canada	Estudio analítico transversal
133 2	Chunxiao Lv, et all.	2019	Inglés	The Effect of Compound Danshen Dripping Pills on the Dose and Concentration of Warfarin in Patients with	Clinical Therapeutics	China	Asistencia económica brindada por la Fundacion de Ciencias Naturales de China	Estudio cuasi - experimental

				Various Genetic Polymorphisms				
150 3	H. Leung, et all.	2008	Inglés	Warfarin overdose due to the possible effects of <i>Lycium barbarum</i> L.	Food and Chemical Toxicology	China	No hay información.	Reporte de caso

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras

Tabla 3b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: métodos, participantes, objetivos y resultados

Número de artículo	Métodos de reclutamiento	Participantes	Métodos de recolección de datos	Objetivos del estudio	Resultados del estudio	Medida de los resultados
463	Este fue un estudio aleatorio de tres vías con 12 sujetos sanos.	Se seleccionaron sujetos entre 20 y 36 años que estaban dentro del 15% del peso corporal ideal para la altura y la constitución. El grupo de estudio estaba formado por seis sujetos caucásicos y seis asiáticos. Todos los sujetos eran no	No hay información	Investigar el efecto de dos medicamentos a base de hierbas comunes, el ginkgo y jengibre, sobre la farmacocinética y farmacodinámica de la warfarina y los efectos de estas hierbas sobre la coagulación.	No se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos de S- o R-warfarina en los pacientes después del tratamiento con ginkgo o jengibre.	Tasa de excreción urinaria de S-7-hidroxywarfarina, unión a proteínas, farmacodinamia.

		fumadores y fueron seleccionados en base a la historia clínica, examen físico y el resultado de las pruebas de laboratorio clínico.				
484	Un paciente que estuvo en una clínica de práctica grupal multiespecializada que tenía un	Se seleccionó a una paciente de raza blanca, de 70 años de edad que se encontraba con un	La recolección de datos se realizó mediante pruebas de INR y reporte de casos	Describir el efecto de la leche de soja sobre el INR de un paciente tratado con warfarina.	La relación temporal entre el inicio de la leche de soja y los valores subterapéuticos	Pruebas de INR realizadas durante diferentes días en donde el paciente

	tratamiento con warfarina durante 7 meses.	tratamiento estable con warfarina.			en el INR de un paciente.	consume leche de soya.
812	Los pacientes fueron seleccionados por un estudio de control abierto y aleatorizado de dos ensayos clínicos que se han publicado anteriormente.	En cada estudio participaron doce sujetos sanos, y la edad media fue 26 ± 5 años y el peso corporal promedio fue de 76 ± 14 kg.	Pruebas clínicas realizadas anteriormente en Vincent's Hospital Human Research Ethics Committee, Sydney, Australia, and the University of Sydney Human Research Ethics, Australia.	Investigar los mecanismos PK-PD de las interacciones hierba-fármaco con warfarina utilizando modelos de población PK-PD y evaluar las implicaciones clínicas de las interacciones hierba-warfarina utilizando un enfoque de simulación.	Ninguna de las hierbas estudiadas tuvieron un efecto directo sobre la farmacodinamia de la warfarina	Concentraciones de S-warfarina y actividad del complejo de protrombina (PCA) derivada del INR

888	Pacientes que acudieron al Hospital Xuanwul of Capital Medical University.	Los pacientes seleccionados fueron: 1. Una mujer china de 57 años con antecedentes de enfermedad cardíaca y fibrilación auricular, infarto cerebral hace 1 año, donde fue estabilizada con terapia de anticoagulación con warfarina. 2. Un hombre de 60 años fue diagnosticado con infarto cerebral agudo, hipertensión durante 6 años, fibrilación auricular durante 3 años. 3.	La recolección de datos se realizó mediante casos clínicos	Notificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) resultantes del uso de la medicina china en combinación con tabletas de warfarina sódica.	La warfarina en combinación con diferentes medicinas tradicionales chinas a base de hierbas presenta riesgos de fluctuaciones del INR y reacciones adversas como hemorragias.	Pruebas de INR realizadas en diferentes días en donde se consume las hierbas chinas.
-----	--	--	--	--	---	--

		<p>Varón de 67 años, diagnosticado de infarto cerebral agudo tras sustitución valvular cardíaca. 4. Una mujer china de 20 años diagnosticada con trombosis del seno venoso cerebral.</p>				
--	--	--	--	--	--	--

1018	El reclutamiento fue realizado mediante los criterios de inclusión y exclusión	Se reclutó a doce sujetos varones sanos, que no fumaban, no tomaban ningún medicamento, incluidos suplementos de hierbas / vitaminas, durante al menos 2 semanas y tenían entre 18 y 34 años.	En el estudio fueron seleccionados después de revisar el historial médico completo, examen físico y evaluación de laboratorio clínico.	Investigar el impacto de dos medicamentos a base de hierbas de uso común, el ajo y el arándano, sobre la farmacocinética y farmacodinamia (PKPD) de la warfarina en sujetos varones sanos de genotipo CYP2C9 y VKORC1 conocido.	El arándano aumentó significativamente el área bajo la curva INR-tiempo en un 30% cuando se administró con warfarina en comparación con el tratamiento con warfarina sola. La coadministración de ajo no alteró significativamente la farmacocinética o farmacodinamia de la warfarina. Ningún sujeto experimentó hemorragia mayor	Las muestras de plasma obtenidas de cada uno de los pacientes, fueron tomadas en diferentes momentos después de la dosificación de warfarina en cada tratamiento se analizaron utilizando un ensayo de HPLC quiral validado.
------	--	---	--	---	--	--

					<p>o lecturas de INR superiores a 4. Dos sujetos en el grupo de tratamiento con arándano-warfarina experimentaron erupciones y un sujeto tuvo evidencia de hemorragia nasal (presencia de sangre seca en la nariz) aproximadamente 72 h después del tratamiento con warfarina. Los sujetos que consumían ajo</p>
--	--	--	--	--	--

					informaron el olor característico del ajo y un sujeto se quejó de sequedad en los labios. No se informaron eventos adversos con el tratamiento con warfarina sola	
--	--	--	--	--	---	--

1172	<p>Los participantes potenciales para este estudio fueron identificados durante la admisión al St. Paul's Hospital (Vancouver, Columbia Británica, Canadá) o mediante la revisión de los registros de la clínica ambulatoria del St. Paul's Hospital.</p>	<p>Los pacientes eran elegidos para el estudio se les prescribió warfarina durante un período esperado de al menos 4 meses después de la inscripción, eran fluidos en lectura y escritura en inglés (como se demostró durante la entrevista inicial) y tenían 19 años o más.</p>	<p>En el momento de la inscripción de los participantes, a cada paciente se le proporcionó un diario que contenía 16 encuestas idénticas y se le indicó que completara una encuesta el mismo día cada semana durante 16 semanas. Los diarios fueron diseñados para capturar información sobre el uso de warfarina, eventos</p>	<p>Evaluar el riesgo de hemorragia y anticoagulación supratérmica asociados con el uso concomitante de warfarina y MCA en una muestra de pacientes que reciben tratamiento con warfarina a largo plazo.</p>	<p>También hubo una asociación positiva significativa entre el uso de dos o más MCA y la prevalencia de un evento hemorrágico. Ninguna CAM individual aumentó significativamente el riesgo de un INR supratérmico, ni tampoco el número de CAM utilizadas durante el período del diario de 16 semanas.</p>	<p>En 155 sujetos (91%), el INR se midió al menos una vez (media $6,1 \pm 3,5$) durante el período en el que estaban completando sus diarios.</p>
------	---	--	--	---	--	--

			hemorrágicos y exposición a otros factores previamente reportados para aumentar el riesgo de hemorragia y anticoagulación supratrapéutica.			
--	--	--	--	--	--	--

1332	Se reclutó un total de 64 pacientes con cardiopatía coronaria y AF de 4 hospitales de 2013 a 2016 en Tianjin; 59 pacientes completaron el ensayo.	Un total de 64 pacientes con cardiopatía coronaria y FA. Todos los participantes inscritos en este estudio eran chinos. El porcentaje de sujetos masculinos y femeninos fue 64,41% (n = 38) y 35,59% (n = 21), respectivamente. La edad media de estos pacientes fue de 63 años (rango, 49-79 años).	Se desarrolló y valido un método UPLC-MS / MS robusto y sensible con una columna quiral para la cuantificación simultánea de Swarfarina y R-warfarina en plasma humano. El método se aplicó para comparar la concentración de warfarina en pacientes que tomaban warfarina con y sin CDDP.	Describir los cambios necesarios en la dosis y concentración de warfarina y evaluar el riesgo de hemorragia cuando se administra warfarina concomitantemente con CDDP.	El CDDP no aumenta el riesgo de hemorragia en pacientes que tienen tratamiento con warfarina.	Al final de cada período, Se recolectaron 4 muestras de sangre (cada una de 3 ml) para determinación de la concentración de warfarina. El 4 los tiempos de muestreo fueron 1 concentración mínima (antes la administración de warfarina), 1 cerca del pico concentración (1,5 h) y 2 en fase de
------	---	--	--	--	---	---

						<p>eliminación. A continuación, se determinaron las concentraciones de R- y S- warfarina utilizando el método UPLC- MS / MS con una columna quiral. La concentración de warfarina total fue la suma de los enantiómeros R y S</p>
--	--	--	--	--	--	---

1503	Una mujer de nacionalidad China con una dosis estable de warfarina que experimentó dos episodios de un INR elevado después de beber té de hierbas que contenía <i>Lycium barbarum</i> L.	Mujer china de 80 años con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión, accidente cerebrovascular en 1999 y fibrilación auricular.	Prueba de INR y reporte de casos	Ilustrar la posible interacción de medicamentos a base de hierbas entre la warfarina y <i>L.barbarum</i> L.	La warfarina en combinación con una infusión de hierbas concentrada que contiene <i>L. barbarum</i> L. provoca una elevación del INR.	Pruebas de INR
------	--	--	----------------------------------	---	---	----------------

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras

Tabla 3c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: medicamento de interés e interacciones farmacológicas

Número de artículo	Método de prescripción	Interacción farmacológica	Tipo de interacción	Nutriente / Alimento involucrado	Hierba medicinal involucrado	Consideraciones de seguridad	Limitaciones del estudio
463	Se administró una sola dosis de 25 mg de rac-warfarina a cada sujeto con y sin pretratamiento con múltiples dosis de ginkgo (dos tabletas, 3 al día-por 1 semana) o jengibre (tres tabletas, 3 al	Interaccion planta- medicamento	Ninguna	-----	Ginkgo y jengibre	Ninguna	El estudio fue realizado en 12 pacientes sanos, por lo que los resultados no podemos generalizar a la población enferma, la muestra no es relevante.

	día-por 1 semana)						
484	warfarina 3 mg/d	Interacción medicamento-nutriente	Antagonismo	Leche de soya	----	Valores subterapéuticos en el INR	Este estudio reporta lo de un paciente estudiado por lo que los resultados no podemos comparar con la población general.
812	Una sola dosis de warfarina (25 mg) y después St John's	Interacción planta-medicamento	Ninguna	----	St John's, ginseng asiático, ginkgo y jengibre	Ninguna	El estudio es realizado con una muestra pequeña, y solamente en

	mosto, ginseng asiático, Ginkgo biloba o jengibre ".						pacientes hombres sanos.
888	1. warfarina sódica de 2,5 mg / día. 2. warfarina 3,0 mg / día. 3. warfarina 3 mg / día. 4. warfarina 3,75 mg / día.	Interacción planta- medicamento	sinergismo	-----	"Gouqizi, Hypericum perforatum, Panax notoginseng, Salvia miltiorrhiza Bge, Sparganium stoloniferum, Curcuma. Kwangsiensis, Pueraria lobata, Paeonia suffruticosa, Paeonia veitchii, Gleditsia sinembarnsis,	Fluctuaciones en el INR y sangrados	Este estudio fue realizado en 4 pacientes, muestra pequeña, cada paciente tenía una enfermedad cardiaca distinta y tomaba dosis diferentes de warfarina.

					Pteria martensii, Panaida notoginseng, Liquida		
1018	Tabletas de Coumadin 5mg	Interaccion nutriente- medicamento	Toxicidad incrementada	Cranberry (Vaccinium macrocarpon) jugo concentrado (labelled to contain 500mg of cranberry juice concentrate) Los	----	Los resultados se midieron utilizando muestras de sangre, sin embargo, dos sujetos en el grupo de tratamiento con arándano y warfarina experimentaron erupciones y un sujeto tuvo evidencia de sangrado nasal	Este estudio es el primero de su tipo en explorar la variación del gen VKORC1 y las interacciones con la warfarina. El tamaño de muestra relativamente pequeño para cada genotipo es

				pacientes recibieron dos capsulas tres veces al dia, lo que equivale a 57 g de fruta al día		(presencia de sangre seca en la nariz) aproximadamente 72 h después del tratamiento con warfarina.	una de las limitaciones de este estudio y podría ser la razón de los resultados variables. Por lo tanto, se necesitan más estudios futuros para confirmar estos hallazgos.
1172	Warfarina. Dosis media: 9,5 - 150 mg / semana.	Interacción planta- medicamento	Toxicidad incrementada	-----	No se especifican cantidades, ninguna CAM por si sola aumenta significativamente el riesgo de hemorragia, en conjunto existen un aumento de	No se reportan reacciones adversas específicas	Las reacciones adversas son subjetivas por parte de los pacientes, o pueden haber sido pasadas por alto y no informadas.

					su efecto farmacológico entre Jengibre y Coenzima Q10.		
1332	Dosis de warfarina: primer periodo 3.41 mg; segundo periodo 3.39 mg	Interacción planta-medicamento	Ninguna	-----	Compound Danshen dripping pill (CDDP)	El CDDP no aumenta el riesgo de hemorragia en los pacientes que se encuentran en tratamiento con warfarina.	Una de las limitaciones de este estudio fue que la interacción de warfarina y CDDP se investigó solo en participantes chinos. Además, en este estudio no se midieron las concentraciones

							plasmáticas de ingredientes activos en CDDP.
1503	Dosis de warfarina: 15,5 - 16 mg / semana	Interacción planta-medicamento	Toxicidad incrementada		Lycium Barbarum L.	INR elevado	Es el reporte de un caso, por lo que no podemos generalizar los resultados al resto de la población.

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras

Tabla 4 Tabla resumen de artículos científicos seleccionados

463	(46)	<p>El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de dos medicinas a base de hierbas comunes, el ginkgo y el jengibre, sobre la farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina y el efecto independiente de estas hierbas sobre el estado de la coagulación. El ginkgo y el jengibre a las dosis recomendadas no afectan significativamente el estado de la coagulación, la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina en sujetos sanos.</p>
484	(47)	<p>La warfarina se ha utilizado durante más de medio siglo por sus efectos anticoagulantes. Las indicaciones para el uso de warfarina incluyen la prevención y el tratamiento de la tromboembolia y diversas afecciones cardiovasculares como la fibrilación auricular (FA). Los pacientes con FA tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular embólico que a menudo resulta en una discapacidad grave o la muerte. Varios ensayos controlados aleatorios mostraron una disminución del riesgo de accidente cerebrovascular en casi un 70% por año en pacientes con FA no valvular en tratamiento con warfarina a largo plazo. Un indicador importante de riesgo de accidente cerebrovascular embólico en pacientes tratados con warfarina es el índice internacional normalizado (INR). El riesgo de episodios embólicos se duplica si el INR disminuye a 1,7 y el riesgo de hemorragia aumenta significativamente con INR > 4,0 -5,0</p>

812	(48)	Este estudio se basa en uno realizado previamente donde se utiliza un grupo de individuos con una edad promedio de 26 años con un peso promedio de 76kg, a los que se les administra una dosis única de Warfarina de 25mg y luego reciben una hierba ya sea: St John's, ginseng asiático, ginkgo o jengibre, en este estudio se pueden comparar los resultados ya que los pacientes fueron elegidos con aspectos clínicamente similares.
888	(48)	Este estudio incluye 4 pacientes, cada uno con diferentes enfermedades cardíacas, y diferentes tipos de dosis de medicamentos donde se administran junto con hierbas chinas, sin embargo no se incluye ya que no tiene un grupo de estudio considerable.
1018	(49)	Existe una creciente evidencia y preocupación clínica con respecto a las interacciones entre medicamentos y hierbas. La warfarina se ha implicado en casi 50 interacciones entre hierbas y fármacos se conoce que el 58% de los pacientes que tomaban warfarina también consumían medicamentos a base de hierbas, que tienen el potencial de interactuar con el anticoagulante. A pesar de una mayor conciencia del potencial de las interacciones entre hierbas y medicamentos, la falta de evidencia clínica rigurosa sobre la importancia y los posibles mecanismos involucrados plantea un desafío para que los médicos y los consumidores tomen decisiones racionales sobre la combinación segura de medicamentos complementarios y convencionales.
1172	(50)	Hasta donde sabemos, este es el primer análisis longitudinal de los factores de riesgo de hemorragia e

		<p>INR supraterapéutico en pacientes que toman warfarina, junto con una evaluación integral del riesgo asociado con el uso de MCA en esta población. Para respaldar la validez de los datos, se confirmaron varios factores de riesgo de hemorragia previamente identificados, incluidos el INR objetivo elevado, la diarrea, el uso de acetaminofén, el aumento del consumo de alcohol y el aumento de la edad.</p>
1332	(51)	<p>La seguridad de una terapia combinada con warfarina y CDDP es siempre una preocupación. Nuestra investigación anterior mostró que la combinación de warfarina y CDDP mejoró la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía coronaria y FA. Este estudio describe los cambios necesarios en la dosis y concentración de warfarina y evalúa el riesgo de hemorragia cuando se administra warfarina concomitantemente con CDDP.</p>
1503	(52)	<p>La warfarina se ha utilizado durante muchas décadas como anticoagulante y ocupa un lugar importante en el tratamiento de la tromboembolia en el hospital y la comunidad. Sin embargo, la warfarina también es famosa por su interacción farmacológica debido a su metabolismo por el citocromo P450 (CYP). Su estrecho índice terapéutico y su ruta de metabolismo lo convierten en uno de los fármacos más intensamente investigados. En la actualidad, más investigaciones se dirigen a la investigación de la interacción entre hierbas y medicamentos, ya que el público en muchas sociedades tiene acceso libre a medicamentos a base de hierbas, como la comunidad china. La coadministración de hierbas medicinales</p>

		occidentales y tradicionales puede suponer un riesgo significativo si no se controla de cerca
--	--	---

Fuente: Artículos científicos seleccionados.

Elaborado por: Autoras

CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

Interacción Warfarina-Leche de soja

Según la investigación realizada por Cambria (47) acerca de un estudio de caso, se deduce que la modificación de los valores del INR puede deberse a la administración de inductores metabólicos que producen interacciones entre fármacos y hierbas medicinales. Este estudio no asegura totalmente que la leche de soja haya influenciado en el descenso de la INR en el paciente, por lo que se recomienda realizar más estudios acerca del tema, aunque la interacción principal descubierta fue el descenso de la INR a partir del consumo de leche de soja.

De acuerdo a la escala de medición GRADE la calidad científica es alta debido a que cumple con todos los criterios. Sin embargo, en la escala de BRIGGS considera que se debe excluir este estudio por la limitación considerable de ser solo un paciente, ya que no se puede realizar comparaciones dentro del estudio para reafirmar la posible interacción entre la warfarina y la leche de soja.

Interacción Warfarina- arándano rojo

Mohammed, et al (49), en su estudio sobre la interacción entre Warfarina y arándano rojo en sujetos sanos de genotipo CYP2C9 y VKORC1, los resultados que se obtuvieron fue que el arándano rojo aumentó de manera significativa el área bajo la curva del INR en un 30%, se mostró interacciones dependientes del genotipo VKORC1, con la Warfarina, lo que debe considerarse para una investigación profunda, se concluye de esta manera, que el arándano rojo altera la farmacodinámica de la Warfarina con el riesgo de aumentar sus efectos en la

persona, es por esto que la combinación de este medicamento con la planta debe ser controlado y vigilado de manera cuidadosa.

En la escala de medición de GRADE la calidad científica es baja, porque intervienen factores confusores como el genotipo, se incluye únicamente a varones adultos jóvenes entre 18 y 34 años. De la misma forma ocurre con la escala de valoración de BRIGGS, existen varias limitaciones como el tamaño de la muestra, solo se incluyen adultos varones y se realizó en 2 genotipos del sistema sanguíneo humano. Por lo que se recomienda buscar más información y que en futuras investigaciones la muestra sea amplia donde el rango de edad y genotipo no sea una limitante para poder generalizar los resultados al resto de la población.

Interacción Warfarina-Píldora de goteo de Danshen

En el estudio realizado por Chunxiao, et al (51); menciona que la combinación de warfarina y píldora de goteo de Dansehn es útil para pacientes con enfermedad coronaria y fibrilación auricular, la principal reacción que se presenta es la hemorragia, a pesar, de ser útil, esta combinación supone también ciertos riesgos para la persona. La dosis de Warfarina no tuvo cambio significativo con o sin CDDP, las concentraciones máximas de Warfarina S y Warfarina total fueron significativamente diferentes en pacientes con CYP4F2 C/C (genotipo), lo que determina que el genotipo también puede estar implicado en la interacción del medicamento y la píldora.

En la escala de medición de GRADE la calidad científica es alta, y en la escala de medición de BRIGGS, se obtiene que el tamaño de la muestra es pequeño porque se enfoca en pacientes con patologías cardíacas y solamente en población china, así mismo, no se midieron los compuestos activos de la píldora de goteo Compound Danshen (CDDP). Por lo tanto, se debe buscar más información.

Interacción Warfarina-*Lycium barbarum*

Respecto a la interacción de la Warfarina con la hierba *Lycium barbarum*, se realizó un estudio de Leung, et al (52), en donde en un estudio de caso la paciente con antecedentes clínicos y tratamiento de Warfarina consume adicionalmente té de esta hierba, lo que recae en una elevación significativa de INR, en dos episodios consecutivos, lo que supone una interacción no favorable entre el medicamento y la infusión herbolaria, se supone que la ingesta de té de hierbas puede además influir en la gestión de la anticoagulación de las personas.

En la escala de medición GRADE la calidad científica es baja por lo que solo reporta el caso de un paciente, es decir no hay modelo de comparación, además el mismo tiene cuatro enfermedades concomitantes y toma cinco medicamentos al día dejando en duda si la interacción se le adjudica a la planta medicinal o a las enfermedades y su medicación. Lo que concuerda con la escala de medición de BRIGGS.

Interacción Warfarina- medicina china

Zhuanga, et al (55) en su estudio, menciona que las fluctuaciones del INR se acompañaron de hemorragias en pacientes que utilizaban esta medicina de manera regular concomitantemente con Warfarina, existe un riesgo potencial de hemorragia debido a la interacción entre MTC y Warfarina. En consecuencia, la combinación de Warfarina y medicina china tradicional a base de hierbas puede significar riesgos en el INR y reacciones adversas como hemorragias, es por esto que las interacciones entre medicamento y hierbas debe ser estudiada a profundidad.

En la escala de GRADE, se obtiene una calidad científica alta. Sin embargo, en la escala de medición de BRIGGS, da como resultado que no es una investigación confiable porque no existe una muestra representativa ya que participan solamente

4 personas con diferentes patologías, por lo que no se puede comparar la enfermedad, tratamiento y dosificación.

Interacción Warfarina -Medicina complementaria

Shalansky, et al (50), en su estudio acerca de el riesgo de hemorragias relacionadas con la warfarina y la medicina complementaria, menciona que al aplicar Warfarina durante 3 meses se la detectó como un factor de riesgo significativo identificado para el INR supratrapéutico, las terapias de medicina complementaria asociadas a un mayor riesgo de hemorragia incluyeron la cayena, el jengibre, la corteza de sauce, la hierba de San Juan y la coenzima Q10. Por lo tanto, el uso combinado de estas terapias puede suponer riesgos graves para la salud.

Según la escala de GRADE, la calidad científica es moderada ya que se llenaron diarios de manera subjetiva de acuerdo a la percepción del paciente y sin entrenamiento previo. Lo que concuerda con la escala de medición de BRIGGS, en esta se obtiene que se recomienda buscar más información para confirmar los resultados mediante ensayos aleatorizados y dosis específica de warfarina ya que hubo aumento progresivo sin mediciones de INR.

Interacción Warfarina Hierbas medicinales (San Juan, Ginseng, Ginko, Jengibre)

Los efectos de las hierbas medicinales han sido discutidos por varios investigadores, sin embargo, el estudio de Xueming, et al (54), al probar la interacción entre Warfarina y hierba de San Juan, Ginseng, Ginko y jengibre en sujetos sanos, obteniendo como resultado que la coadministración de hierba de San Juan aumentó de manera significativa la CL/F de la S-warfarina, el tratamiento de ginseng produjo un aumento moderado de la CL/F y el ginko y jengibre no

afectaron en nada a la farmacocinética de la Warfarina. A pesar de los efectos encontrados en San Juan y ginseng no se presentaron interacciones significativas en la farmacodinámica o farmacocinética de la Warfarina.

En la escala de medición GRADE se obtuvo como resultado que, la calidad científica del estudio es alta. De igual manera, en la escala de BRIGGS se obtienen resultados confiables, no obstante, no se incluye al sexo femenino en la investigación por lo que se recomienda buscar más información.

Interacción Warfarina- Ginko y Jengibre

En el estudio realizado por Xueming et al (46), muestra que el INR y la agregación plaquetaria no se afectaron directamente por el uso de ginko biloba o jengibre. Estas hierbas medicinales no tuvieron un impacto fuerte en los volúmenes de distribución ni unión a proteínas de la S-warfarina ni de la R-warfarina. Finalmente se concluye que ginko biloba y jengibre al ser administrados en dosis recomendadas y controladas no intervienen en el estado de coagulación ni farmacocinética o farmacodinámica en personas sanas.

Analizando la escala de medición de GRADE se obtiene como resultado que la calidad científica es moderada, debido a que existen sesgos en los participantes al incluir a personas solo de sexo masculino. Lo que concuerda con la escala de BRIGGS, existen limitantes en esta investigación al no incluir los dos sexos, obteniendo como resultado buscar más información, por lo que se puede incluir al sexo femenino para incrementar la validez de la investigación y poder generalizar los resultados a la población.

En sentido, en los estudios realizados por de Xueming, et al (54) y Xueming, et al (46) sobre la interacción entre Warfarina- Ginko y Jengibre, señalan que estas hierbas medicinales no intervienen en el estado de coagulación y tampoco interfiere en la farmacocinética de la Warfarina. Así también, de acuerdo a los resultados obtenidos en la escala de GRADE y BRIGGS se señala que, la calidad científica es

alta y moderada respectivamente. No obstante, existen limitaciones en las investigaciones debido a que, no se incluye al sexo femenino.

Shalansky, et al (50) y Xueming, et al (54), concuerdan que la hierba de San Juan supone un riesgo para la salud al consumirla concomitantemente con warfarina.

CAPÍTULO VII

7.CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 Conclusiones

- Con las ecuaciones de búsqueda aplicadas para la revisión sistemática se encontraron un total de 1539 artículos con los siguientes resultados, de Google académico 936, de BVS 447 y de PubMed 156 artículos. Tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión en la Matriz de artículos seleccionados se obtuvo como resultado ocho artículos clínicamente relevantes para su revisión, cuatro de Google Académico y cuatro de PubMed, de los cuales se desarrolló la síntesis cualitativa e interpretación de resultados de los ocho estudios clínicamente relevantes mediante una matriz.
- De acuerdo a la escala de medición GRADE el artículo No. 1018 que corresponde a la interacción con el arándano rojo y No. 1503 correspondiente a la hierba Lycium barbarum, tienen una calidad científica baja debido a que existen factores confusores como el genotipo sanguíneo, las enfermedades concomitantes y los medicamentos administrados respectivamente.
- Según la escala de medición GRADE el artículo No. 463 que corresponde a la interacción con Ginko y Jengibre y el artículo No. 1172 correspondiente a la medicina complementaria tienen una calidad científica moderada debido a la limitación de participantes del sexo femenino, la subjetividad del paciente al llenar diarios sin entrenamiento previo y no contar con una dosis específica del medicamento en cuestión.
- Aplicando la escala de medición GRADE se obtuvo 4 artículos con calidad científica alta que fueron, artículo No. 484 referente a la leche de soja, artículo No. 812 que corresponde a las hierbas medicinales (San Juan, Ginseng, Ginko, Jengibre), artículo No. 888 correspondiente a la medicina china y artículo No. 1332 que se hace alusión a la píldora de goteo de Danshen.

Debido a que, no existen limitaciones, inconsistencias, imprecisión, sesgos ni efectos confusores, es decir se cumple con todos los criterios.

- Según la escala de medición BRIGGS recomienda buscar mas información de cinco estudios, artículo No. 463 correspondiente a Ginko y Jengibre, artículo No. 812 que corresponde a las hierbas medicinales (San Juan, Ginseng, Ginko, Jengibre), artículo No. 1332, artículo No. 1018 que corresponde al arándano rojo, artículo No. 1172 que hace alusión a la medicina completaría que se hace referencia a la píldora de goteo de Danshen. Debido a que las muestras tienen limitaciones.
- De acuerdo a la escala de medición BRIGGS se obtuvo como resultado que se debe excluir tres estudios, artículo No. 484 referente a la leche de soja, artículo No. 888 que se refiere a la medicina china, y el artículo No. 1503 correspondiente a la hierba Lycium barbarum. Por razón de que es un estudio de un caso en específico, tienen diferentes patologías con muestra estadísticamente pequeña sin poder comparar enfermedad, tratamiento y dosificación, se estudia en una muestra con rango de edad limitado y en dos genotipos sanguíneos, la subjetividad de los diarios llenados sin entrenamiento previo sin dosis específica de warfarina, el participante estudiado tiene varias enfermedades concomitantes y toma algunos medicamentos por lo que no existe una relación directa con la warfarina.
- La Warfarina como medicamento debe ser investigada de manera más profunda en combinación con plantas medicinales o alimentos ya que la medicina alternativa está tomando fuerza de manera mundial, y muchas personas la utilizan sin conocer los riesgos potenciales en su salud. Se entiende entonces, que las plantas medicinales y/o alimentos pueden afectar en cierto modo a la Warfarina, pero no intervienen directamente en la farmacocinética o farmacodinámica del medicamento, pueden elevar niveles de componentes, pero no difunden riesgos graves de salud. Es una opción clave consultar la utilización de estas hierbas o nutrientes al tener tratamientos con Warfarina.

7.2 Recomendaciones

- Se recomienda utilizar un tratamiento entre medicamento y planta medicinal controlado por un profesional de salud, que sepa dar indicaciones y anticipar las posibles interacciones entre warfarina – nutriente y/o warfarina – planta medicinal. Ya que existen interacciones que pueden potenciar o disminuir la acción del fármaco pudiendo incluso ocasionar efectos graves dependiendo de la dosis e interacción.
- La warfarina al consumirse con leche de soja puede ocasionar un descenso del INR, sin embargo, esto ha sido el reporte de caso de un paciente por lo que no podemos asegurar que esto suceda con la población en general, sin embargo, se recomienda estar atentos a cualquier efecto adverso si se consume concomitantemente warfarina y leche de soja o evitar consumir al mismo tiempo dicho medicamento con este nutriente.
- Al relacionar el consumo de warfarina con arándano rojo se demostró que altera la farmacodinámica del medicamento produciendo aumento del INR, sin embargo, la calidad de evidencia científica es baja. Se recomienda en manera de lo posible no consumir de manera junta arándano rojo con warfarina y en caso de que se lo haga estar atento a cualquier efecto adverso para recurrir al médico y reportar la interacción.
- La warfarina consumida con el danshen produjo hemorragia en algunos pacientes, este estudio tuvo una calidad científica alta por lo que se recomienda no consumirlo de manera concomitante con la warfarina.
- Se recomienda no consumir concomitantemente warfarina con medicina china tradicional (MCT) ya que la MCT actúa a manera de sinergismo con la warfarina pudiendo producir hemorragia en la persona que lo consume, el

estudio tiene una calidad científica alta sin embargo el reporte a sido solamente de cuatro pacientes donde no se pudo relacionar enfermedad, tratamiento y dosificación.

- La planta medicinal *Licium barbarum* consumida con la warfarina demostró que aumenta el INR, sin embargo, la calidad de la evidencia científica es baja ya que el estudio fue realizado en un paciente que tenía enfermedades concomitantes y consumía varios medicamentos, por lo que no se puede asegurar que el efecto reportado sea por la planta medicinal mencionada. Se recomienda estar atento a cualquier efecto adverso y reportarlo inmediatamente en caso de que suceda.
- Dos estudios demostraron que la hierba de San Juan aumenta significativamente la acción de la warfarina al consumirlo de manera concomitante, dichos estudios tienen una calidad científica alta por lo que, se recomienda evitar su consumo asociado.

CAPÍTULO VIII

8.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minighin E, Bragança K, Anastácio L, Minighin E, Bragança K, Anastácio L. Interacción de la droga warfarina con la vitamina K y otros productos alimenticios. Revista chilena de nutrición. 2020; 47(3).
2. González R. Biodisponibilidad del hierro. Revista Costarricense de Salud Pública. 2005; 14(26): p. 6-12.
3. Ríos I. Efecto de la suplementación con calcio sobre la biodisponibilidad de hierro. Universidad de Chile; 2011.
4. Aviles M, Flores R. Validación del efecto fitoterápico de un medicamento en base a extractos vegetales de lupinus/aloe (regumetacel) para el tratamiento de la diabetes tipo 11, artritis reumática, artrosis, y gastritis. Revista de Ciencia, Tecnología e Innovación. 2017; 15(16): p. 933-948.
5. Aldaz A, Aroca V, Delgado O, Eyaralar T, Gil G, Girona L. Introducción de las interacciones farmacológicas Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.
6. Araujo DA. Fármaco-nutrimento: interacción insuficientemente considerada. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2014; 19(2): p. 244-250.
7. Chávez D. Efectividad anticoagulante de la warfarina en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), 1 de Enero al 31 de Octubre del 2016. Universidad Católica Santiago de Guayaquil; 2017.
8. Aular Y. Escasez de medicamentos y su repercusión en la salud. Salus. 2014; 18(2).

9. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Warfarina. Pediamécum. 2020.
10. Peña A. Farmacología Genera. UVS. 2017.
11. Lo Presti A, Aular Y, Fernández Y, Carrillo M, Arenas E. Interacciones farmacológicas potenciales en pacientes con enfermedad cardiovascular polimedamentos. Salus. 2015; 19(2).
12. Avello E, Silveira E, Peña F, Camacho E, Arce M. Fármaco vigilancia con especial referencia a la situación en Cuba. Parte I. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria. 2009; 10(4).
13. Brenner G, Stevens C. Farmacología Básica. El Sevier. 2019; 1(5).
14. Virruete S. Manual de Conocimientos Básicos de Farmacología México; 2015.
15. Morón F, Levy M. Farmacología general; 2001.
16. Terry K. Conceptos emergentes de farmacología de receptores. Handb Exp Pharmacol. 2019;(260): p. 17-41.
17. Lynch S. Introducción a los fármacos. niversity of California San Francisco School of Pharmacy. 2019.
18. Maya J. Introducción a la farmacología. Medwave. 2007; 7(3).
19. Shalini L. Introducción a los fármacos; 2019.
20. Ponce H. ¿Qué sabe usted acerca de.eficacia y efectividad de los fármacos? Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2008; 39(1): p. 53-54.
21. Pérez J. Eficiencia en el uso de los medicamentos. Revista Cubana de Farmacia. 2003; 37(1).
22. Marley J. Definitions: Efficacy, Effectiveness, Efficiency. Adelaide. 2000.

23. Pérez J. Eficiencia en el uso de los medicamentos. Revista Cubana de Farmacia. 2003; 37(1).
24. Le J. Generalidades sobre la farmacocinética. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/generalidades-sobre-la-farmacocin%C3%A9tica>.
25. Arazo P, De los Santos I. Interacciones farmacocinéticas. Rilpivirina. 2013; 31(52): p. 12-19.
26. Girona L. Interacciones farmacológicas. Sefh. 2021.
27. Santibáñez C, Roque J, Morales G. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. Revista chilena de pediatría. 2014; 85(5).
28. Flores J, Ochoa M, López L, Trejo E, Morelos A. Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración. Revista ADM. 2016;; p. 227-234.
29. Rawlins M. Pharmacodynamic Drug Interactions. In: Schlegel B. (eds) Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. J.F. Bergmann-Verlag, Munich. 1977; 83: p. 1574-1577.
30. Araujo D. Fármaco-nutrimiento: interacción insuficientemente considerada. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2014; 19(2): p. 244-250.
31. Oscanoa T. Interacción medicamentosa en Geriatria. An Fac med. 2004; 62(52): p. 119-126.
32. Mestres C, Duran M. Farmacología en Nutrición Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.

33. Escobar L. THERAPEUTIC DRUG MONITORING AND PRACTICAL ASPECTS OF PHARMACOKINETICS. REV MED CLIN CONDES. 2016;; p. 605-614.
34. Salazar E, Pimentel E. Interacciones Entre Alimentos y Fármacos. Acta Odontol venez. 2002; 40(2): p. 330.
35. Ferreira R, Carvalho M. Interacciones entre fármacos y entre fármacos y nutrientes en la nutrición enteral: una revisión basada en evidencias. Nutrición Hospitalaria. 2014; 30(3): p. 514-518.
36. Heldt T, LS. Drug nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations. RevBras Ter Intensiva. 2013; 25(2): p. 162-167.
37. San Miguel M, Sánchez J. Interacciones alimento/medicamento.. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011; 35(1): p. 3-12.
38. Rodriguez R. VADEMÉCUM FARMACÉUTICO. 28th ed. Quito: EDIFARM; 2018.
39. Somarriba F. Factores asociados a intoxicación mayor por warfarina en pacientes con anticoagulación oral atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Octubre 2016 – Octubre 2017. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2018.
40. Castelhanos R, Ferrer I, Segura L, OM, Alfonso M. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. Revista Archivo Médico de Camagüey. 2014; 18(2): p. 226-239.
41. Sheldon S. Dieta para quienes toman warfarina: ¿qué alimentos debo evitar? Mayo Clinic. 2020.
42. Córdoba S. Importancia de la revista científica en la transferencia de conocimiento. Latindex. 2010; 31.

43. Pinillo A, Cañedo R. El MeSH: una herramienta clave para la búsqueda de información en la base de datos Medline. ACIMED. 2005; 13(2): p. 1-1.
44. Moreno B, Muñoz M, Domancic S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral. 2018;: p. 184-186.
45. Aguayo J, Flores B, Soria V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cirugía Española. 2014; 92(2).
46. Xuemin J, Kenneth W, Winston L, Alaina A, Basil R, Colin D, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. British Journal of Clinical Pharmacology. 2006; 59(4): p. 425-432.
47. Cambria J. Effect of Soy Milk on Warfarin Efficacy. The Annals of Pharmacotherapy. 2015; 36.
48. Cárdenas A, Tejada P. JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies. The Joanna Briggs Institute. 2021.
49. Mohammed A, Jiang X, Williams K, Day R, Roufogalis B, Liaw W, et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin withcranberry but not with garlic in healthy subjects. British Journal of Pharmacology. 2008; 154: p. 1691–1700.
50. Shalansky S, Richardson K, Kerr C. Risk of Warfarin-Related Bleeding Events andSuprathereapeutic International Normalized Ratios Associated with Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis. PHARMACOTHERAP. 2007; 27(9).
51. Chunxiao L, Changxiao L, Jia L, Ziqiang L, Yanfen L, Jinxia S, et al. The Effect of Compound Danshen Dripping Pills onthe Dose and Concentration of

Warfarin in Patients with Various Genetic Polymorphisms. *Clinical Therapeutics*. 2019; 41(6): p. 1097.

52. Leung H, Hung A, Hui A, Chan T. Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum*. *Food and Chemical Toxicology*. 2008; 46: p. 860–1862.